

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ 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

Xigduo 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Xigduo 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Xigduo 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

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

Xigduo 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter (tablet).

Xigduo 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

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

Xigduo 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Xigduo er indiceret til voksne på 18 år eller ældre med type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion til at forbedre den glykæmiske kontrol:

- til patienter, hvis maksimalt tålte dosis af metformin alene ikke giver tilstrækkelig kontrol
- i kombination med andre glucosesænkende lægemidler, herunder insulin, til patienter, hvor metformin og disse lægemidler ikke giver tilstrækkelig kontrol (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgængelige data om forskellige kombinationer)
- til patienter, der allerede er i behandling med kombinationen af dapagliflozin og metformin som separate tabletter.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne med normal nyrefunktion (GFR \geq 90 ml/min)

Til patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret på monoterapi med metformin eller metformin i kombination med andre glucosesænkende lægemidler, herunder insulin

Den anbefalede dosis er én tablet to gange dagligt. Hver tablet indeholder en fast kombination af dapagliflozin og metformin (se pkt. 2). Patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på metformin alene eller i kombination med andre glucosesænkende lægemidler, herunder insulin, bør have en samlet daglig dosis af Xigduo svarende til 10 mg dapagliflozin plus den samlede daglige dosis metformin eller den nærmeste terapeutisk egnede dosis, der allerede tages. Når Xigduo anvendes i kombination med insulin eller et β -cellestimulerende middel såsom sulfonylurinstof, kan det overvejes at give en lavere dosis af insulinet eller sulfonylurinstoffet for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.5 og 4.8).

Til patienter, der skifter fra separate dapagliflozin- og metformintabletter

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

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let nedsat nyrefunktion, GFR 60-89 ml/min. Den maksimale daglige dosis er 3000 mg metformin og skal helst fordeles på 2-3 daglige doser. Dosisreduktion kan dog overvejes i relation til nedsat nyrefunktion. Hvis der ikke findes en passende styrke af Xigduo, bør enkeltstofferne anvendes enkeltvist i stedet for fastdosis-kombinationen.

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

Xigduo frarådes til patienter med GFR < 60 ml/min (se pkt. 4.4). Dapagliflozins virkning er afhængig af nyrefunktionen, og virkningen er nedsat hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion og mangler sandsynligvis helt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

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

Ældre (≥ 65 år)

Da metformin delvist udskilles af nyrene, og da ældre patienter har større sandsynlighed for at få nedsat nyrefunktion, bør dette lægemiddel anvendes med forsigtighed efterhånden som alderen stiger. Monitorering af nyrefunktionen er nødvendig for at forhindre metformin-associeret laktatacidose, specielt hos ældre patienter (se pkt. 4.3 og 4.4). Der bør også tages hensyn til risikoen for volumendepletering med dapagliflozin (se pkt. 4.4 og 5.2). På grund af den begrænsede terapeutiske erfaring med dapagliflozin til patienter på 75 år og derover, anbefales det ikke at starte behandling i denne population.

Pædiatrisk population

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

Administration

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

4.3 Kontraindikationer

Xigduo er kontraindiceret til patienter med:

- overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1;
- enhver type af akut metabolisk acidose (såsom laktatacidose, diabetisk ketoacidose);
- diabetisk prækoma;

- svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2);
- akutte tilstande med potentiale til at ændre nyrefunktionen såsom:
 - dehydrering,
 - svær infektion,
 - shock;
- akut eller kronisk sygdom som kan forårsage vævshypoksi såsom:
 - hjerte- eller respirationssvigt,
 - nyligt overstået myokardieinfarkt,
 - shock;
- nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2);
- akut alkoholintoksikation, alkoholisme (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

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

Laktatacidose

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

Patienterne skal informeres om, at i tilfælde af dehydrering (alvorlig diarré eller opkastning, feber eller nedsat væskeindtagelse) skal metforminbehandlingen afbrydes midlertidigt, og at det anbefales, at de kontakter en læge.

Lægemidler, som kan medføre akut nedsættelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og NSAID'er), bør opstartes med forsigtighed hos patienter i behandling med metformin. Andre risikofaktorer for laktatacidose omfatter stort alkoholforbrug, leverinsufficiens, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand forbundet med hypoksi samt samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage laktatacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

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

Nedsat nyrefunktion

Virningen af dapagliflozin, en bestanddel af dette lægemiddel, er afhængig af nyrefunktionen, og virningen reduceres hos patienter, som har moderat nedsat nyrefunktion, og er sandsynligvis ikke til stede hos patienter med svær nedsat nyrefunktion. Derfor frarådes dette lægemiddel til patienter med moderat til svær nedsat nyrefunktion (patienter med GFR < 60 ml/min) (se pkt. 4.2).

Metformin udskilles af nyrene, og moderat til svær nyreinsufficiens øger risikoen for laktatacidose (se pkt. 4.4).

Nyrefunktionen skal bestemmes:

- Inden behandlingsstart og regelmæssigt derefter (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).
- Mindst 2 til 4 gange om året ved nyrefunktion med et GFR-niveau, der nærmer sig moderat nedsat nyrefunktion, og hos ældre patienter.
- Før start på behandling med samtidige lægemidler, der kan nedsætte nyrefunktionen, og periodisk derefter.
- Hvis nyrefunktionen falder til under $GFR < 60$ ml/min bør behandlingen seponeres.
- Metformin er kontraindiceret hos patienter med $GFR < 30$ ml/min, og behandlingen skal afbrydes midlertidigt ved tilstedeværelse af tilstande, der påvirker nyrefunktionen (se pkt. 4.3).

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

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

På grund af dapagliflozins virkningsmekanisme øges 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.

Dette lægemiddel 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-tarmsygdom).

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

Patienter, der får dette lægemiddel, 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 dette lægemiddel anbefales hos patienter, som udvikler volumendepletering, indtil volumendepleteringen er blevet korrigeret (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 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 overvejes ved behandling af pyelonefritis eller urosepsis.

Ældre (≥ 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 1-receptorblokkere (ARB). Der gælder de samme anbefalinger relateret til nyrefunktionen for ældre patienter som for alle andre patienter (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Hos forsøgspersoner på ≥ 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 ≥ 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 på 75 år og derover. Det anbefales ikke at indlede behandling 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 dette lægemiddel af forsigtighedsmæssige hensyn ikke anvendes til patienter, der er i samtidig behandling med pioglitazon. De foreliggende epidemiologiske data for pioglitazon tyder på en lille øget risiko 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 dette lægemiddel, få et positivt analyseresultat for glucose i urinen.

Administration af iodholdige kontrastmidler

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

Kirurgi

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

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

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

Dapagliflozin

Farmakodynamiske interaktioner

Diuretika

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

Insulin og β -cellestimulerende midler

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

Farmakokinetiske interaktioner

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

I *in vitro*-studier medførte dapagliflozin hverken hæmning af CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 eller induktion af CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

Dette lægemiddel forventes således ikke at ændre den metaboliske clearance af samtidigt administrerede lægemidler, der metaboliseres af disse enzymer.

Virkning af andre lægemidler på dapagliflozin

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

Efter samtidig administration af dapagliflozin og rifampicin (induktor af forskellige aktive enzymer til transport og metabolisme af lægemiddelstoffer) sås 22 % fald i systemisk eksponering for dapagliflozin (AUC), men uden klinisk væsentlig påvirkning af 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 pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hydrochlorthiazid, bumetanid, valsartan, digoxin (et P-gp-substrat) eller warfarin (S-warfarin, et CYP2C9-substrat) eller de antikoagulerende virkninger af warfarin, målt ud fra INR-værdi. En kombination af en enkeltdosis dapagliflozin 20 mg og simvastatin (et CYP3A4-substrat) resulterede i en 19 % stigning i AUC af simvastatin og en 31 % stigning i AUC af simvastatinsyre. De højere simvastatin- og simvastatinsyre-eksponeringer betragtes ikke som klinisk relevante.

Andre interaktioner

Virkningerne af rygning, diæt, plantelægemidler 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.

Metformin

Samtidig brug frarådes

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

Alkohol

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

Iodholdige kontrastmidler

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

Kombinationer, der kræver forsigtighed

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

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

Insulin og β -cellestimulerende midler

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Dette lægemiddel bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Dapagliflozin eller metformin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør advares om risikoen for hypoglykæmi, når dette lægemiddel anvendes i kombination med andre glucosesænkende lægemidler, som er kendt for at forårsage hypoglykæmi.

4.8 Bivirkninger

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

Dapagliflozin plus metformin

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I en analyse af 5 placebokontrollerede studier med dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin, lignede sikkerhedsresultaterne dem fra den præspecificerede poolede analyse med 12 placebokontrollerede dapagliflozinstudier (se Dapagliflozin, *Sammendrag af sikkerhedsprofilen* nedenfor). Der blev ikke identificeret nogen yderligere bivirkninger for gruppen, som fik dapagliflozin plus metformin sammenlignet med dem, som blev rapporteret for de individuelle studier. I den særskilte poolede analyse af dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin blev 623 forsøgspersoner behandlet med dapagliflozin 10 mg som tillægsbehandling til metformin og 523 blev behandlet med placebo plus metformin.

Dapagliflozin

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

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

Tabel 1. Bivirkninger for dapagliflozin og metformin IR (immediate release) fra kliniske studier samt fra postmarketingdata^a

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>		Vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner ^{*,b,c} Urinvejsinfektion ^{*,b,d}	Svampeinfektion ^{**}		
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Hypoglykæmi (ved samtidig anvendelse af sulfonylurinstof eller insulin) ^b		Volumen-depletering ^{b,e} Tørst ^{**}	Diabetisk ketoacidose ^k	Laktatacidose Vitamin B ₁₂ -mangel ^{h,§}
<i>Nervesystemet</i>		Smagsforstyrrelser [§] Svimmelhed			
<i>Mave-tarmkanalen</i>	Gastrointestinale symptomer ^{i,§}		Forstoppelse ^{**} Mundtørhed ^{**}		

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
Lever og galdeveje					Forstyrrelser i leverfunktionen § Hepatitis §
Hud og subkutane væv					Urticaria § Erytem § Pruritus §
Knogler, led, muskler og bindevæv		Rygsmarter*			
Nyrer og urinveje		Dysuri Polyuri*,f	Nykturi Nedsat nyrefunktion **,b		
Det reproduktive system og mammae			Vulvovaginal pruritus** Genital pruritus**		
Undersøgelser		Forhøjet hæmatokrit ^g Nedsat renal kreatininclearance ^b Dyslipidæmi ^j	Forhøjet kreatinin i blodet **,b Øget urinstof i blodet** Vægttab**		

^aTabellen viser bivirkninger identificeret i op til 24 ugers (korttids) data, uanset om patienten fik anden akut medicin pga. hyperglykæmi, med undtagelse af de forekomster, der er markeret med §, hvor bivirknings- og hyppighedskategorierne er baseret på information fra produktresuméet for metformin, som er tilgængeligt i EU.

^bSe det tilsvarende punkt herunder for yderligere oplysninger.

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

^dUrinvejsinfektion omfatter følgende foretrukne termer, anført efter rapporteret hyppighed: Urinvejsinfektion, blærebetændelse, urinvejsinfektion forårsaget af *Escherichia*, genito-urinvejsinfektion, pyelonefritis, trigonitis, urethritis, nyreinfektion og prostatitis.

^eVolumendepletering omfatter de foruddefinerede foretrukne termer: Dehydrering, hypovolæmi, hypotension.

^fPolyuri inkluderer de foretrukne termer: pollakisuri, polyuri, øget urinproduktion.

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

^hLangvarig behandling med metformin har været associeret med nedsat absorption af vitamin B₁₂, som i meget sjældne tilfælde kan resultere i klinisk signifikant vitamin B₁₂-mangel (f.eks. megaloblastisk anæmi).

ⁱGastrointestinale symptomer såsom kvalme, opkastning, diarré, abdominalsmerter og appetitløshed forekommer hyppigst ved behandlingsstart og går spontant over i de fleste tilfælde.

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

^kSe pkt. 4.4

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

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Dapagliflozin plus metformin

Hypoglykæmi

Ved studier af dapagliflozin som tillægsbehandling i kombination med metformin, var hyppigheden af mindre alvorlige tilfælde af hypoglykæmi omtrent den samme i gruppen, som blev behandlet med dapagliflozin 10 mg plus metformin (6,9 %) og i gruppen, som blev behandlet med placebo plus metformin (5,5 %). Der blev ikke rapporteret om alvorlige tilfælde af hypoglykæmi.

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

Dapagliflozin

Hypoglykæmi

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

Ved studier af dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin eller som tillægsbehandling til sitagliptin (med eller uden metformin), var hyppigheden af 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 insulin viste en større forekomst af hypoglykæmi (se pkt. 4.5).

I et studie af tillægsbehandling til insulin op til 104 uger blev der rapporteret om tilfælde af svær hypoglykæmi hos 0,5 % og 1,0 % af de forsøgspersoner, som fik dapagliflozin 10 mg og insulin, i henholdsvis uge 24 og 104, og hos 0,5 % af de forsøgspersoner, som fik placebo og insulin, i uge 24 og 104. I uge 24 og 104 blev der rapporteret 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.

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

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/1,73m²) 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 ≥ 30 og < 60 ml/min/1,73m² (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-niveauer, 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/komparator (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

Eldre (≥ 65 år)

Blandt forsøgspersoner ≥ 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 serumkreatinin. De fleste af disse reaktioner var forbigående og reversible. Hos forsøgspersoner ≥ 65 år blev der rapporteret bivirkninger i form af volumendepletering, 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

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

Dapagliflozin

Dapagliflozin viste ingen toksicitet hos raske forsøgspersoner ved orale 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.

Metformin

Høj overdosering eller samtidige risici med metformin kan føre til laktatacidose. Laktatacidose er en kritisk tilstand, som skal behandles på hospitalet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Dapagliflozin

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

SGLT2 findes selektivt i nyrerne, uden at der er påvist ekspresion i over 70 andre væv inklusive lever, skeletmuskulatur, fedtvæv, bryst, blære og hjerne. SGLT2 er den vigtigste transportør, 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 (glucoretisk 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-betacelle) i kliniske studier med dapagliflozin.

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

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

Metformin

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

Metformin kan virke via tre mekanismer:

- ved reduktion af hepatiske glucoseproduktion ved hæmning af gluconeogenese og glycolyse;
- ved i beskedent omfang at forøge insulinfølsomheden, forbedre den perifere glucoseoptagelse og -udnyttelse i musklerne;
- ved at forsinke den intestinale glucoseabsorption.

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

Farmakodynamisk virkning

Dapagliflozin

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 serumnatriumkoncentrationen.

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

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

Metformin

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

udført med patienter med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes og hypertension.

Glykæmisk kontrol

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

Tabel 2. Resultater i uge 52 (LOCF^a) i et aktivt kontrolleret studie, der sammenligner dapagliflozin med glipizid som tillægsbehandling til metformin

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

^aLOCF: *Last observation carried forward*

^bRandomiserede og behandlede forsøgspersoner med *baseline*værdi og mindst 1 effektmåling efter *baseline*

^cLeast squares mean justeret for *baseline*værdi

^dNon-inferioritet over for glipizid + metformin

* p-værdi < 0,0001

Dapagliflozin som tillægsbehandling enten med metformin alene, metformin i kombination med sitagliptin, sulfonylurinstof eller insulin (med eller uden yderligere oral glucosesænkende medicin, herunder metformin) resulterede i statistisk signifikant gennemsnitlig reduktion i HbA1c efter 24 uger sammenlignet med forsøgspersoner, der fik placebo (p < 0,0001; Tabel 3, 4 og 5). Dapagliflozin 5 mg to gange dagligt gav statistisk signifikant reduktion i HbA1c efter 16 uger sammenlignet med forsøgspersoner, der fik placebo (p < 0,0001; Tabel 3).

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

I en separat analyse af forsøgspersoner på insulin plus metformin blev der observeret lignende fald i HbA1c som dem, der blev set i den totale studiepopulation hos forsøgspersoner, der blev behandlet med dapagliflozin med insulin plus metformin. I uge 24 var HbA1c-ændring fra *baseline* hos forsøgspersoner behandlet med dapagliflozin plus insulin med metformin -0.93 %.

Tabel 3. Resultater af (LOCF^a) placebokontrollerede studier op til 24 uger med dapagliflozin som tillægskombination med metformin eller metformin plus sitagliptin

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

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

¹Metformin ≥ 1500 mg/dag; ²Sitagliptin 100 mg/dag

^aLOCF: *Last observation carried forward* (før akut behandling af forsøgspersoner)

^bPlacebokontrolleret 16-ugers studie

^cAlle randomiserede forsøgspersoner, som tog mindst én dosis dobbeltblind forsøgsmedicin i den dobbeltblinde periode for korttidsstudierne

^dLeast squares mean justeret for *baseline*værdi

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

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

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

Tabel 4. Resultater fra et 24-ugers placebokontrolleret studie med dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin og et sulfonylurinstof

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

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

^aRandomiserede og behandlede patienter med *baseline*værdi og mindst 1 effektmåling efter *baseline*.

^bHbA1c analyseret ved hjælp af LRM (*Longitudinal repeated measures analysis*)

^cMiddelværdi fundet ved mindste kvadraters metode justeret for *baseline*værdi

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

Tabel 5. Resultater ved uge 24 (LOCF^a) i et placebokontrolleret studie af dapagliflozin i kombination med insulin (alene eller med orale glucosesænkende lægemidler, herunder metformin)

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

^aLOCF: Last observation carried forward (før eller på datoen for den første optitrering af insulin, hvis nødvendigt)

^bAlle randomiserede forsøgspersoner, som tog mindst én dosis af lægemidlet i den dobbeltblinde periode i korttidsstudierne

^cLeast squares mean justeret for baselineværdi 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

[†]Optitrering af insulinregimer (inklusive korttidsvirkende, mellemlangt virkende og basal insulin) var kun tilladt, hvis forsøgspersonerne opfyldte de foruddefinerede FPG-kriterier.

²Halvtreds 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 plasmaglucoze

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

Postprandial glucoze

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

Legemsvægt

Dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin alene eller metformin plus sitagliptin, sulfonylurinstof eller insulin (med eller uden yderligere oral glucosesænkende lægemidler, herunder metformin) resulterede i statistisk signifikant reduktion af legemsvægt op til 24 uger (p < 0,0001, tabel 3, 4 og 5). Disse virkninger blev opretholdt i længerevarende studier. Ved 48 uger var forskellen for dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin plus sitagliptin sammenlignet med placebo -2,07 kg. Ved 102 uger var forskellen for dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin

sammenlignet med placebo eller som tillægsbehandling til insulin sammenlignet med placebo henholdsvis -2,14 og -2,88 kg.

I et aktivt kontrolleret non-inferioritetsstudie resulterede dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin i en statistisk signifikant vægtændring sammenlignet med glipizid på -4,65 kg efter 52 uger ($p < 0,0001$, tabel 2). Vægttabet var opretholdt efter 104 og 208 uger (hhv. -5,06 kg og -4,38 kg).

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

Blodtryk

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

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 metaanalyse af kardiovaskulære bivirkninger i det kliniske program. I det kliniske program havde 34,4 % af forsøgspersonerne kardiovaskulær sygdom (eksklusive hypertension) i anamnesen 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: kardiovaskulær død, slagtilfælde, myokardieinfarkt (MI) eller indlæggelse som følge af ustabil angina pectoris. Primære episoder indtraf med en procentdel på 1,62 % pr. patientår hos forsøgspersoner behandlet med dapagliflozin, og med 2,06 % hos forsøgspersoner behandlet med komparator pr. patientår. Relativ risiko for sammenligning af dapagliflozin med komparator var 0,79 (95 % konfidensinterval [CI]: 0,58, 1,07), hvilket indikerer, at i nærværende analyse er behandling med dapagliflozin ikke forbundet med en øget kardiovaskulær risiko for patienter med type 2-diabetes. For kardiovaskulær død, MI og slagtilfælde blev der observeret en relativ risiko på 0,77 (95 % CI: 0,54, 1,10).

Patienter med HbA1c \geq 9 % ved *baseline*

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

Metformin

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

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

- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for samlet mortalitet: metformin 13,5 hændelser/1000 patientår *versus* diæt alene 20,6 hændelser/1000 patientår, ($p=0,011$), og *versus* den kombinerede gruppe af sulfonylurinstoffer og insulin-monoterapigruppen 18,9 hændelser/1000 patientår ($p=0,021$);
- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for myokardieinfarkt: metformin 11 hændelser/1000 patientår, diæt alene 18 hændelser/1000 patientår, ($p=0,01$).

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

Interaktion med fødevarer

Administration af dette lægemiddel til raske forsøgspersoner efter et måltid med højt fedtindhold sammenlignet med efter den fastende tilstand resulterede i den samme grad af eksponering for både dapagliflozin og metformin. Måltidet medførte en forsinkelse på 1 til 2 timer i peakkoncentrationerne og et fald i den maksimale plasmakoncentration på 29 % af dapagliflozin og 17 % af metformin. Disse ændringer anses ikke for klinisk betydningsfulde.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken i den pædiatriske population er ikke undersøgt.

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

Dapagliflozin

Absorption

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

Fordeling

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Linearitet/non-linearitet

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

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Ved *steady state* (20 mg dapagliflozin én gang dagligt i 7 dage) havde forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus og let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (i henhold til iohexol-plasmaclearance) en gennemsnitlig systemisk eksposering for dapagliflozin, der var henholdsvis 32 %, 60 % og 87 % højere end dem hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus og normal nyrefunktion. *Steady state*-udskillelsen af 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 eksposering for dapagliflozin er ukendt.

Nedsat leverfunktion

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

Ældre (≥ 65 år)

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

Køn

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

Race

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

Legemsvægt

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

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken i den pædiatriske population er ikke blevet undersøgt.

Metformin

Absorption

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

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

Fordeling

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Særlige populationer

Nyreinsufficiens

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Samtidig administration af dapagliflozin og metformin

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

De følgende redegørelser afspejler de prækliniske sikkerhedsdata for de individuelle aktive stoffer i Xigduo.

Dapagliflozin

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

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

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

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

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

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

Metformin

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne:

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

Filmovertræk:

Polyvinylalkohol (E1203)
Macrogol 3350 (E1520(iii))
Talcum (E553b)
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PCTFE/Alu-blister.

Pakningsstørrelser:

14, 28, 56 og 60 filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede blistere.

60 x 1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkelt-dosisblistere.

Multipakning indeholdende 196 (2 pakker a 98) filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede blistere.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Xigduo 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/13/900/001 Xigduo 5 mg/850 mg 14 tabletter

EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 tabletter

EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 tabletter

EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 60 tabletter

EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 tablet (enkelt-dosis)

EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) tabletter (multipakning)

Xigduo 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1000 mg 14 tabletter

EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1000 mg 28 tabletter

EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 tabletter

EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 tabletter

EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 tablet (enkelt-dosis)

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) tabletter (multipakning)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

16. januar 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

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

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

Bristol Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
Anagni, 03012
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 aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet 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 en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE – MED BLUE BOX

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xigduo 5 mg/850 mg fillovertrukne tabletter
dapagliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 fillovertrukne tabletter
28 fillovertrukne tabletter
56 fillovertrukne tabletter
60 fillovertrukne tabletter
60xl fillovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/900/001
EU/1/13/900/002
EU/1/13/900/003
EU/1/13/900/004
EU/1/13/900/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xigduo 5 mg/850 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE – DEL AF MULTIPAKNING - MED BLUE BOX

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xigduo 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
dapagliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 196 (2 pakninger a 98) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/900/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xigduo 5 mg/850 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**INDRE ÆSKE – DEL AF EN MULTIPAKNING – UDEN BLUE BOX****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xigduo 5 mg/850 mg fillovertrukne tabletter
dapagliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

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

98 fillovertrukne tabletter. Del af en multipakning. Kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

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

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/900/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xigduo 5 mg/850 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE – MED BLUE BOX

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xigduo 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter
dapagliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/900/007
EU/1/13/900/008
EU/1/13/900/009
EU/1/13/900/010
EU/1/13/900/011

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

xigduo 5 mg/1000 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE – DEL AF MULTIPAKNING - MED BLUE BOX

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xigduo 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter
dapagliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 196 (2 pakninger a 98) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/900/012

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xigduo 5 mg/1000 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

INDRE ÆSKE – DEL AF EN MULTIPAKNING – UDEN BLUE BOX

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xigduo 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter
dapagliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 filmovertrukne tabletter. Del af en multipakning. Kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/900/012

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xigduo 5 mg/1000 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERE (PERFOREREDE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xigduo 5 mg/850 mg tabletter
dapagliflozin/metformin HCl

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERE (IKKE PERFOREREDE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xigduo 5 mg/850 mg tabletter
dapagliflozin/metformin HCl

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

10 tabletter i blister: {Sol/månesymbol}
14 tabletter i blister: Man. Tirs. Ons. Tors. Fre. Lør. Søn.
{Sol-/månesymbol}

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERE (PERFOREREDE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xigduo 5 mg/1000 mg tabletter
dapagliflozin/metformin HCl

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERE (IKKE PERFOREREDE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xigduo 5 mg/1000 mg tabletter
dapagliflozin/metformin HCl

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

10 tabletter i blister: {Sol-/månesymbol}
14 tabletter i blister: Man. Tirs. Ons. Tors. Fre. Lør. Søn.
{Sol-/månesymbol}

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Xigduo 5 mg/850 mg fillovertrukne tabletter Xigduo 5 mg/1000 mg fillovertrukne tabletter dapagliflozin/metforminhydrochlorid

▼ 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 dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Dette lægemiddel indeholder to forskellige stoffer, der hedder dapagliflozin og metformin. Begge tilhører en gruppe medicin, der kaldes orale antidiabetika.

Dette lægemiddel anvendes til en type diabetes, der hedder "type 2-diabetes" hos voksne patienter (18 år og derover) som sædvanligvis opstår når du er blevet ældre. Hvis du har type 2-diabetes producerer din bugspytkirtel ikke nok insulin, eller din krop er ikke i stand til at udnytte det insulin, den producerer, godt nok. Dette medfører højt indhold af sukker (glukose) i dit blod. Dapagliflozin virker ved at fjerne det overskydende sukker fra din krop via urinen og nedsætter mængden af sukker i dit blod. Metformin virker hovedsageligt ved at hæmme produktionen af glukose i leveren.

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

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 Xigduo

Tag ikke Xigduo

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

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Risiko for laktatacidose

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

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

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

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

Symptomerne på laktatacidose omfatter:

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

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

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager dette lægemiddel og under behandling:

- hvis du har ”type 1-diabetes” – den type, som sædvanligvis starter, når man er ung, og hvor kroppen overhovedet 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 insulindosis eller øget behov for insulin på grund af større operationer eller alvorlig sygdom.

- hvis du har problemer med nyrene. Lægen vil undersøge din nyrefunktion.
- hvis du har meget høje niveauer af glukose (sukker) i blodet, som kan gøre dig dehydreret (få dig til at tabe for meget kropsvæske). Mulige tegn på dehydrering er anført øverst i punkt 4. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis du får et af disse symptomer.
- hvis du tager medicin, der skal sænke dit blodtryk (antihypertensiva) og har en sygehistorie med for lavt blodtryk (hypotension). Herom yderligere oplysninger under ”Brug af anden medicin sammen med Xigduo”.
- hvis du har en sygehistorie med alvorlig hjertesygdom, eller hvis du har haft et slagtilfælde.
- hvis du ofte får urinvejsinfektioner. Denne medicin kan give dig urinvejsinfektioner, og lægen vil måske overvåge dig mere intenst. Lægen kan overveje kortvarigt at ændre din behandling, hvis du udvikler en alvorlig infektion.
- hvis du er 75 år eller derover, bør du ikke begynde at tage dette lægemiddel. Det skyldes, at du kan være mere tilbøjelig til at få nogle bivirkninger.
- hvis du tager et andet lægemiddel mod diabetes, der indeholder pioglitazon, bør du ikke begynde at tage dette lægemiddel.
- hvis du har fået taget blodprøver, som viste et forhøjet antal røde blodlegemer i dit blod.

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

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 lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du begynder at tage dette lægemiddel.

Nyrefunktionen

Under behandlingen med Xigduo vil lægen kontrollere din nyrefunktion mindst en gang om året eller hyppigere, hvis du er ældre, og/eller hvis din nyrefunktion bliver dårligere.

Glukose i urinen

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

Børn og unge

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

Brug af anden medicin sammen med Xigduo

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

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

- hvis du tager vanddrivende medicin (diuretika). Din læge kan bede dig om at stoppe med dette lægemiddel. Mulige tegn på overdrevent væsketab fra kroppen er anført øverst i punkt 4, "Bivirkninger".
- hvis du tager anden medicin, som sænker sukkerindholdet i blodet, såsom insulin eller et ”sulfonylurinstof”. Din læge kan ønske at nedsætte dosen af disse andre lægemidler for at undgå, at du får et for lavt blodsukkerniveau (hypoglykæmi).

- hvis du tager cimetidin, der er en medicin mod maveproblemer.
- hvis du tager bronchodilatorer (beta-2 agonister), der bruges til behandling af astma.
- hvis du bruger kortikosteroider, der bruges til behandling af betændelseslignende reaktioner i forbindelse med sygdomme som astma og leddegigt.
- hvis du tager lægemidler mod smerter og betændelseslignende tilstande (NSAID'er og COX-2-hæmmere, såsom ibuprofen og celecoxib)
- hvis du tager visse lægemidler, der nedsætter blodtrykket (ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister)

Brug af Xigduo sammen med alkohol

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

Graviditet og amning

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

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

3. Sådan skal du tage Xigduo

Tag altid Xigduo nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Så meget skal du tage

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

Sådan indtager du medicinen

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

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

Diæt og motion

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

Hvis du har taget for meget Xigduo

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

Hvis du har glemt at tage Xigduo

Du må ikke tage en dobbeltdosis af dette lægemiddel som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Xigduo

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

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

4. Bivirkninger

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

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

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

- **Dehydrering: for stort væsketab fra kroppen** – en ikke almindelig bivirkning (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).

Følgende er tegn på dehydrering:

- meget tør eller klæbrig mund, at du føler dig meget tørstig
- at du føler dig meget søvrig eller træt
- at du afgiver lidt eller intet urin
- hurtig hjerterytme.

- **Urinvejsinfektion** – en almindelig bivirkning (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).

Følgende er tegn på en alvorlig urinvejsinfektion:

- feber og/eller kulderystelser
- brændende fornemmelse ved vandladning
- smerter i ryggen eller siden.

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

Kontakt straks 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 Xigduo midlertidigt eller permanent.

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

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

Følgende er tegn på lavt blodsukker:

- rysten, svedtendens, stærk angstfølelse, hurtig hjerterytme (puls)
- 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 omfatter:

Meget almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- kvalme, opkastning
- diarré eller mavepine
- appetitløshed

Almindelig (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)
- rygsmerter
- vandladning af større mængder urin end sædvanligt eller 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)
- smagsændringer
- svimmelhed

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

- tørst
- forstoppelse
- ubehag ved vandladning
- opvågning om natten for at lade vandet
- mundtørhed
- vægttab
- ændringer i laboratoriebldprøver (kreatinin eller urea)
- nedsat nyrefunktion

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

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

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, 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

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren eller æsken efter 'EXP'. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xigduo indeholder

- Aktive stoffer: dapagliflozin og metforminhydrochlorid (metformin HCl). Hver Xigduo 5 mg/850 mg filmovertrukket tablet (tablet) indeholder dapagliflozinpropandiolumonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

Hver Xigduo 5 mg/1000 mg filmovertrukket tablet (tablet) indeholder dapagliflozinpropandiolumonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin og 1000 mg metforminhydrochlorid.

- Øvrige indholdsstoffer:
 - tabletkerne: hydroxypropylcellulose (E463), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460(i)), magnesiumstearat (E470b), natriumstivelsesglycolat.
 - filmovertræk: polyvinylalkohol (E1203), macrogol 3350 (E1520(iii)), talcum (E553b), titandioxid (E171), jernoxider (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

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

Xigduo 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter og Xigduo 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter er tilgængelige i PVC/PCTFE/Alu-blister. Pakningsstørrelserne er 14, 28, 56 og 60 filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede blistere, 60x1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkelt-dosisblistere og multipakning indeholdende 196 (2 pakninger a 98) filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede blistere.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Fremstiller

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183

22880 Wedel
Tyskland

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

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

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Sími: +354 535 7000

Tel: +421 2 5737 7777

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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 tær
- 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 tær) 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 markedsføringstilladelserne for Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy.