

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xigduo 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter
Xigduo 5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Xigduo 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 5 mg dapagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

Xigduo 5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 5 mg dapagliflozin och 1 000 mg metforminhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Xigduo 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Bruna, bikonvexa, 9,5 x 20 mm ovala, filmdragerade tabletter med ”5/850” präglat på ena sidan och ”1067” präglat på andra sidan.

Xigduo 5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

Gula, bikonvexa, 10,5 x 21,5 mm ovala, filmdragerade tabletter med ”5/1000” präglat på ena sidan och ”1069” präglat på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xigduo är avsett för vuxna från 18 år med diabetes mellitus typ 2 som ett tillägg till kost och motion för att förbättra glykemisk kontroll:

- hos patienter som inte är tillräckligt kontrollerade på sin maximalt tolererade dos av enbart metformin
- i kombination med andra glukossänkande läkemedel, inklusive insulin, hos patienter som inte är tillräckligt kontrollerade med metformin och dessa läkemedel (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1 för tillgängliga data om olika kombinationer)
- hos patienter som redan behandlas med kombinationen dapagliflozin och metformin som separata tabletter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna med normal njurfunktion (GFR \geq 90 ml/min)

För patienter som inte är tillräckligt kontrollerade på monoterapi med metformin eller metformin i kombination med andra glukossänkande läkemedel inklusive insulin

Rekommenderad dos är en tablett två gånger dagligen. Varje tablett innehåller en fast dos dapagliflozin och metformin (se avsnitt 2). Patienter som inte är tillräckligt kontrollerade på metformin som monoterapi eller i kombination med andra glukossänkande läkemedel, inklusive insulin, bör få en total daglig dos Xigduo som motsvarar dapagliflozin 10 mