

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xigduo 5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
Xigduo 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Xigduo 5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder dapagliflozinpropandiolumonohydrat tilsvarende 5 mg dapagliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.

Xigduo 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder dapagliflozinpropandiolumonohydrat tilsvarende 5 mg dapagliflozin og 1000 mg metforminhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

Xigduo 5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

Brune, bikonvekse, 9,5 x 20 mm ovale, filmdrasjerte tabletter med “5/850” trykket på én side og “1067” trykket på den andre siden.

Xigduo 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

Gule, bikonvekse, 10,5 x 21,5 mm ovale, filmdrasjerte tabletter med “5/1000” trykket på én side og “1069” trykket på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Xigduo er indisert til voksne ≥ 18 år med diabetes mellitus type 2 som et supplement til diett og fysisk aktivitet for å bedre glykemisk kontroll

- hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med den maksimalt tolererte dosen av metformin alene
- i kombinasjon med andre glukosereduserende legemidler, inkludert insulin, hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med metformin og disse legemidlene (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgjengelige data om forskjellige kombinasjoner)
- hos pasienter som allerede blir behandlet med kombinasjonen av dapagliflozin og metformin som separate tabletter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

For pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert på monoterapi med metformin eller metformin i kombinasjon med et glukosereduserende legemiddel inkludert insulin

Anbefalt dose er én tablett to ganger daglig. Hver tablett inneholder en fast dose med dapagliflozin og metformin (se pkt. 2). Pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med metformin alene eller i kombinasjon med et annet glukosereduserende legemiddel, inkludert insulin, bør få en total daglig dose med Xigduo tilsvarende 10 mg dapagliflozin, pluss den totale daglige dosen med metformin eller nærmeste terapeutisk passende dose som allerede er benyttet. Når Xigduo brukes i kombinasjon med insulin eller et insulinstimulerende middel som sulfonylurea, kan en lavere dose insulin eller sulfonylurea vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.5 og 4.8).

For pasienter som bytter fra separate tabletter med dapagliflozin og metformin

Pasienter som bytter fra separate tabletter med dapagliflozin (10 mg total daglig dose) og metformin til Xigduo, bør få den samme daglige dosen med dapagliflozin og metformin som allerede er benyttet eller den nærmeste terapeutiske passende dosen av metformin.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke anbefalt hos pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon, GFR 60 – 89 ml/min. Maksimal døgndose er 3000 mg metformin, som bør deles opp i 2-3 daglige doser. Dosereduksjon kan vurderes i forbindelse med avtagende nyrefunksjon. Dersom ingen passende styrke av Xigduo er tilgjengelig, bør enkeltkomponenter brukes i stedet for fastdose-kombinasjonen.

GFR bør måles før oppstart av behandling med metforminholdige preparater og deretter minst én gang per år. Hos pasienter med økt risiko for ytterligere nedsatt nyrefunksjon og hos eldre, bør nyrefunksjonen undersøkes hyppigere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Xigduo anbefales ikke til bruk hos pasienter med GFR $<$ 60 ml/min (se pkt. 4.4). Effekten av dapagliflozin avhenger av nyrefunksjon. Effekten er redusert hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og sannsynligvis fraværende hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Dette legemidlet må ikke brukes av pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Eldre (\geq 65 år)

Da metformin delvis blir utskilt via nyrene, og da eldre pasienter er mer utsatt for å ha nedsatt nyrefunksjon, bør dette legemidlet brukes med forsiktighet ved økende alder. Kontroll av nyrefunksjonen er nødvendig for å bidra til å forebygge metforminassosiert laktacidose, særlig hos eldre pasienter (se pkt. 4.3 og 4.4). Risiko for volumdepleksjon med dapagliflozin bør også tas hensyn til (se pkt. 4.4 og 5.2). Da det er begrenset terapeutisk erfaring med dapagliflozin hos pasienter på 75 år og eldre, er oppstart av behandling i denne populasjonen ikke anbefalt.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Xigduo hos barn og ungdom fra nyfødt til $<$ 18 år er ikke avklart. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Xigduo bør gis to ganger daglig sammen med måltider for å redusere de gastrointestinale bivirkningene som er assosiert med metformin.

4.3 Kontraindikasjoner

Xigduo er kontraindisert hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- enhver type akutt metabolsk acidose (som laktacidose, diabetisk ketoacidose)
- diabetisk pre-koma
- alvorlig nyresvikt (GFR < 30 ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2)
- akutte tilstander med potensiale til å forandre nyrefunksjonen, slik som:
 - dehydrering,
 - alvorlig infeksjon,
 - sjokk
- akutt eller kronisk sykdom som kan forårsake vevshypoksi, slik som:
 - hjerte- eller lungesvikt,
 - nylig hjerteinfarkt,
 - sjokk
- nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2)
- akutt alkoholforgiftning, alkoholisme (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Xigduo skal ikke brukes hos pasienter med diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose.

Laktacidose

Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig metabolsk komplikasjon, og forekommer oftest ved akutt forverring av nyrefunksjonen eller ved kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis.

Metforminakkumulering oppstår ved akutt forverring av nyrefunksjonen, og dette øker risikoen for laktacidose.

Ved eventuell dehydrering (kraftig diaré eller oppkast, feber eller redusert væskeinntak) bør metformin seponeres midlertidig, og det anbefales å kontakte helsepersonell.

Oppstart av behandling med legemidler som kan føre til akutt svekket nyrefunksjon (som antihypertensiva, diuretika og NSAIDs), skal skje med forsiktighet hos pasienter behandlet med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose er høyt alkoholinntak, leverinsuffisiens, utilstrekkelig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand som er forbundet med hypoksi, samt samtidig bruk av legemidler som kan forårsake laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er karakterisert ved acidotisk dyspné, abdominal smerte, muskeltremor, asteni og hypotermi, etterfulgt av koma. Ved mistanke om symptomer på laktacidose skal pasienten slutte å ta metformin og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet (< 7,35), økt laktatnivå i plasma (> 5 mmol/l) og økt aniongap og laktat/pyruvat-forhold.

Nyrefunksjon

Effekten av dapagliflozin, en komponent av dette legemidlet, avhenger av nyrefunksjonen, og effekten er redusert hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og sannsynligvis fraværende hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Dette legemidlet anbefales derfor ikke til bruk hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (pasienter med GFR < 60 ml/min) (se pkt. 4.2).

Metformin skilles ut gjennom nyrene, og moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon øker risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4).

Nyrefunksjon bør undersøkes:

- Før oppstart med behandling og deretter regelmessig (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).
- Minst 2-4 ganger årlig når GFR-nivå nærmer seg moderat nedsatt nyrefunksjon og hos eldre.
- Før oppstart med samtidig administrerte legemidler som kan redusere nyrefunksjonen og deretter periodisk.
- Behandlingen bør avsluttes dersom nyrefunksjonen reduseres til GFR < 60 ml/min.
- Metformin er kontraindisert hos pasienter med GFR < 30 ml/min, og bør seponeres midlertidig dersom det foreligger tilstander som endrer nyrefunksjonen, se pkt. 4.3.

Nedsatt nyrefunksjon hos eldre pasienter forekommer hyppig og asymptomatisk. Spesiell forsiktighet bør utvises i situasjoner der nyrefunksjonen kan være nedsatt, for eksempel ved oppstart av antihypertensiv eller diuretisk behandling, eller ved oppstart av behandling med et NSAID.

Bruk hos pasienter med risiko for volumdepleksjon, hypotensjon og/eller ubalanse i elektrolytter

På grunn av dets virkningsmekanisme, øker dapagliflozin diuresen som er forbundet med en liten reduksjon av blodtrykket (se pkt. 5.1), noe som kan være mer uttalt hos pasienter med svært høy blodglukosekonsentrasjoner.

Dette legemidlet er ikke anbefalt for bruk hos pasienter som får slyngediuretika (se pkt. 4.5) eller har volumdepleksjon for eksempel på grunn av akutt sykdom (slik som gastrointestinale sykdommer).

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter der dapagliflozin-indusert fall i blodtrykket kan utgjøre en risiko, slik som pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom, pasienter som får behandling med antihypertensiva og som tidligere har hatt hypotensjon, eller eldre pasienter.

I tilfeller med mellomliggende tilstander som kan medføre volumdepleksjon hos pasienter som får dette legemidlet, anbefales det grundig kontroll av volumstatus (f.eks. fysisk undersøkelse, blodtrykksmålinger, laboratorietester inkludert hematokrit) og elektrolytter. Det anbefales midlertidig seponering av behandling med dette legemidlet for pasienter som utvikler volumdepleksjon inntil depleksjonen er korrigert (se pkt. 4.8).

Diabetisk ketoacidose

Sjeldne tilfeller av diabetisk ketoacidose (DKA), inkludert livstruende tilfeller, er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring hos pasienter behandlet med SGLT2-hemmere, inkludert dapagliflozin. I flere tilfeller var tilstanden atypisk, med kun moderat økte blodglukoseverdier, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det er ikke kjent om høyere doser av dapagliflozin gir økt sannsynlighet for DKA.

Risikoen for diabetisk ketoacidose må vurderes ved uspesifikke symptomer, som kvalme, oppkast, anoreksi, magesmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienter skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose dersom disse symptomene oppstår, uavhengig av blodglukosenivået.

Behandling med dapagliflozin skal abrytes umiddelbart hos pasienter med mistenkt eller diagnostisert DKA.

Behandling skal avbrytes hos pasienter som er innlagt på sykehus for større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige medisinske sykdommer. I begge tilfeller kan behandlingen med dapagliflozin gjenopptas straks pasientens tilstand er stabilisert.

Før oppstart med dapagliflozin skal pasientens anamnese evalueres for faktorer som kan disponere for ketoacidose.

Pasienter som kan ha økt risiko for DKA inkluderer pasienter med en lav betacellefunksjonsreserve (f.eks. pasienter med diabetes type 2 med lavt C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller pasienter med pankreatitt i anamnesen), pasienter med tilstander som fører til begrenset matinntak eller alvorlig dehydrering, pasienter med redusert insulindose og pasienter med økt insulinbehov på grunn av akutt sykdom, kirurgi eller alkoholmisbruk. SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Reoppstart av behandling med SGLT2-hemmer hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer er ikke anbefalt, med mindre en annen tydelig utløsende faktor er påvist og løst.

Sikkerhet og effekt av dapagliflozin hos pasienter med diabetes type 1 er ikke fastslått, og dapagliflozin skal ikke brukes til behandling av pasienter med diabetes type 1. Begrensede data fra kliniske studier antyder at DKA forekommer med frekvensen vanlig hos pasienter med diabetes type 1 som behandles med SGLT2-hemmere.

Urinveisinfeksjoner

Urinveisinfeksjoner ble rapportert hyppigere for dapagliflozin sammenlignet med placebo i en samlet analyse opptil 24 uker (se pkt. 4.8). Pyelonefritt var mindre vanlig og forekom med tilsvarende frekvens som i kontrollgruppen. Glukoseekskresjon i urin kan være forbundet med en økt risiko for infeksjon i urinveiene. Derfor bør det vurderes midlertidig seponering av behandlingen ved behandling av pyelonefritt eller urosepsis.

Eldre (≥ 65 år)

Det er mer sannsynlig at eldre pasienter har nedsatt nyrefunksjon og/eller behandles med antihypertensive legemidler som kan forårsake forandringer i nyrefunksjon slik som hemmere av angiotensin-konverterende enzym (ACE-I-hemmere) og angiotensin II type 1-reseptorblokkere (ARB). De samme anbefalingene med tanke på nyrefunksjon som gjelder for eldre pasienter, gjelder for alle pasienter (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Blant personer ≥ 65 år fikk en større andel av individer som ble behandlet med dapagliflozin, bivirkninger relatert til nedsatt nyrefunksjon eller nyresvikt sammenlignet med placebo. Den hyppigst rapporterte bivirkningen relatert til nyrefunksjonen var forhøyet kreatininnivå i serum, og i de fleste tilfeller var det forbigående og reversibelt (se pkt. 4.8).

Eldre pasienter kan ha større risiko for volumdepleksjon, og det er større sannsynlighet for at de blir behandlet med diuretika. Hos personer ≥ 65 år hadde en større andel av personene som ble behandlet med dapagliflozin bivirkninger relatert til volumdepleksjon (se pkt. 4.8).

Erfaring med behandling av pasienter ≥ 75 år er begrenset. Oppstart med behandling hos denne populasjonen er ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hjertesvikt

Erfaring med NYHA-klasse I-II er begrenset, og det finnes ingen erfaring fra kliniske studier med dapagliflozin i NYHA-klasse III-IV.

Bruk hos pasienter som behandles med pioglitazon

Selv om det ikke er en sannsynlig årsakssammenheng mellom dapagliflozin og blærekreft (se pkt. 4.8 og 5.3) så er, som et forebyggende tiltak, dette legemidlet ikke anbefalt til bruk hos pasienter som samtidig behandles med pioglitazon. Tilgjengelige epidemiologiske data for pioglitazon tyder på en liten økning i risiko for blærekreft hos diabetespasienter som behandles med pioglitazon.

Økt hematokrit

Hematokritøkning ble observert med dapagliflozinbehandling (se pkt. 4.8). Det må derfor utvises forsiktighet hos pasienter som allerede har økt hematokrit.

Amputasjoner av nedre ekstremitet

Det er observert en økning i tilfeller av amputasjoner av nedre ekstremiteter (hovedsakelig av tær) i pågående kliniske langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer. Det er ikke kjent om dette er en klasseeffekt. Som for alle pasienter med diabetes er det viktig å rådgi pasienter om rutinemessig forebyggende fotpleie.

Kombinasjoner som ikke er undersøkt

Dapagliflozin har ikke blitt undersøkt i kombinasjon med glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-analoger.

Laboratorievurdering av urin

På grunn av virkningsmekanismen, vil pasienter som bruker dette legemidlet teste positivt på glukose i urinen.

Administrering av joderte kontrastmidler

Intravaskulær administrering av joderte kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan medføre metforminakkumulering og økt risiko for laktacidose. Metformin skal seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Kirurgi

Metformin må seponeres idet det skal utføres kirurgi under generell, spinal eller epidural anestesi. Behandlingen kan gjenopptas tidligst 48 timer etter operasjonen eller etter gjenopptatt peroral ernæring, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil.

Forandring av klinisk status hos pasienter med tidligere kontrollert type 2 diabetes

Da dette legemidlet inneholder metformin, bør en pasient med type 2 diabetes som tidligere er godt kontrollert og som utvikler unormale laboratoriefunn eller klinisk sykdom (spesielt svak eller dårlig definert sykdom), straks bli undersøkt for tegn på ketoacidose eller laktacidose. Undersøkelsen bør omfatte serumelektrolytter og ketoner, blodglukose og hvis indisert, pH i blod, laktat-, pyruvat- og metforminnivå. Dersom det forekommer en type acidose, må behandlingen seponeres umiddelbart og det må startes opp andre passende korrigerende tiltak.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrering av flere doser av dapagliflozin og metformin ga ingen relevant forandring av farmakokinetikken til verken dapagliflozin eller metformin hos friske pasienter.

Det har ikke vært utført noen formelle interaksjonsstudier for Xigduo. Nedenfor vises informasjonen som er tilgjengelig for de enkelte virkestoffene.

Dapagliflozin

Farmakodynamiske interaksjoner

Diuretika

Dette legemidlet kan forsterke den diuretiske effekten av tiazid og slyngediuretika og kan øke risikoen for dehydrering og hypotensjon (se pkt. 4.4).

Insulin og insulinstimulerende legemidler

Insulin og insulinstimulerende legemidler slik som sulfonylurea-derivater, forårsaker hypoglykemi. Derfor kan det være nødvendig med en lavere dose insulin eller et insulinstimulerende legemiddel for å redusere risikoen for hypoglykemi ved bruk i kombinasjon med dapagliflozin (se pkt. 4.2 og 4.8).

Farmakokinetiske interaksjoner

Metabolismen av dapagliflozin skjer primært via glukuronidkonjugasjon via UDP-glukuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

I *in vitro*-studier hemmet dapagliflozin verken cytokrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 eller induerte CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4. Derfor er det ikke forventet at dette legemidlet vil forandre metabolsk clearance av samtidig administrerte legemidler som metaboliseres av disse enzymene.

Effekt av andre legemidler på dapagliflozin

Interaksjonsstudier med friske personer, som hovedsakelig ble utført ved bruk av enkeltdoser, indikerer at de farmakokinetiske egenskapene til dapagliflozin ikke endres av pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, voglibose, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan eller simvastatin.

Etter samtidig administrasjon av dapagliflozin og rifampicin (induserer forskjellige aktive transportører og legemiddel-metaboliserende enzymer) ble det observert 22 % reduksjon i systemisk dapagliflozin-eksponering (AUC), men det var ingen klinisk meningsfulle effekter på 24-timers glukoseutskillelse i urinen. Det anbefales ingen dosejustering. En klinisk relevant effekt med andre induktorer (for eksempel karbamazepin, fenytoin, fenobarbital) er ikke forventet.

Etter samtidig administrasjon av dapagliflozin og mefenaminsyre (en hemmer av UGT1A9) ble det observert 55 % økning i systemisk eksponering for dapagliflozin, men ingen klinisk meningsfull effekt på 24-timers utskillelse av glukose i urinen. Det anbefales ingen dosejustering.

Effekt av dapagliflozin på andre legemidler

I interaksjonsstudier utført med friske personer, hovedsakelig ved bruk av enkeltdoser, endret ikke dapagliflozin de farmakokinetiske egenskapene til pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan, digoksin (et P-gp-substrat) eller warfarin (S-warfarin, et CYP2C9-substrat) eller de antikoagulerende effektene av warfarin målt med INR. Kombinasjon av en enkeltdose dapagliflozin 20 mg og simvastatin (et CYP3A4-substrat) førte til en økning på 19 % i AUC for simvastatin og en økning på 31 % i AUC for simvastatinsyre. Økningen i eksponering for simvastatin og simvastatinsyre anses ikke å være klinisk relevant.

Andre interaksjoner

Effektene av røyking, diett, naturmidler og alkoholbruk på farmakokinetikken for dapagliflozin er ikke undersøkt.

Interferens med analyse av 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Overvåkning av glykemisk kontroll ved å analysere for 1,5-AG er ikke anbefalt, ettersom analyser av 1,5-AG er upålitelige til å vurdere glykemisk kontroll hos pasienter som tar SGLT2-hemmere. Bruk alternative metoder for å overvåke glykemisk kontroll.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført med voksne.

Metformin

Samtidig bruk anbefales ikke

Kationiske stoffer som utskilles via renal tubulær sekresjon (f.eks. cimetidin) kan påvirke metformin ved å konkurrere om det samme tubulære transportsystemet i nyrene. En studie som ble utført med sju normalt friske pasienter viste at cimetidin administrert 400 mg 2 ganger daglig, økte den systemiske eksponeringen (AUC) for metformin med 50 % og C_{maks} med 81 %. Derfor må nøye overvåking av glykemisk kontroll, dosejustering innenfor anbefalt dosering og forandring av diabetesbehandlingen vurderes når det samtidig gis kationiske legemidler som blir utskilt via renal tubulær sekresjon.

Alkohol

Alkoholforgiftning er forbundet med økt risiko for laktacidose, spesielt ved faste, underernæring/feilernæring eller nedsatt leverfunksjon, på grunn av virkestoffet metformin i dette legemidlet (se pkt. 4.4). Inntak av alkohol og legemidler som inneholder alkohol bør unngås.

Joderte kontrastmidler

Intravaskulær administrering av joderte kontrastmidler kan medføre kontrast-indusert nefropati som resulterer i akkumulering av metformin og økt risiko for laktacidose. Metformin må seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

Kombinasjoner som krever forholdsregler for bruk

Glukokortikosteroider (gitt systemisk og lokalt), beta₂-agonister og diuretika har en hyperglykemisk egenaktivitet. Pasienten bør informeres, og det bør gjennomføres hyppigere kontroll av blodglukose, spesielt ved begynnelsen av behandlingen med slike legemidler. Dersom det er nødvendig, bør dosen glukosesenkende legemiddel justeres under behandlingen med det andre legemidlet og når det seponeres.

Noen legemidler kan påvirke nyrefunksjonen negativt og gi økt risiko for laktacidose, f.eks. NSAIDs, inkludert selektive cyklooksigenase-2-hemmere (COX II-hemmere), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika, spesielt loop-diuretika. Ved oppstart eller bruk av slike legemidler i kombinasjon med metformin, er nøye overvåking av nyrefunksjonen nødvendig.

Insulin og insulinstimulerende legemidler

Insulin og insulinstimulerende legemidler, som sulfonyleurea, forårsaker hypoglykemi. For å redusere risikoen for hypoglykemi, kan det derfor være nødvendig med en lavere dose av insulin eller et insulinstimulerende legemiddel når det brukes i kombinasjon med metformin.(se pkt. 4.2 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data fra bruk av Xigduo eller dapagliflozin hos gravide kvinner. Studier av rotter som ble behandlet med dapagliflozin har vist toksisitet i nyrer under utvikling i tidsperioden tilsvarende andre og tredje trimesteret av humant svangerskap (se pkt. 5.3). Derfor anbefales ikke bruk av dette legemidlet i andre eller tredje trimesteret av svangerskap. En begrenset mengde data fra bruk av metformin til gravide kvinner indikerer ingen økt risiko for medfødte misdannelser. Dyrestudier med metformin indikerer ingen skadelige effekter med hensyn til graviditet, embryo- eller fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Det anbefales ikke å behandle diabetes med dette legemidlet under svangerskap og når en pasient planlegger å bli gravid. Insulin bør benyttes for å opprettholde blodglukosenivå så nært opp til det normale som mulig og redusere risikoen for misdannelser hos fosteret som er forbundet med unormale blodsukkernivåer.

Amming

Det er ukjent hvorvidt dette legemidlet eller dapagliflozin (og/eller dets metabolitter) skilles ut i morsmelk. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyrestudier har vist utskillelse av dapagliflozin/metabolitter i morsmelk samt farmakologisk medierte effekter hos diende avkom (se pkt. 5.3). Metformin utskilles i små mengder i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.

Dette legemidlet bør ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Effekten av dette legemidlet eller dapagliflozin på fertilitet hos mennesker er ikke undersøkt. Hos hannrotter og hunnrotter viste dapagliflozin ingen effekter på fertilitet ved noen undersøkt dose. For metformin har dyrestudier ikke vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dapagliflozin eller metformin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør advares om risikoen for hypoglykemi når dette legemidlet brukes i kombinasjon med andre glukosesenkende legemidler som er kjent for å forårsake hypoglykemi.

4.8 Bivirkninger

Xigduo har vist bioekvivalens ved samtidig administrering av dapagliflozin og metformin (se pkt. 5.2). Det er ikke utført noen terapeutiske kliniske studier med Xigduo-tabletter.

Dapagliflozin sammen med metformin

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I en analyse av 5 placebokontrollerte studier med dapagliflozin som tillegg til metformin, var resultatene vedrørende sikkerhet omtrent som for den forhåndsspesifiserte samlede analysen av 12 placebokontrollerte studier med dapagliflozin (se "Dapagliflozin, Oppsummering av sikkerhetsprofilen" nedenfor). Ingen nye bivirkninger ble identifisert for gruppen på dapagliflozin pluss metformin, sammenlignet med de som ble rapportert for de individuelle komponentene. I den separate samlede analysen av dapagliflozin som tillegg til metformin, ble 623 pasienter behandlet med dapagliflozin 10 mg som tillegg til metformin, og 523 ble behandlet med placebo pluss metformin.

Dapagliflozin

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I en forhåndsspesifisert samlet analyse av 13 placebokontrollerte studier ble 2360 personer behandlet med dapagliflozin 10 mg, og 2295 ble behandlet med placebo.

Den hyppigst rapporterte bivirkningen var hypoglykemi som var betinget av hvilken type grunnbehandling som ble brukt i hver studie. Frekvensen av mindre alvorlige episoder av hypoglykemi var lik i behandlingsgruppene, inkludert placebo, med unntak av studier med tilleggsbehandling med sulfonylurea (SU) og tilleggsbehandling med insulin.

Kombinasjonsbehandling med sulfonylurea og tillegg av insulin ga høyere forekomst av hypoglykemi (se *Hypoglykemi* nedenfor).

Tabell over bivirkninger

Følgende bivirkninger ble identifisert i de placebokontrollerte kliniske studiene med dapagliflozin pluss metformin, i studiene med dapagliflozin, i studiene med metformin og etter markedsføring. Ingen ble funnet å være doserelaterte. Bivirkninger som er listet opp nedenfor, er inndelt etter frekvens og organklassesystem. Frekvenskategoriene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger i kliniske studier av dapagliflozin og metformin med umiddelbar frisetting og data etter markedsføring^a

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>		Vulvovaginit, balanitt og relaterte genitale infeksjoner ^{*,b,c} Infeksjoner i urinveiene ^{*,b,d}	Soppinfeksjon ^{**}		
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Hypoglykemi (når brukt med SU eller insulin) ^b		Volumdepleksjon ^{b,e} Tørste ^{**}	Diabetisk ketoacidose ^k	Laktacidose Vitamin B 12-mangel ^{h,§}
<i>Nevrologiske sykdommer</i>		Smaksforstyrrelser [§] Svimmelhet			
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Gastrointestinale symptomer ^{i,§}		Forstoppelse ^{**} Munntørhet ^{**}		
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>					Leverfunksjonssykdom [§] Hepatitt [§]
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>					Urtikaria [§] Erytem [§] Kløe [§]
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>		Ryggsmerter [*]			
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Dysuri [*] Polyuri ^{*,f}	Nokturi ^{**} Nedsatt nyrefunksjon ^{**b}		
<i>Lidelser i kjønnsorganer eller brystsykdommer</i>			Vulvovaginal kløe ^{**} Genital kløe ^{**}		
<i>Undersøkelser</i>		Økt hematokritverdi ^g Nedsatt renal kreatinin-clearance ^b Dyslipidemi ^j	Forhøyet kreatininnivå i blodet ^{**b} Forhøyet ureanivå i blodet ^{**} Redusert vekt ^{**}		

^aTabellen viser identifiserte bivirkninger fra data inntil uke 24 (korttidsdata) uavhengig av glykemisk korreksjon («rescue»), med unntak for de som er markert med §, der bivirkninger og frekvenskategorier er basert på informasjon fra tilgjengelig preparatomtale for metformin i EU (den Europeiske Union).

^bSe tilsvarende underpunkt nedenfor for ytterligere informasjon.

^cVulvovaginit, balanitt og relaterte genitale infeksjoner omfatter f.eks. de forhåndsdefinerte foretrukne termene: vulvovaginal soppinfeksjon, vaginal infeksjon, balanitt, genital soppinfeksjon, vulvovaginal candida, vulvovaginit, candidabalanitt, genital candida, genital infeksjon, mannlig genital infeksjon, penisinfeksjon, vulvitt, bakteriell vaginit, vulvaabscess.

^dUrinveisinfeksjon omfatter følgende foretrukne termer listet opp etter rapportert frekvens: urinveisinfeksjon, cystitt, Escherichia urinveisinfeksjon, urogenital infeksjon, pyleonefritt, trigonitt, nyreinfeksjon, urinrørsbetennelse og prostatitt.

^eVolumdepleksjon omfatter f.eks. de forhåndsdefinerte foretrukne termene: dehydrering, hypovolemi, hypotensjon.

^fPolyuri omfatter de foretrukne termene: pollakisuri, polyuri, økt vannlating.

^aGjennomsnittlig forandring fra basislinjen for hematokrit var 2,3 % for dapagliflozin 10 mg versus -0,33 % for placebo. Hematokritverdier > 55 % ble rapportert hos 1,3 % av personene som ble behandlet med dapagliflozin 10 mg versus 0,4 % av personene som fikk placebo.

^bLangvarig behandling med metformin er forbundet med en reduksjon i vitamin B12-opsorpsjon, som i svært sjeldne tilfeller kan føre til kliniske signifikant vitamin B12-mangel (f.eks. megaloblastisk anemi).

^cGastrointestinale symptomer som kvalme, oppkast, diare, abdominalsmerter eller tap av appetitt opptrer hyppigere under behandlingsstart og går over i de fleste tilfeller.

^dGjennomsnittlig prosentvis forandring fra basislinjen for dapagliflozin 10 mg versus placebo var henholdsvis: total kolesterol 2,5 % versus 0,0 %, HDL-kolesterol 6,0 % versus 2,7 %, LDL-kolesterol 2,9 % versus -1,0 %, triglyserider -2,7 % versus -0,7 %.

^eSe pkt. 4.4

*Rapportert hos ≥ 2 % av personene og ≥ 1 % flere og hos ytterligere minst 3 personer som ble behandlet med dapagliflozin sammenlignet med placebo.

**Rapportert av utprøver som mulig relatert, sannsynligvis relatert eller relatert til studielegemidlet og rapportert hos $\geq 0,2$ % av personene, og $\geq 0,1$ % flere og hos ytterligere minst 3 personer som ble behandlet med dapagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Dapagliflozin pluss metformin

Hypoglykemi

I en studie med kombinasjonen dapagliflozin som tillegg til metformin, ble det rapportert mindre alvorlige episoder av hypoglykemi med lik hyppighet i gruppen dapagliflozin 10 mg pluss metformin (6,9 %) som i gruppen placebo pluss metformin (5,5 %). Ingen alvorlige hyperglykemiske hendelser ble rapportert.

I en studie av tillegg til metformin og sulfonyleurea, med varighet opptil 24 uker, ble det rapportert mindre episoder med hypoglykemi hos 12,8 % av personene som fikk dapagliflozin 10 mg pluss metformin og et sulfonyleurea, og hos 3,7 % av personene som fikk placebo pluss metformin og et sulfonyleurea. Det ble ikke rapportert alvorlige tilfeller av hypoglykemi.

Dapagliflozin

Hypoglykemi

Frekvensen av hypoglykemi var avhengig av type bakgrunnsbehandling som ble brukt i hver studie.

Ved studier av dapagliflozin som tillegg til metformin eller som tillegg til sitagliptin (med eller uten metformin) var frekvensen av mindre alvorlige episoder av hypoglykemi lik (< 5 %) mellom behandlingsgruppene inkludert placebo ved opptil 102 ukers behandling. På tvers av alle studiene var alvorlige tilfeller av hypoglykemi mindre vanlig og var sammenlignbar for gruppene behandlet med dapagliflozin eller placebo. Studier med tilleggsbehandling med insulin ga høyere insidens for hypoglykemi (se pkt. 4.5).

I en studie av dapagliflozin i tillegg til insulin i opptil 104 uker, ble episoder med alvorlig hypoglykemi rapportert hos 0,5 % og 1,0 % av personene som ble behandlet med dapagliflozin 10 mg pluss insulin ved henholdsvis uke 24 og 104, og hos 0,5 % av personene som ble behandlet med placebo pluss insulin ved uke 24 og 104. Ved uke 24 og 104 ble mindre alvorlige episoder av hypoglykemi rapportert hos henholdsvis 40,3 % og 53,1 % av personene som fikk dapagliflozin 10 mg pluss insulin og hos 34,0 % og 41,6 % av personene som fikk placebo pluss insulin.

Volumdepleksjon

Reaksjoner relatert til volumdepleksjon (inkludert rapportering om dehydrering, hypovolemi eller hypotensjon) ble rapportert hos 1,1 % og 0,7 % av personene som fikk henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. Det oppstod alvorlige reaksjoner hos < 0,2 % av personene, og disse var jevnt fordelt mellom dapagliflozin 10 mg og placebo (se pkt. 4.4).

Vulvovaginitt, balanitt og relaterte genitale infeksjoner

Vulvovaginitt, balanitt og relaterte genitale infeksjoner ble rapportert hos 5,5 % og 0,6 % av personene som fikk henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. De fleste infeksjonene var milde til moderate og personene responderte på en innledende standardbehandling, og de førte sjelden til seponering av dapagliflozinbehandling. Disse infeksjonene forekom oftere hos kvinner (8,4 % og 1,2 % for hhv. dapagliflozin og placebo), og personer med tidligere infeksjoner hadde større

sannsynlighet for å få en tilbakevendende infeksjon.

Urinveisinfeksjoner

Urinveisinfeksjoner ble rapportert hyppigere for dapagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo (hhv. 4,7 % versus 3,5 %, se pkt. 4.4). De fleste infeksjonene var milde til moderate og personene responderte på en innledende standardbehandling, og de førte sjelden til seponering av dapagliflozin-behandling. Disse infeksjonene forekom oftere hos kvinner, og personer med tidligere infeksjoner hadde større sannsynlighet for å få en tilbakevendende infeksjon.

Økt kreatinin

Bivirkninger relatert til økt kreatinin ble gruppert (f.eks. nedsatt renal kreatininclearance, nedsatt nyrefunksjon, økt blodkreatinin og nedsatt glomerulær filtrasjonsrate). Slike grupperte hendelser ble rapportert hos 3,2 % og 1,8 % av pasientene som fikk henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. Hos pasienter med normal nyrefunksjon eller lett nedsatt nyrefunksjon (baselinje eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m²) ble disse grupperte hendelsene rapportert hos 1,3 % og 0,8 % av pasientene som fikk henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. Disse hendelsene var mer vanlige hos pasienter med baselinje eGFR ≥ 30 og < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % for dapagliflozin 10 mg versus 9,3 % for placebo).

Videre evaluering av pasienter som hadde nyrerelaterte bivirkninger viste at de fleste hadde endringer i serumkreatinin på $\leq 0,5$ mg/dl fra basislinjen. Økning i kreatinin var generelt forbigående ved kontinuerlig behandling eller reversibel etter seponering av behandling.

Paratyreoideahormon (PTH)

En mindre økning av PTH-nivå i serum ble observert. Økningen var større hos personer med høyere PTH-konsentrasjon ved basislinjen. Målinger av benmineraltetthet hos pasienter med normal eller lett nedsatt nyrefunksjon indikerte intet bentap i løpet av behandlingsperioden på to år.

Ondartede svulster

Den totale andelen personer med ondartede eller uspesifiserte tumorer i kliniske studier var den samme i gruppene som ble behandlet med dapagliflozin (1,50 %) og placebo/sammenligningspreparat (1,50 %). Det var ingen tegn til karsinogenitet eller mutagenitet i dyrestudier (se pkt. 5.3). Ved vurdering av typen tumorer som oppstod i ulike organsystemer var den relative risikoen forbundet med dapagliflozin på over 1 for enkelte tumorer (blære, prostata, bryst) og under 1 for andre (f.eks. blod og lymfe, ovarie, urinveier), dvs. at det ikke foreligger en samlet økning i risiko for kreft i forbindelse med dapagliflozin. Den økte/minskede risikoen var ikke statistisk signifikant for noe organsystem. En årsakssammenheng er usannsynlig tatt i betraktning mangelen på tumorfunn i pre-kliniske studier så vel som den korte latenstiden mellom første eksponering og kreftdiagnose. Ettersom den numeriske ubalansen i forekomst av bryst-, blære- og prostatakreft må vurderes med forsiktighet, vil den bli ytterligere undersøkt i studier etter markedsføring.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Hos personer ≥ 65 år ble bivirkninger relatert til nedsatt nyrefunksjon eller nyresvikt, rapportert hos 7,7 % av personene som ble behandlet med dapagliflozin og hos 3,8 % av personene som ble behandlet med placebo (se pkt. 4.4). Den vanligst rapporterte bivirkningen relatert til nyrefunksjon var økt serumkreatinin. De fleste av disse bivirkningene var forbigående og reversible. Hos personer ≥ 65 år ble bivirkninger på grunn av volumdepleksjon, vanligst rapportert som hypotensjon, rapportert hos hhv. 1,7 % og 0,8 % av personer som ble behandlet med dapagliflozin og placebo (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Fjerning av dapagliflozin via hemodialyse er ikke undersøkt. Den mest effektive metoden for å fjerne metformin og laktat er hemodialyse.

Dapagliflozin

Dapagliflozin ga ingen toksisitet hos friske personer ved orale doser opptil 500 mg (50 ganger den maksimalt anbefalte dosen til mennesker). Disse personene hadde påviselig glukose i urinen i en doserelatert tidsperiode (minst 5 dager etter dosen på 500 mg) uten noen rapporter om dehydrering, hypotensjon eller ubalanse i elektrolytter og uten noen klinisk relevant effekt på QTc-intervallet. Forekomsten av hypoglykemi var den samme som for placebo. I kliniske studier hvor daglige doser på opptil 100 mg (10 ganger den maksimalt anbefalte dosen til mennesker) ble administrert i 2 uker til friske personer og personer med diabetes type 2, var forekomsten av hypoglykemi litt høyere enn for placebo, og var ikke doserelatert. Antallet bivirkninger, inkludert dehydrering og hypotensjon, var forholdsvis likt som for placebo, og det var ingen klinisk relevante doserelaterte endringer i laboratorieparametere, inkludert serumelektrolytter og biomarkører for nyrefunksjon.

Ved overdosering skal hensiktsmessig støttebehandling initieres basert på pasientens kliniske tilstand.

Metformin

Stor overdose av metformin, eller samtidige risikofaktorer, kan medføre laktacidose. Laktacidose er en medisinsk nødsituasjon og må behandles på sykehus.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, kombinasjoner av orale blodglukosesenkende midler, ATC-kode: A10 BD15

Virkningsmekanisme

Xigduo er en kombinasjon av to antihyperglykemiske legemidler med ulike og komplementære virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll hos pasienter med type 2 diabetes: dapagliflozin, en natriumglukosekotrtransportør 2-hemmer (SGLT2-hemmer), og metforminhydroklorid, som tilhører biguanidklassen.

Dapagliflozin

Dapagliflozin er en svært potent (K_i : 0,55 nM), selektiv og reversibel hemmer av natriumglukosekotrtransportør 2 (SGLT2).

SGLT2 uttrykkes selektivt i nyrene. SGLT2 er ikke sett uttrykt i over 70 andre vevstyper, inkludert lever, skjelettmuskulatur, fettvev, bryst, urinblære eller hjerne. SGLT2 er den dominerende transportøren med ansvar for reabsorpsjon av glukose fra glomerulærfiltratet til sirkulasjonen. Til tross for tilstedeværelsen av hyperglykemi ved diabetes type 2 fortsetter reabsorpsjonen av filtrert glukose. Dapagliflozin forbedrer både fastende og postprandiale nivåer av plasmaglukose ved å redusere nyrenes reabsorpsjon av glukose, noe som fører til utskillelse av glukose i urinen.

Glukoseekskresjonen (glukuretisk effekt) kan observeres etter den første dosen, er kontinuerlig i doseringsintervallet på 24 timer og vedvarer gjennom hele behandlingen. Mengden glukose som fjernes av nyrene gjennom denne mekanismen, avhenger av konsentrasjonen av blodglukose og GFR. Dapagliflozin reduserer ikke normal endogen glukoseproduksjon som respons på hypoglykemi. Dapagliflozin virker uavhengig av insulinsekresjon og insulinvirkning. I kliniske studier med dapagliflozin er det observert forbedring i betacellefunksjonen (HOMA-betacelle) vurdert vha. homeostasemodellen.

Utskillelse av glukose i urin (glukurese) som er induert av dapagliflozin forbindes med kaloritap og vektreduksjon. Dapagliflozins hemming av glukose- og natriumkotrtransport er også forbundet med

mild diurese og forbigående natriurese.

Dapagliflozin hemmer ikke andre glukosetransportører som er viktige for glukosetransport til perifert vev, og er > 1400 ganger mer selektivt for SGLT2 enn SGLT1, den viktigste transportøren for glukoseabsorpsjon i tarmen.

Metformin

Metformin er et biguanid med antihyperglykemisk effekt som nedsetter både basal og postprandial plasmaglukose. Det stimulerer ikke insulinsekresjonen og forårsaker derfor ikke hypoglykemi.

Metformin kan virke via tre mekanismer:

- ved å redusere glukoseproduksjonen i leveren ved å hemme glukoneogenesen og glykogenolysen;
- ved å øke følsomheten for insulin, bedre perifert glukoseopptak og utnytting i muskel;
- ved å forsinke absorpsjonen av glukose fra tarmen.

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved å påvirke glykogensyntase. Metformin øker transportkapasiteten hos spesifikke typer glukosetransportører i membraner (GLUT-1 og GLUT-4).

Farmakodynamiske effekter

Dapagliflozin

Det ble observert økninger i mengden glukose utskilt i urinen hos friske personer og hos personer med diabetes mellitus type 2 etter administrering av dapagliflozin. Det ble utskilt ca. 70 g glukose i urinen per dag (tilsvarende 280 kcal/dag) ved en dapagliflozindose på 10 mg/dag i 12 uker til personer med diabetes mellitus type 2. Det ble sett vedvarende glukoseekskresjon hos personer med diabetes mellitus type 2 som fikk dapagliflozin 10 mg/dag i opptil 2 år.

Utskillelse av glukose i urin på grunn av dapagliflozin fører også til osmotisk diurese og økt urinvolum hos personer med diabetes mellitus type 2. Økt urinvolum hos personer med diabetes mellitus type 2 som ble behandlet med dapagliflozin 10 mg, vedvarte i 12 uker og var på ca. 375 ml/dag. Økningen i urinvolum ble assosiert med en liten og forbigående økning i urinutskillelse av natrium som ikke ble assosiert med endret serumkonsentrasjon av natrium.

Utskillelse av urinsyre økte også midlertidig (i 3-7 dager) og ble ledsaget av en vedvarende reduksjon i serumkonsentrasjonen av urinsyre. Ved uke 24 var reduksjonen i serumkonsentrasjonen av urinsyre -48,3 til -18,3 mikromol/l (-0,87 til -0,33 mg/dl).

Farmakodynamikken for dapagliflozin 5 mg to ganger daglig og 10 mg dapagliflozin én gang daglig ble sammenlignet hos friske personer. Hemming av reabsorpsjon av renal glukose ved steady-state og mengde glukose utskilt i urin i løpet av en 24 timers periode var lik for begge doseringsregimene.

Metformin

Uavhengig av effekten på glykemi hos mennesker, har metformin en gunstig effekt på lipidmetabolismen. Dette er vist ved terapeutiske doser i kontrollerte, middels eller langvarige kliniske studier: metformin reduserer totalkolesterolet, LDL-kolesterolet og triglyseridnivået.

I kliniske studier ble bruk av metformin forbundet med enten stabil kroppsvekt eller beskjedent vekttap.

Klinisk effekt og sikkerhet

Samtidig administrering av dapagliflozin og metformin er undersøkt hos pasienter med type 2 diabetes som ikke er tilfredsstillende kontrollert med metformin alene eller i kombinasjon med DPP-4-hemmer (sitagliptin), sulfonyleurea eller insulin. Behandling med dapagliflozin og metformin ved alle doser ga klinisk relevante og statistisk signifikante forbedringer i HbA1c og fastende plasmaglukose sammenlignet med placebo i kombinasjon med metformin. Disse klinisk relevante glykemiske effektene ble opprettholdt i utvidede langtidsstudier i opptil 104 uker. Reduksjoner i HbA1c ble sett i alle undergrupper inkludert kjønn, alder, rase, sykdomsvarighet og basislinjen for kroppsmasseindeks

(BMI). Ved uke 24 ble det i tillegg sett en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring i gjennomsnittlig endring i kroppsvekt fra basislinjen med kombinasjonsbehandling med dapagliflozin og metformin sammenlignet med kontroll. Reduksjon i kroppsvekt vedvarte i utvidede langtidsstudier på opptil 208 uker. Behandling med dapagliflozin to ganger daglig i tillegg til metformin viste seg også å være effektivt og sikkert hos pasienter med type 2 diabetes. I tillegg ble det utført to 12-ukers, placebokontrollerte studier hos pasienter med type 2 diabetes og hypertensjon som ikke var tilstrekkelig kontrollert.

Glykemisk kontroll

I en 52 ukers non-inferiority-studie med aktiv kontroll (med en forlengelsesperiode på 52 og 104 uker) ble dapagliflozin 10 mg som tilleggsbehandling til metformin vurdert og sammenlignet med et sulfonylurea (glipizid) som tilleggsbehandling til metformin hos personer med utilstrekkelig glykemisk kontroll (HbA1c > 6,5 % og ≤ 10 %). Resultatene viste en tilsvarende gjennomsnittsreduksjon i HbA1c fra basislinjen ved uke 52 sammenlignet med glipizid, og demonstrerte dermed non-inferiority (tabell 2). Ved uke 104 var den justerte gjennomsnittlige endringen i HbA1c på henholdsvis -0,32 % fra basislinjen for dapagliflozin og -0,14 % for glipizid. Ved uke 208 var den justerte gjennomsnittlige endringen i HbA1c på -0,10 % fra basislinjen for dapagliflozin og 0,20 % for glipizid. Ved uke 52, 104 og 208 opplevde en signifikant lavere andel av personene i gruppen som ble behandlet med dapagliflozin (henholdsvis 3,5 %, 4,3 % og 5,0 %) minst ett tilfelle av hypoglykemi sammenlignet med gruppen som ble behandlet med glipizid (henholdsvis 40,8 %, 47,0 % og 50,0 %). Andelen av gjenværende personer i studien ved uke 104 og uke 208 var 56,2 % og 39,7 % for gruppen som ble behandlet med dapagliflozin og 50,0 % og 34,6 % for gruppen som ble behandlet med glipizid.

Tabell 2. Resultater ved uke 52 (LOCF^a) i en aktiv kontrollert studie som sammenlignet dapagliflozin med glipizid som tillegg til metformin

Parameter	Dapagliflozin + metformin	Glipizid + metformin
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Basislinjen (gjennomsnitt)	7,69	7,74
Endring fra basislinjen ^c	-0,52	-0,52
Forskjell fra glipizid + metformin ^c (95 % KI)	0,00 ^d (-0,11, 0,11)	
Kroppsvekt (kg)		
Basislinjen (gjennomsnitt)	88,44	87,60
Endring fra basislinjen ^c	-3,22	1,44
Forskjell fra glipizid + metformin ^c (95 % KI)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

^aLOCF: Siste observasjon videreført

^bRandomiserte og behandlede personer med måling ved basislinjen og minst 1 effektmåling etter basislinjen

^cMinste kvadrater gjennomsnitt justert for basislinjeværdien

^dNon-inferior for glipizid + metformin

* p-verdi < 0,0001

Dapagliflozin som tillegg til enten metformin, metformin i kombinasjon med sitagliptin, sulfonylurea eller insulin (med eller uten orale glukosesenkende legemidler i tillegg, inkludert metformin) førte til statistisk signifikante reduksjoner i HbA1c ved 24 uker sammenlignet med personer som fikk placebo (p < 0,0001, tabell 3, 4 og 5). Dapagliflozin 5 mg to ganger daglig førte til statistisk signifikant reduksjon i HbA1c ved 16 uker sammenlignet med personer som fikk placebo (p < 0,0001, tabell 3).

Reduksjonene i HbA1c som ble observert ved uke 24 vedvarte i studiene av tilleggskombinasjoner. HbA1c-reduksjonene vedvarte ut uke 102 i studien av tillegg til metformin (-0,78 % og 0,02 % justert gjennomsnittsendring fra basislinjen for henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo). I studie med metformin i tillegg til sitagliptin, var justert gjennomsnittsendring fra basislinjen på -0,44 % og 0,15 % ved uke 48 for henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. For insulin (med eller uten orale glukosereduserende legemidler inkludert metformin) var den justerte gjennomsnittlige endringen i HbA1c fra basislinjen på -0,71 % og -0,06 % ved uke 104 for henholdsvis dapagliflozin 10 mg og

placebo. Ved uke 48 og 104 var insulindosen fortsatt stabil sammenlignet med basislinjen hos personene som ble behandlet med dapagliflozin 10 mg med en gjennomsnittlig dose på 76 IE/dag. I placebogruppen var det en gjennomsnittlig økning på 10,5 IE/dag og 18,3 IE/dag fra basislinjen (gjennomsnittlig dose på 84 og 92 IE/dag) ved henholdsvis uke 48 og 104. Andelen av gjenværende personer i studien ved uke 104 var 72,4 % for gruppen som ble behandlet med dapagliflozin 10 mg og 54,8 % for placebogruppen.

I en separat analyse av pasienter på insulin og metformin, ble det observert tilsvarende reduksjoner i HbA1c hos pasienter behandlet med dapagliflozin sammen med insulin og metformin som de som ble observert i den totale studiepopulasjonen. Ved uke 24 var HbA1c endring fra basislinjen hos pasienter behandlet med dapagliflozin og insulin med metformin på -0,93 %.

Tabell 3. Resultater fra 24 ukers (LOCF^a) placebokontrollerte studier av dapagliflozin som tilleggskombinasjon med metformin eller metformin pluss sitagliptin

N ^c	Tilleggskombinasjon					
	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
	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Basislinjen (gjennomsnitt)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Endringer fra basislinjen ^d	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Forskjell fra placebo ^d (95 % KI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,35* (-0,52, -0,18)		-0,40* (-0,58, -0,23)	
Personer (%) som oppnådde: HbA1c < 7 %						
Justert for basislinjen	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
Kroppsvekt (kg)						
Basislinjen (gjennomsnitt)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Endringer fra basislinjen ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Forskjell fra placebo ^d (95 % KI)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,88*** (-2,52, -1,24)		-1,87* (-2,61, -1,13)	

Forkortelser: QD: Én gang daglig; BID: To ganger daglig

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

^aLOCF: Last observation carried forward (siste observasjon utført) (før akutt behandling av forsøkspersoner)

^bPlacebokontrollert 16 ukers studie

^cAlle randomiserte personer som tok minst én dose av dobbeltblindt studielegemiddel i korttidsperioden med dobbeltblinding

^dMinste kvadrater gjennomsnitt justert for basislinjeveddien

*p-verdi < 0,0001 versus placebo + oralt glukosesenkende legemiddel

**p-verdi < 0,05 versus placebo + oralt glukosesenkende legemiddel

***Den prosentvise endringen i kroppsvekt ble analysert som et viktig sekundært endepunkt (p < 0,0001), absolutt endring i kroppsvekt (i kg) ble analysert med en nominell p-verdi (p < 0,0001).

Tabell 4. Resultater fra en 24-ukers placebokontrollert studie av dapagliflozin som tilleggskombinasjon til metformin og et sulfonylurea

	Tilleggskombinasjon	
	Dapagliflozin 10 mg	Sulfonylurea + metformin ¹ Placebo
N^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Baselinjen (gjennomsnitt)	8,08	8,24
Endringer fra baselinjen ^c	-0,86	-0,17
Forskjell fra placebo ^c	-0,69*	
(95 % KI)	(-0,89, -0,49)	
Personer (%) som fikk: HbA1c < 7 %		
Justert mot baselinjen	31,8*	11,1
Kroppsvekt (kg)		
Baselinjen (gjennomsnitt)	88,57	90,07
Endringer fra baselinjen ^c	-2,65	-0,58
Forskjell fra placebo ^c	-2,07*	
(95 % KI)	(-2,79, -1,35)	

¹Metformin (formuleringer med umiddelbar eller forlenget frisetting) ≥ 1500 mg/dag pluss maksimal tolerert dose, som må være minst halvparten av maksimal dose, av et sulfonylurea i minst 8 uker før innregistrering.

^aRandomiserte og behandlede pasienter med måling av effekt ved baselinjen og minst én gang etter baselinjen.

^bHbA1c analysert ved bruk av LRM-analyse (Longitudinal Repeated Measures)

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for baselinjeverdien

*p-verdi < 0,0001 kontra placebo + ett eller flere orale glukosesenkende legemidler

Tabell 5. Resultater ved uke 24 (LOCF^a) i en placebokontrollert studie av dapagliflozin i kombinasjon med insulin (alene eller med orale glukosesenkende legemidler, inkludert metformin)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + insulin ± orale glukosesenkende legemidler ²	Placebo + insulin ± orale glukosesenkende legemidler ²
N ^b	194	193
HbA1c (%)		
Basislinjen (gjennomsnitt)	8,58	8,46
Endring fra basislinjen ^c	-0,90	-0,30
Forskjell fra placebo ^c (95 % KI)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Kroppsvekt (kg)		
Basislinjen (gjennomsnitt)	94,63	94,21
Endring fra basislinjen ^c	-1,67	0,02
Forskjell fra placebo ^c (95 % KI)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Gjennomsnittlig daglig insulindose (IE)¹		
Basislinjen (gjennomsnitt)	77,96	73,96
Endring fra basislinjen ^c	-1,16	5,08
Forskjell fra placebo ^c (95 % KI)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Personer med reduksjon i gjennomsnittlig daglig insulindose på minst 10 % (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: Siste observasjon (før eller på datoen for første opptitrering av insulin ved behov) videreført

^bAlle randomiserte personer som tok minst én dose av dobbeltblindet studielegemiddel i kortidsperioden med dobbeltblinding

^cMinste kvadrater gjennomsnitt justert for basislinjeværdien og bruk av oralt glukosesenkende legemiddel

*p-verdi < 0,0001 versus placebo + insulin ± oralt glukosesenkende legemiddel

**p-verdi < 0,05 versus placebo + insulin ± oralt glukosesenkende legemiddel

¹Opptitrering av insulinregimer (inkludert kortidsvirkende insulin, insulin med middels lang virketid og basalinsulin) var bare tillatt hos personer som oppfylte forhåndsdefinerte FPG-kriterier.

²50 % av personene brukte insulin monoterapi ved basislinjen. 50 % brukte 1 eller 2 orale glukosesenkende legemidler i tillegg til insulin. I denne siste gruppen brukte 80 % metformin alene, 12 % fikk metformin pluss sulfonylureabehandling og resten brukte andre orale glukosesenkende legemidler.

Fastende plasmaglukose

Behandling med dapagliflozin som tillegg til enten metformin alene (dapagliflozin 10 mg QD eller dapagliflozin 5 mg BID) eller metformin sammen med sitagliptin, sulfonylurea eller insulin, førte til statistisk signifikante reduksjoner i fastende plasmaglukose (-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]) ved uke 16 (5 mg BID) eller ved uke 24. Denne effekten ble observert ved uke 1 av behandlingen og ble opprettholdt i studier som ble forlenget ut uke 104.

Postprandial glukose

Behandling med dapagliflozin 10 mg som tillegg til sitagliptin og metformin, førte til en reduksjon av 2-timers postprandial glukose ved uke 24, og ble opprettholdt opptil uke 48.

Kroppsvekt

Dapagliflozin som tillegg til metformin alene eller metformin sammen med sitagliptin, sulfonylurea eller insulin (med eller uten oralt glukosesenkende legemiddel i tillegg, inkludert metformin), førte til statistisk signifikant reduksjon i kroppsvekt ved uke 24 (p < 0,0001, tabell 3, 4 og 5). Disse effektene

vedvarte i langtidsstudiene. Ved uke 48 var differansen for dapagliflozin som tillegg til metformin pluss sitagliptin sammenlignet med placebo på -2,07 kg. Ved uke 102 var forskjellene for dapagliflozin som tillegg til metformin sammenlignet med placebo, eller som tillegg til insulin sammenlignet med placebo, på henholdsvis -2,14 og -2,88 kg.

Som tilleggsbehandling til metformin i en non-inferiority-studie med aktiv kontroll, ga dapagliflozin en statistisk signifikant reduksjon i kroppsvekt sammenlignet med glipizid på -4,65 kg ved uke 52 ($p < 0,0001$, tabell 2), som vedvarte ved uke 104 og uke 208 (henholdsvis -5,06 kg og -4,38 kg).

En 24-ukers studie av 182 personer med diabetes der kroppssammensetning ble vurdert med måling med DXA (dual energy X-ray absorptiometry), viste at dapagliflozin 10 mg pluss metformin, sammenlignet med placebo pluss metformin, reduserte henholdsvis kroppsvekt og kroppsfett, målt med DXA fremfor kroppsvev eller væsketap. Behandling med dapagliflozin 10 mg pluss metformin viste en tallmessig reduksjon i viskeralt fettvev sammenlignet med placebo pluss metformin i en substudie med MRI (Magnetic Resonance Imaging).

Blodtrykk

I en forhåndsspesifisert samlet analyse av 13 placebokontrollerte studier førte behandling med dapagliflozin 10 mg til en endring i systolisk blodtrykk fra basislinjen på -3,7 mmHg og i diastolisk blodtrykk på -1,8 mmHg versus -0,5 mmHg systolisk og -0,5 mmHg diastolisk blodtrykk for placebogruppen ved uke 24. Tilsvarende reduksjon ble observert inntil uke 104.

I to 12 ukers, placebokontrollerte studier ble totalt 1062 pasienter med type 2 diabetes og hypertensjon som ikke var tilstrekkelig kontrollert (på tross av eksisterende stabil behandling med en ACE-I eller ARB i én studie og en ACE-I eller ARB pluss en antihypertensiv tilleggsbehandling i en annen studie) behandlet med dapagliflozin 10 mg eller placebo. Ved uke 12 i begge studier, ga dapagliflozin 10 mg pluss vanlig antidiabetesbehandling forbedring i HbA1c og reduserte gjennomsnittlig placebokorrigert systolisk blodtrykk med henholdsvis 3,1 og 4,3 mmHg.

Kardiovaskulær sikkerhet

Det ble utført en meta-analyse av kardiovaskulære hendelser i det kliniske programmet. I det kliniske programmet hadde 34,4 % av personene tidligere hatt kardiovaskulær sykdom (unntatt hypertensjon) ved basislinjen og 67,9 % hadde hatt hypertensjon. Kardiovaskulære episoder ble bedømt av en uavhengig vurderingskomité. Det primære endepunktet var tiden til første hendelse for ett av de følgende resultatene: kardiovaskulær død, slag, myokardinfarkt (MI) eller sykehusopphold på grunn av ustabil angina. Primære episoder inntraff med en rate på 1,62 % per pasientår hos personer behandlet med dapagliflozin og 2,06 % per pasientår hos personer behandlet med sammenligningspreparater. Hazard ratio ved sammenligning av dapagliflozin med sammenligningspreparat var 0,79 (95 % konfidensintervall [KI]: 0,58, 1,07), noe som indikerte at i denne analysen er dapagliflozin ikke assosiert med en økning i kardiovaskulær risiko hos pasienter med type 2 diabetes mellitus. Kardiovaskulær død, MI og slag ble observert med en hazard ratio på 0,77 (95 % KI: 0,54, 1,10).

Pasienter med basislinje HbA1c > 9 %

I en forhåndsspesifisert analyse av personer med basislinje HbA1c $\geq 9,0$ % resulterte behandling med dapagliflozin 10 mg som tillegg til metformin, i en statistisk signifikant reduksjon i HbA1c ved uke 24 (justert gjennomsnittlig forandring fra basislinjen: -1,32 % og 0,53 % for henholdsvis dapagliflozin og placebo).

Metformin

Den prospektive randomiserte (UKPDS) studien har fastslått den langsiktige fordelene ved intensiv kontroll av blodglukose ved type 2 diabetes. Analyse av resultatene for overvektige pasienter som ble behandlet med metformin etter at diett alene feilet, viste:

- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for alle diabetesrelaterte komplikasjoner i metformingruppen (29,8 tilfeller/1000 pasientår) versus diett alene (43,3 tilfeller/1000 pasientår), $p=0,0023$, og versus de kombinerte sulfonurea- og insulinmonoterapi-gruppene (40,1 tilfeller/1000 pasientår), $p=0,0034$;

- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for all diabetesrelatert mortalitet: metformin 7,5 tilfeller/1000 pasientår, diett alene 12,7 tilfeller/1000 pasientår, $p=0,017$;
- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for total mortalitet: metformin 13,5 tilfeller/1000 pasientår versus diett alene 20,6 tilfeller/1000 pasientår, ($p=0,11$), og versus de kombinerte sulfonurea- og insulinmonoterapi-gruppene 18,9 tilfeller/1000 pasientår ($p=0,021$);
- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for hjerteinfarkt: metformin 11 tilfeller/1000 pasientår, diett alene 18 tilfeller/1000 pasientår ($p=0,01$).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xigduo i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved type 2-diabetes (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Xigduo kombinasjonstabletter anses som bioekvivalent til samtidig administrasjon av tilsvarende doser med dapagliflozin og metforminhydroklorid som individuelle tabletter.

Farmakokinetikken til dapagliflozin 5 mg to ganger daglig og dapagliflozin 10 mg én gang daglig ble sammenlignet hos friske personer. Administrering av dapagliflozin 5 mg to ganger daglig ga en tilsvarende total eksponering (AUC_{ss}) i løpet av en 24 ukers periode som ved administrering av dapagliflozin 10 mg én gang daglig. Som forventet ga administrering av dapagliflozin 5 mg to ganger daglig en lavere maks plasmakonsentrasjon (C_{maks}) for dapagliflozin og høyere trough plasmakonsentrasjon (C_{min}) for dapagliflozin, sammenlignet med dapagliflozin 10 mg én gang daglig.

Interaksjon med mat

Administrering av dette legemidlet hos friske frivillige etter ett fettrikt måltid sammenlignet med tilstand etter faste, førte til samme grad av eksponering for både dapagliflozin og metformin. Måltidet førte til en forsinkelse på 1 til 2 timer i makskonsentrasjon og en reduksjon i maksimal plasmakonsentrasjon på 29 % for dapagliflozin og 17 % for metformin. Disse endringene anses ikke å være av klinisk betydning.

Pediatrik populasjon

De farmakokinetiske egenskapene hos den pediatrike populasjonen er ikke undersøkt.

Følgende informasjon viser de farmakokinetiske egenskapene til de individuelle virkestoffene i dette legemidlet.

Dapagliflozin

Absorpsjon

Dapagliflozin ble absorbert raskt og effektivt etter oral administrering. Maksimal konsentrasjon av dapagliflozin i plasma (C_{maks}) ble normalt oppnådd innen 2 timer etter administrering i fastende tilstand. Ved steady-state var geometriske middelerverdiene for C_{maks} og AUC_{τ} etter daglige doser av dapagliflozin på 10 mg, henholdsvis 158 ng/ml og 628 ng t/ml. Den absolutte orale biotilgjengeligheten av dapagliflozin etter administrering av en dose på 10 mg er 78 %.

Distribusjon

Dapagliflozin er ca. 91 % proteinbundet. Proteinbindingen ble ikke endret ved ulike sykdomstilstander (f.eks. nedsatt nyre- eller leverfunksjon). Ved steady-state var gjennomsnittlig distribusjonsvolum av dapagliflozin 118 liter.

Biotransformasjon

Dapagliflozin metaboliseres i stor grad, primært til dapagliflozin-3-O-glukuronid, som er en inaktiv metabolitt. Dapagliflozin-3-O-glukuronid eller andre metabolitter bidrar ikke til de glukosesenkende effektene. Dannelsen av dapagliflozin-3-O-glukuronid medieres av UGT1A9, et enzym som finnes i lever og nyrer, og CYP-mediert metabolisme bidrar i mindre grad hos mennesker.

Eliminasjon

Den gjennomsnittlige terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) for dapagliflozin i plasma var 12,9 timer etter én oral dose av dapagliflozin 10 mg til friske personer. Gjennomsnittlig total systemisk clearance for dapagliflozin administrert intravenøst var 207 ml/min. Dapagliflozin og relaterte metabolitter elimineres primært via urinutskillelse med mindre enn 2 % som uendret dapagliflozin. Etter administrering av 50 mg [^{14}C]-dapagliflozin ble 96 % gjenfunnet, 75 % i urin og 21 % i fæces. I fæces ble ca. 15 % av dosen skilt ut som uendret legemiddel.

Linearitet

Eksponering av dapagliflozin økte proporsjonalt med den trinnvise økningen i dapagliflozindose i området 0,1 til 500 mg, og de farmakokinetiske egenskapene endret seg ikke over tid ved gjentatt daglig dosering i opptil 24 uker.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ved steady-state (20 mg dapagliflozin én gang per dag i 7 dager) hadde personer med diabetes mellitus type 2 og lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (fastslått gjennom plasma-clearance av ioheksol) henholdsvis 32 %, 60 % og 87 % høyere gjennomsnittlig systemisk eksponering for dapagliflozin enn personer med diabetes mellitus type 2 og normal nyrefunksjon. Steady-state 24-timers urinutskillelse av glukose var i høy grad avhengig av nyrefunksjon, og hos personer med diabetes mellitus type 2 ble det skilt ut 85, 52, 18 og 11 g glukose/dag ved henholdsvis normal nyrefunksjon, eller lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Virkningen av hemodialyse på dapagliflozineksponering er ikke kjent.

Nedsatt leverfunksjon

Hos personer med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse A og B) var gjennomsnittlig C_{maks} og AUC for dapagliflozin opptil 12 % og 36 % høyere enn hos friske, sammenlignbare kontrollpersoner. Disse forskjellene ble ikke ansett å være klinisk relevante. Hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C) var gjennomsnittlig C_{maks} og AUC for dapagliflozin henholdsvis 40 % og 67 % høyere enn hos friske sammenlignbare kontrollpersoner.

Eldre (≥ 65 år)

Det er ingen klinisk relevant økning i eksponering basert på alder alene hos personer opptil 70 år. Det kan imidlertid forventes en økt eksponering som følge av aldersrelatert reduksjon av nyrefunksjonen. Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å trekke konklusjoner vedrørende eksponering hos pasienter > 70 år.

Kjønn

Gjennomsnittlig dapagliflozin-AUC_{ss} hos kvinner ble anslått til å være ca. 22 % høyere enn hos menn.

Rase

Det var ingen klinisk relevante forskjeller i systemisk eksponering hos hvite, afrikanske eller asiatiske grupper.

Kroppsvekt

Eksponering for dapagliflozin ble funnet å avta med økt vekt. Derfor kan pasienter med lav vekt få litt økt eksponering, og pasienter med høy vekt kan få litt redusert eksponering. Forskjellene i eksponering ble imidlertid ikke ansett som klinisk relevante.

Pediatrisk populasjon

De farmakokinetiske egenskapene i den pediatriske populasjonen er ikke undersøkt.

Metformin

Absorpsjon

Etter en oral dose metformin er t_{maks} nådd i løpet av 2,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet for en 500 mg metformintablett er ca. 50-60 % hos friske pasienter. Etter en oral dose var den ikke-absorberte fraksjonen som ble gjenfunnet i fæces 20-30 %.

Etter oral administrering er metforminabsorpsjonen mettet og ufullstendig. Det antas at metforminabsorpsjon er ikke-lineær. Ved vanlige metformindoser og doseringsplan er steady-state plasmakonsentrasjon vanligvis mindre enn 1 mikrogram/ml og nås innen 24-48 timer. I kontrollerte kliniske forsøk overskred ikke maksimalt plasmanivå av metformin (C_{maks}) 4 mikrogram/ml, selv ved maksimumsdoser.

Distribusjon

Proteinbindingsgraden i plasma er ubetydelig. Metformin distribueres til erytrocytter. C_{maks} i blodet er lavere enn C_{maks} i plasma og opptrer omtrent samtidig. De røde blodcellene representerer sannsynligvis et sekundært distribusjonsvolum (Vd). Gjennomsnittlig Vd varierer mellom 63-276 l.

Biotransformasjon

Metformin utskilles uforandret i urinen. Det er ikke påvist noen metabolitter hos mennesker.

Eliminasjon

Nyreclearance for metformin er > 400 ml/min, noe som indikerer at metformin utskilles ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Etter en oral dose er den tilsynelatende terminale halveringstid for eliminasjon ca. 6,5 timer.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (basert på måling av kreatininclearance), er halveringstiden for metformin i plasma og blod forlenget, og renal clearance er redusert i forhold til reduksjonen i kreatininclearance, noe som fører til økte nivåer av metformin i plasma.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Samtidig administrasjon av dapagliflozin og metformin

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering.

Følgende informasjon viser de prekliniske sikkerhetsdataene til de individuelle virkestoffene i Xigduo.

Dapagliflozin

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og fertilitet. Dapagliflozin induserte ikke tumorer verken hos mus eller rotter ved noen av dosene som ble vurdert i to-årige karsinogenitetsstudier.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Direkte administrering av dapagliflozin til avvente rotteunger og indirekte eksponering i en sen fase av drektigheten (tidsperioden som gjelder for modning av humane nyrer og tilsvarer andre og tredje trimester av graviditet) og under diegiving assosieres begge med økt forekomst og/eller alvorlighetsgrad av dilatasjon av nyrebekken og nyretubuli hos avkom.

Da det ble gitt dapagliflozin direkte til rotteunger fra postnatal dag 21 til postnatal dag 90 i en studie av juvenil toksisitet, ble det rapportert dilatasjon av nyrebekken og nyretubuli ved alle dosenivåer. Eksponeringen hos rotteunger ved den laveste dosen som ble testet, var ≥ 15 ganger den maksimale anbefalte dosen til mennesker. Disse funnene ble assosiert med doserelaterte økninger i nyrevekt og makroskopisk nyreforstørrelse observert ved alle doser. Dilatasjonene av nyrebekken og nyretubuli som ble observert hos unge dyr ble ikke fullstendig reversert i løpet av restitusjonsperioden på ca.

1 måned.

I en separat studie av pre- og postnatal utvikling ble rottemødre dosert fra gestasjonsdag 6 til og med postnatal dag 21, og ungene ble indirekte eksponert *in utero* og gjennom amming. (Det ble utført en satellittstudie for å evaluere dapagliflozineksponering i melk og hos unger.) Det ble observert økt forekomst eller høyere alvorlighetsgrad av nyrebekkendilatasjon hos voksent avkom av behandlede mødre, men bare ved den høyeste dosen som ble testet (de assosierte dapagliflozineksponeringene hos mødre og unger var henholdsvis 1415 og 137 ganger de humane verdiene ved den maksimale anbefalte dosen til mennesker). Ytterligere utviklingstoksisitet var begrenset til doserelaterte reduksjoner i ungenes kroppsvekt og ble bare observert ved doser ≥ 15 mg/kg/dag (forbundet med eksponeringer hos unger som er ≥ 29 ganger de humane verdiene ved den maksimale anbefalte dosen til mennesker). Maternal toksisitet forekom bare ved den høyeste dosen som ble testet, og var begrenset til forbigående reduksjoner i kroppsvekt og matinntak ved dosering. Nivået for ingen observerte bivirkninger (NOAEL) for utviklingstoksisitet ved den laveste dosen som ble testet, forbindes med en maternell systemisk eksponering som er ca. 19 ganger den humane verdien ved den maksimale anbefalte dosen til mennesker.

I ytterligere studier av embryoføtal utvikling hos rotter og kaniner ble det administrert dapagliflozin i intervaller som sammenfaller med de viktigste periodene for organogenese hos hver art. Det ble ikke funnet verken maternal toksisitet eller utviklingstoksisitet hos kaniner ved noen av dosene som ble testet. Den høyeste dosen som ble testet, tilsvarer en systemisk eksponering på ca. 1191 ganger den maksimale anbefalte dosen til mennesker. Hos rotter var dapagliflozin verken embryoletalt eller teratogent ved eksponeringer opptil 1441 ganger den maksimale anbefalte dosen til mennesker.

Metformin

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Hydroksypropylcellulose (E463)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460(i))
Magnesiumstearat (E470b)
Natriumstivelsesglykolat type A

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol (E1203)
Makrogol 3350 (E1520(iii))
Talkum (E553b)
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gult (E172)
Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning av PVC/PCTFE/Alu

Pakningsstørrelser:

14, 28, 56 og 60 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte blistre.

60x1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endose-blistre.

Multipakninger som inneholder 196 (2 pakninger à 98) filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte blistre.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Xigduo 5 mg/850 mg filmdrasjerte 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 tablett (endose)

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

Xigduo 5 mg/1000 mg filmdrasjerte 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 tablett (endose)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

16. januar 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

Bristol Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
Anagni, 03012
Italia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG MED BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xigduo 5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
dapagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder dapagliflozinpropandiolmonohydrat tilsvarende 5 mg dapagliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
60xl filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

xigduo 5 mg/850 mg

17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG – DEL AV MULTIPAKNING - MED BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xigduo 5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
dapagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder dapagliflozinpropandiolmonohydrat tilsvarende 5 mg dapagliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 196 (2 pakker på 98) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/900/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xigduo 5 mg/850 mg

17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

INDRE KARTONG – DEL AV MULTIPAKNING – UTEN BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xigduo 5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
dapagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder dapagliflozinpropandiolmonohydrat tilsvarende 5 mg dapagliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 filmdrasjerte tabletter. Deler av en multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/900/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xigduo 5 mg/850 mg

17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**KARTONG – MED BLUE BOX****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xigduo 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
dapagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder dapagliflozinpropandiolmonohydrat tilsvarende 5 mg dapagliflozin og 1000 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
60x1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

xigduo 5 mg/1000 mg

17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG – DEL AV MULTIPAKNING - MED BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xigduo 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
dapagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder dapagliflozinpropandiolmonohydrat tilsvarende 5 mg dapagliflozin og 1000 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 196 (2 pakker på 98) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/900/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xigduo 5 mg/1000 mg

17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

INDRE KARTONG – DEL AV MULTIPAKNING – UTEN BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xigduo 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
dapagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder dapagliflozinpropandiolmonohydrat tilsvarende 5 mg dapagliflozin og 1000 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 filmdrasjerte tabletter. Deler av en multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/900/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xigduo 5 mg/1000 mg

17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIMLER**

PERFORERT BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xigduo 5 mg/850 mg tabletter
dapagliflozin/metformin-HCl

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIMLER**

IKKE-PERFORERT BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xigduo 5 mg/850 mg tabletter
dapagliflozin/metformin-HCl

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

10 tabletter blister: {Sol-/Månesymbol}

14 tabletter blister: Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.
{Sol-/Månesymbol}

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIMLER**

PERFORERT BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xigduo 5 mg/1000 mg tablettar
dapagliflozin/metformin-HCl

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIMLER**

IKKE-PERFORERT BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xigduo 5 mg/1000 mg tabletter
dapagliflozin/metformin-HCl

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

10 tabletter blister: {Sol-/Månesymbol}

14 tabletter blister: Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.
{Sol-/Månesymbol}

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Xigduo 5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter Xigduo 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter dapagliflozin/metforminhydroklorid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xigduo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Xigduo
3. Hvordan du bruker Xigduo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xigduo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Xigduo er og hva det brukes mot

Dette legemidlet inneholder to forskjellige virkestoffer som kalles dapagliflozin og metformin. Begge tilhører en gruppe legemidler som kalles orale antidiabetika.

Dette legemidlet brukes mot en type diabetes som kalles ”diabetes mellitus type 2” hos voksne pasienter (18 år og eldre) og oppstår vanligvis når du er eldre. Dersom du har diabetes type 2, produserer ikke bukspyttkjertelen nok insulin eller kroppen din er ikke i stand til å bruke insulinet den produserer på en riktig måte. Dette fører til et høyt sukkernivå (glukose) i blodet. Dapagliflozin virker ved å fjerne overskuddssukker fra kroppen via urinen og senker mengden sukker i blodet. Metformin virker hovedsakelig ved å hemme glukoseproduksjonen i leveren.

- Dette er legemidler som tas gjennom munnen mot diabetes.
- Dette legemidlet brukes i kombinasjon med diett og trening.
- Dette legemidlet brukes hvis diabetesen din ikke kan kontrolleres med andre legemidler som brukes til å behandle diabetes, sammen med diett og fysisk aktivitet.
- Legen kan be deg ta dette legemidlet alene eller sammen med andre legemidler for å behandle diabetes. Dette kan være et annet legemiddel som tas gjennom munnen, og/eller insulin som gis ved injeksjon.
- Dersom du allerede tar både dapagliflozin og metformin som separate tabletter, kan legen be deg om å bytte til dette legemidlet. For å unngå overdose, skal du ikke fortsette å ta dapagliflozin- og metformin-tabletter, hvis du tar dette legemidlet.

Det er viktig at du fortsetter å følge rådene om diett og fysisk aktivitet fra legen, apoteket eller sykepleieren.

2. Hva du må vite før du bruker Xigduo

Bruk ikke Xigduo

- dersom du er allergisk overfor dapagliflozin, metformin eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du noen gang har hatt diabetes-koma.
- dersom du har ukontrollert diabetes med for eksempel alvorlig hyperglykemi (høyt blodsukker), kvalme, oppkast, diaré, raskt vekttap, laktacidose (se “Risiko for laktacidose” nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand der substanser som kalles ketonlegemer, samles opp i blodet, og dette kan føre til diabetisk pre-koma. Symptomer omfatter magesmerter, rask og dyp pusting, søvnighet eller at pusten får en uvanlig og fruktaktig lukt.
- dersom du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon.
- dersom du har en alvorlig infeksjon.
- dersom kroppen din har mistet mye vann (dehydrering), f.eks. grunnet langvarig eller alvorlig diaré eller hvis du har kastet opp gjentatte ganger.
- dersom du nylig har hatt hjerteinfarkt eller dersom du har hjertesvikt eller alvorlige problemer med blodomløpet, eller vanskeligheter med å puste.
- dersom du har problemer med leveren.
- dersom du drikker store mengder alkohol (enten hver dag eller bare enkelte ganger) (se avsnitt ”Inntak av Xigduo sammen med alkohol”).

Ikke ta dette legemidlet dersom noe av det som er nevnt ovenfor, gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Risiko for laktacidose

Xigduo kan forårsake en svært sjelden, men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose, spesielt dersom nyrene dine ikke fungerer skikkelig. Risikoen for utvikling av laktacidose er også forhøyet ved ukontrollert diabetes, alvorlige infeksjoner, langvarig faste eller alkoholinntak, dehydrering (se ytterligere informasjon nedenfor), leverproblemer og enhver medisinsk tilstand der en del av kroppen har nedsatt oksygentilførsel (som akutt alvorlig hjertesykdom).

Snakk med legen din for ytterligere informasjon dersom noe av det ovennevnte gjelder deg.

Avbryt behandlingen med Xigduo i en kort periode dersom du har en tilstand som kan være forbundet med dehydrering (har mistet mye kroppsvæske), som kraftig oppkast, diaré, feber, eksponering for varme eller dersom du drikker mindre væske enn normalt. Snakk med legen din for ytterligere informasjon.

Avbryt behandlingen med Xigduo og kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene på laktacidose, da denne tilstanden kan føre til koma.

Symptomer på laktacidose omfatter:

- oppkast
- magesmerter (buksmerter)
- muskelkramper
- en generell følelse av uvelhet med kraftig tretthet
- pustevansker
- redusert kroppstemperatur og puls

Laktacidose krever øyeblikkelig medisinsk behandling og må behandles på sykehus.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet og under behandling:

- dersom du har diabetes type 1 – den typen der kroppen ikke produserer noe insulin og som vanligvis starter i ungdommen.
- dersom du opplever raskt vekttap, kvalme eller oppkast, magesmerter, overdreven tørste, rask og dyp pust, forvirring, uvanlig søvnighet eller tretthet (fatigue), søtlig lukt fra pusten, en søt eller metallisk smak i munnen eller en unormal lukt fra urinen eller svetten din, må du umiddelbart kontakte lege eller nærmeste sykehus. Disse symptomene kan være tegn på

diabetisk ketoacidose – en tilstand du kan få ved diabetes på grunn av forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet ditt, noe som påvises i tester. Risikoen for å utvikle diabetisk ketoacidose kan være forhøyet ved langvarig faste, høyt alkoholforbruk, dehydrering, brå reduksjon i insulindosen eller økt insulinbehov på grunn av større operasjoner eller alvorlig sykdom.

- dersom du har problemer med nyrene. Legen din vil sjekke nyrefunksjonen.
- dersom du har svært høyt nivå av glukose i blodet, noe som kan gjøre deg dehydrert (du mister for mye kroppsvæske). Mulige tegn på dehydrering er listet opp øverst i avsnitt 4. Informer legen din før du begynner å ta dette legemidlet dersom du har noen av disse symptomene.
- dersom du tar blodtrykkssenkende legemidler (antihypertensiva) og tidligere har hatt lavt blodtrykk (hypotensjon). Mer informasjon finner du nedenfor under ‘Andre legemidler og Xigduo’.
- dersom du tidligere har hatt alvorlig hjertesykdom eller slag.
- dersom du ofte får infeksjoner i urinveiene. Denne medisinen kan forårsake urinveisinfeksjon og legen din kan ønske å følge deg nøyer opp. Legen kan vurdere å midlertidig endre behandlingen din hvis du utvikler en alvorlig infeksjon.
- dersom du er 75 år eller eldre, skal du ikke begynne å ta dette legemidlet. Dette er fordi du kan være mer utsatt for enkelte bivirkninger.
- dersom du tar et annet legemiddel som inneholder ”pioglitazon”, skal du ikke begynne å ta dette legemidlet.
- dersom du har en økning i antall røde blodceller i blodet, noe som påvises ved blodprøver.

Dersom du må gjennom en omfattende operasjon, må du avbryte behandlingen med Xigduo under og i en tid etter inngrepet. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Xigduo og når den kan gjenopptas.

Som for alle pasienter med diabetes er det viktig at du sjekker føttene dine regelmessig og følger alle andre råd du får av helsepersonell om fotpleie.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet, hvis noe av det ovennevnte gjelder deg (eller hvis du er usikker).

Nyrefunksjon

Under behandlingen med Xigduo vil legen din sjekke nyrefunksjonen din minst én gang per år, eller oftere dersom du er eldre og/eller dersom du har forverret nyrefunksjon.

Uringlukose

På bakgrunn av hvordan dette legemidlet virker, vil du teste positivt på sukker i urinen mens du tar dette legemidlet.

Barn og ungdom

Dette legemidlet anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år fordi bruk hos disse pasientene ikke er undersøkt.

Andre legemidler og Xigduo

Dersom du må ha en injeksjon i blodet med et kontrastmiddel som inneholder jod, for eksempel i sammenheng med en røntgenundersøkelse eller skanning, må du avbryte behandlingen med Xigduo før eller på tidspunktet for injeksjonen. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Xigduo og når den kan gjenopptas.

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det kan hende at det må tas hyppigere blodprøver og nyrefunksjonsprøver, eller det kan hende at legen din må justere dosen av Xigduo. Det er spesielt viktig å nevne følgende:

- dersom du tar legemidler som øker urinproduksjonen (diuretika). Legen vil muligens be deg om å slutte å ta dette legemidlet. Mulige tegn på at du mister for mye kroppsvæske, er listet opp øverst i avsnitt 4, ‘Mulige bivirkninger’.

- dersom du bruker andre legemidler som reduserer mengden sukker i blodet, slik som insulin eller et «sulfonylurea»-legemiddel. Legen vil kanskje redusere doseringen av de andre legemidlene for å hindre at du får for lavt blodsukkernivå (hypoglykemi).
- dersom du tar cimetidin, et legemiddel som brukes for behandling av magesproblemer.
- dersom du bruker bronkodilatorer (beta-2 agonister) som brukes for behandling av astma.
- dersom du bruker kortikosteroider, som brukes til behandling av betennelsessykdommer som astma og artritt.
- dersom du bruker legemidler for behandling av smerter og betennelse (NSAIDs og COX-2-hemmere, som ibuprofen og celekoksib).
- dersom du bruker visse legemidler for behandling av høyt blodtrykk (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister).

Inntak av Xigduo sammen med alkohol

Unngå høyt alkoholinntak mens du bruker Xigduo, siden det kan øke risikoen for laktacidose (se avsnittet “Advarsler og forsiktighetsregler”).

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du bør stoppe behandling med dette legemidlet dersom du blir gravid, da det ikke er anbefalt under andre og tredje trimester (de siste 6 måneder) av svangerskapet. Rådfør deg med lege om den beste måten å kontrollere blodsukkeret på mens du er gravid.

Rådfør deg med legen før du bruker dette legemidlet dersom du ønsker å amme eller ammer. Du bør ikke bruke dette legemidlet dersom du ammer. Det er ikke kjent hvorvidt dette legemidlet går over i morsmelk hos mennesker.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet har ingen eller neglisjerbar effekt på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Dersom du tar det sammen med andre legemidler som reduserer mengde sukker i blodet, slik som insulin eller et «sulfonylurea»-legemiddel, kan det medføre for lavt blodsukkernivå (hypoglykemi), som kan gi symptomer som svakhet, svimmelhet, økt svetting, hurtig hjerterytme, synsforandringer eller konsentrasjonsproblemer. Dette kan ha en effekt på din evne til å kjøre eller bruke maskiner. Ikke kjør eller bruk noen former for verktøy eller maskiner dersom du begynner å kjenne disse symptomene.

3. Hvordan du bruker Xigduo

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

- Hvor mye av dette legemidlet du kan ta, avhenger av tilstanden din og hvor store doser du tar av metformin og/eller av dapagliflozin og metformin som separate tabletter. Legen din vil fortelle deg nøyaktig hvor mye du skal ta av dette legemidlet.
- Den anbefalte dosen er én tablett to ganger daglig.

Hvordan du tar dette legemidlet

- Svelg tablettene hel med et halvt glass vann.
- Ta tablettene med mat. Dette er for å redusere risikoen for magesbivirkninger.
- Ta tablettene to ganger daglig, én gang om morgenen (frokost) og én gang om kvelden (middag).

Legen din vil muligens foreskrive dette legemidlet sammen med ett eller flere legemidler for å senke mengden sukker i blodet ditt. Dette kan være legemidler som tas gjennom munnen, eller insulin som gis ved injeksjon. Husk å ta det/de andre legemidlet/ene som legen din har foreskrevet. Det vil gi de

beste resultatene for helsen din.

Diett og fysisk aktivitet

For å kontrollere diabetesen din må du fortsette å passe på dietten din og trene også når du tar dette legemidlet. Det er derfor viktig at du fortsetter å følge rådene om diett og fysisk aktivitet fra legen, apoteket eller sykepleieren. Særlig viktig er det at du fortsetter med en eventuell vektkontrollerende diett for diabetikere mens du bruker dette legemidlet.

Dersom du tar for mye av Xigduo

Dersom du tar flere Xigduo tabletter enn du skal, kan du oppleve laktacidose. Symptomer på laktacidose inkluderer en følelse av å være svært syk, oppkast, vondt i magen, muskelkrampe, alvorlig tretthet eller pusteproblemer. Hvis dette skjer med deg, kan det hende du trenger umiddelbar behandling på sykehus, da laktacidose kan føre til koma. Slutt å ta denne medisinen umiddelbart og kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart (se avsnitt 2). Ta med deg legemiddelpakningen.

Dersom du har glemt å ta Xigduo

Du må ikke ta en dobbelt dose av dette legemidlet som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Xigduo

Ikke slutt å ta dette legemidlet uten å rådføre deg med lege først. Blodsukkeret ditt kan øke uten dette legemidlet.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å ta Xigduo og oppsøk lege så raskt som mulig hvis du opplever noen av følgende alvorlige eller potensielt alvorlige bivirkninger:

- **Laktacidose**, sett svært sjelden (kan påvirke opptil 1 av 10 000 personer)
Xigduo kan forårsake en svært sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 brukere), men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose (se avsnittet “Advarsler og forsiktighetsregler”). Dersom dette skjer med deg, må du **avbryte behandlingen med Xigduo og kontakte lege eller nærmeste sykehus umiddelbart**, da laktacidose kan føre til koma.

- **Dehydrering: tap av for mye kroppsvæske**, er mindre vanlig (kan påvirke opptil 1 av 100 personer).

Dette er tegn på dehydrering:

- svært tørr eller klebrig munn, sterk tørste
- kraftig søvnighet eller tretthet
- lite eller ingen urinering
- raske hjerteslag.

- **Urinveisinfeksjon**, er vanlig (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

Dette er tegn på alvorlig infeksjon i urinveiene:

- feber og/eller kuldegysninger
- svie ved urinering
- smerter i ryggen eller i siden.

Hvis du ser blod i urinen, noe som er mindre vanlig, må du kontakte legen din umiddelbart.

Oppsøk lege eller nærmeste sykehus umiddelbart hvis du får noen av disse bivirkningene:

- diabetisk ketoacidose, sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)
Dette er tegn på diabetisk ketoacidose (se også avsnitt 2 Advarsler og forsiktighetsregler):

- forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet
- raskt vekttap
- kvalme eller oppkast
- magesmerter
- overdreven tørste
- rask og dyp pust
- forvirring
- uvanlig søvnighet eller tretthet (fatigue)
- søtlig lukt fra pusten, søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten.

Dette kan oppstå uavhengig av blodglukosenivået. Legen kan bestemme seg for å midlertidig eller permanent stoppe behandlingen din med Xigduo.

Oppsøk legen din så raskt som mulig hvis du får noen av disse bivirkningene:

- **Lavt blodsukkernivå (hypoglykemi)**, er svært vanlig (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)
– når dette legemidlet tas sammen med et sulfonylurea eller andre legemidler som senker mengden sukker i blodet ditt, som insulin

Dette er tegn på lavt blodsukker:

- skjelving, svetting, kraftig engstelse, raske hjerteslag
- sultfølelse, hodepine, synsdringer
- humørsvingninger eller forvirring.

Legen din vil fortelle deg hva du skal gjøre ved lavt blodsukkernivå, og hva du skal gjøre hvis du opplever noen av tegnene ovenfor.

Andre bivirkninger omfatter:

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- kvalme, oppkast
- diare eller vondt i magen
- tap av appetitt

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- underlivsinfeksjon (trøske) på penis eller i vagina (symptomer kan inkludere irritasjon, kløe, uvanlig utflod eller lukt)
- ryggmerter
- større urinmengder eller hyppigere urinering enn vanlig
- endringer i kolesterol- eller fettmengden i blodet (vist i tester)
- endringer i mengden av røde blodceller i blodet ditt (vist i tester)
- smaksforandringer
- svimmelhet

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

- tørste
- forstoppelse
- ubehag ved urinering
- våkner om natten for å urinere
- munntørhet
- redusert vekt
- endringer i laboratorieblodprøver (for eksempel kreatinin eller urea)
- nedsatt nyrefunksjon

Svært sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 10 000 personer)

- redusert vitamin B12-nivå i blodet
- unormale leverfunksjonstester, betennelse i leveren (hepatitt)
- rødhet i huden (erytem), kløe eller et kløende utslett (elveblest)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Xigduo

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisteret eller kartongen etter 'EXP'. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xigduo

- Virkestoffer er dapagliflozin og metforminhydroklorid (metformin-HCl). Hver Xigduo 5 mg/850 mg filmdrasjerte tablett (tablett) inneholder dapagliflozinpropandiolmonohydrat tilsvarende 5 mg dapagliflozin og 850 mg metforminhydroklorid. Hver Xigduo 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tablett (tablett) inneholder dapagliflozinpropandiolmonohydrat tilsvarende 5 mg dapagliflozin og 1000 mg metforminhydroklorid.

- Andre innholdsstoffer er:
 - tablettkjerne: hydroksypropylcellulose (E463), mikrokrystallinsk cellulose (E460(i)), magnesiumstearat (E470b), natriumstivelsesglykolat.
 - filmdrasjering: polyvinylalkohol (E1203), makrogol 3350 (E1520(iii)), talkum (E553b), titandioksid (E171), jernoksider (E172).

Hvordan Xigduo ser ut og innholdet i pakningen

- Xigduo 5 mg/850 mg er 9,5 x 20 mm ovale, brune, filmdrasjerte tabletter med "5/850" trykket på én side og "1067" trykket på den andre siden.
- Xigduo 5 mg/1000 mg er 10,5 x 21,5 mm ovale, gule, filmdrasjerte tabletter med "5/1000" trykket på én side og "1069" trykket på den andre siden.

Xigduo 5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter og Xigduo 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelige i PVC/PCTFE/Alu-blister. Pakningsstørrelsene er 14, 28, 56 og 60 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte blistre, 60x1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblistre og multipakninger som inneholder 196 (2 pakninger à 98) filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte blistre.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i Norge.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Vedlegg IV
Vitenskapelige konklusjoner

Vitenskapelige konklusjoner

Natrium-glukose co-transportør 2 (SGLT2)-hemmere brukes sammen med kosthold og trening hos pasienter med type 2 diabetes, enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler mot diabetes.

I mars 2016 ble EMA informert av innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) av canagliflozin om en ca. 2 ganger økning i amputasjoner av underekstremitet hos canagliflozin-behandlede personer, sammenlignet med placebo i den MAH-sponsede pågående vaskulære (CV) hendelsesstudien CANVAS. I tillegg viste en analyse av den pågående nyrestudien CANVAS-R, som har en lignende befolkning som CANVAS, en numerisk ubalanse med hensyn til amputasjonshendelser.

Videre, til informasjonen mottatt av EMA, den uavhengige komiteen for dataovervåking (Independent Data Monitoring Committee - IDMC) for studiene CANVAS og CANVAS-R, som har tilgang til alle ikke-blindstudiers CV-resultater og sikkerhetsdata, anbefalte at studien skulle fortsette, at tiltak for å redusere den potensielle risikoen burde tas og at deltakerne skulle bli informert tilstrekkelig om denne risikoen.

EU-kommisjonen (EC) innledet en prosedyre i henhold til artikkel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 den 15 april 2016; PRAC ble bedt om å vurdere virkningen på nytte-risiko-forholdet av legemidler som inneholder canagliflozin, vurdere om dette er et klasseproblem og til å utstede en anbefaling innen 31. mars 2017 om de relevante markedsføringstillatelsene bør opprettholdes, endres eller suspenderes og om midlertidige tiltak er nødvendige for å sikre trygg og effektiv bruk av disse legemidlene.

En direkte kommunikasjon med helsepersonell (Direct Healthcare Professional Communication - DHPC) ble sendt den 2. mai 2016, for å informere helsepersonell om at en to ganger høyere forekomst av amputering av underekstremitet (primært av tå) hadde blitt observert i en klinisk studie med canagliflozin. I tillegg ble behovet for å informere pasientene om viktigheten av rutineforebyggende fotpleie uthevet. Kommunikasjonen ba også helsepersonell om å vurdere stans i behandlingen hos pasienter som utvikler foregående amputasjonshendelser.

PRAC vurderte videre at en klasse-effekt ikke kunne utelukkes da alle SGLT2-hemmere har samme virkningsmekanisme, den potensielle mekanismen som fører til økt amputasjonsrisiko ikke er kjent, og da en underliggende årsak som er spesifikk for legemidler som bare inneholder canagliflozin, for tiden ikke kan identifiseres. Følgelig anmodet EF den 6. juli 2016 om å utvide den nåværende fremgangsmåten til å omfatte alle godkjente produkter i klassen SGLT2-hemmere.

Generell oppsummering av den vitenskapelige evalueringen utført av PRAC

Etter å ha vurdert alle tilgjengelige data, var PRAC av den oppfatning at den økende informasjonen om amputasjon i studien CANVAS og CANVAS-R bekrefter at canagliflozin medfører en økt risiko for amputasjon; det er usannsynlig at forskjellen i risiko for amputasjon i forhold til canagliflozin, sammenlignet med placebo, er et tilfeldig funn. PRAC vurderte også at data om hendelser med amputasjon fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring av dapagliflozin og legemidler som inneholder empagliflozin, enten ikke er tilgjengelige i samme grad som for legemidler som inneholder canagliflozin, eller at datainnsamlingen var begrenset.

PRAC var også av den oppfatning at det for tiden ikke er mulig å identifisere en underliggende årsak til de observerte ubalansene i risiko for amputasjon som spesielt kan tilskrives legemidler som inneholder canagliflozin og ikke til de andre produktene i klassen. Alle stoffene i klassen har samme virkningsmekanisme og det finnes ingen bekreftet underliggende mekanisme som er spesifikk for canagliflozin. Virkningsmekanismen som ville gi forståelse om hvilke pasienter som er i faresonen, er derfor fremdeles uklar.

PRAC bemerket at økt risiko for amputasjon så langt bare er blitt tydelig med canagliflozin; men en omfattende vaskulær endepunktstudie (DECLARE) pågår fremdeles for dapagliflozin, og hendelser

med amputasjon er ikke blitt systematisk fanget opp innenfor den ferdige, omfattende vaskulære endepunktstudien med empagliflozin (EMPA-REG). Derfor er det for tiden ikke mulig å fastslå om den økte risikoen for amputasjon er en klasse-effekt eller ei.

Etter å ha vurdert alle de innsendte data, konkluderte derfor PRAC med at nytte-risiko-forholdet mellom de oppførte produktene fortsatt er positiv, men mente at endringer i produktinformasjonen er berettiget, med ytterligere informasjon om risiko for amputasjon av underekstremitet for alle godkjente SGLT2-hemmere, i tillegg til ytterligere aktiviteter med farmakologisk overvåking som skal reflekteres i RMP. CANVAS og CANVAS-R studiene samt CREDENCE og DECLARE-studiene er planlagt ferdige i henholdsvis 2017 og 2020. Den endelige analysen av disse studiene, etter blind-opphøving, vil gi ytterligere informasjon om nytte/risiko av SGLT2-hemmere, spesielt om risiko for amputasjon av underekstremitet.

Begrunnelse for PRACs anbefaling

Ut fra følgende betraktninger:

- PRAC vurderte fremgangsmåten i henhold til artikkel 20 i forordningen (EF) nr. 726/2004 for produktene som er oppført i vedlegg A;
- PRAC gikk gjennom alle dataene innsendt av innehaverne av markedsføringstillatelsen i forhold til risikoen for amputasjon av underekstremitet hos pasienter som er blitt behandlet med natrium-glukose co-transportør 2 (SGLT2)-hemmere for type 2 diabetes mellitus;
- PRAC vurderte at de tilgjengelige dataene om amputasjon i studiene CANVAS og CANVAS-R bekrefter at behandlingen med canagliflozin kan bidra til en økt risiko for amputasjon av underekstremitet, hovedsakelig av tå;
- PRAC var også av den oppfatning at en virkningsmekanisme som vil gi forståelse for hvilke pasienter som er i faresonen, fremdeles er uklar;
- PRAC mente at det for tiden ikke er mulig å identifisere en underliggende årsak til de observerte ubalansene i risiko for amputasjon som spesielt kan tilskrives legemidler som inneholder canagliflozin, og ikke til de andre produktene i klassen;
- PRAC bemerket at data om hendelser med amputasjon fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring av dapagliflozin og legemidler som inneholder empagliflozin, enten ikke er tilgjengelige i samme grad som for legemidler som inneholder canagliflozin, eller at datainnsamlingen av disse hendelsene var begrenset;
- PRAC vurderte derfor at risikoen kan utgjøre en mulig klasseeffekt;
- Da ingen spesifikke risikofaktorer kunne identifiseres bortsett fra en generell risiko for amputasjon som kunne bidra til hendelsene, anbefalte PRAC at pasientene bør informeres om rutine-forebyggende fotpleie og opprettholdelse av tilstrekkelig hydrering som et generelt råd for å forebygge amputasjon;
- PRAC var derfor av den oppfatning at risikoen for amputasjon av underekstremitet må inkluderes i produktinformasjonen for alle produkter som er oppført i vedlegg A, med en uthevet advarsel til helsepersonell og pasienter om betydningen av rutine-forebyggende fotpleie. Advarselen for canagliflozin inkluderer også informasjon om at for pasienter som utvikler foregående amputasjonshendelser, kan det vurderes å avslutte behandlingen. For canagliflozin er amputasjon av underekstremitet (hovedsaklig av tå) også inkludert som en bivirkning i preparatomtalen;
- PRAC vurderte også at ytterligere informasjon om amputasjonshendelser bør samles gjennom hensiktsmessige saksrapport skjemaer (CRF) for kliniske studier, bruk av felles MedDRA

termlister (PT) for amputasjonsforestående hendelser, samt hensiktsmessige meta-analyser av store studier, inkludert vaskulære endepunktstudier. All RMP må oppdateres tilsvarende via en hensiktsmessig endring som skal sendes senest én måned før EU-kommisjonens avgjørelse;

Som en konsekvens konkluderte PRAC med at nytte-risiko-forholdet av produkter som inneholder SGLT2-hemmeren som er identifisert i vedlegg A, fortsatt er fordelaktig, med forbehold om at de avtalte endringene på produktinformasjonen og de ekstra aktivitetene med farmakologisk overvåking reflekteres i RMP.

PRAC anbefalte derfor at endringen i vilkårene for markedsføringstillatelsen for de ovennevnte produktene nevnt i vedlegg A, der de relevante delene av preparatomtalen og pakningsvedlegget er fastsatt i vedlegg III i PRACs anbefalinger, var berettiget.

CHMPs vurdering

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling, sier CHMP seg enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Samlet konklusjon

CHMP beslutter følgelig at nytte-risiko-forholdet for Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy fortsatt er fordelaktig, forutsatt at de ovennevnte endringene i produktinformasjonen gjennomføres.

CHMP anbefaler derfor endring i vilkårene for markedsføringstillatelse for Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy.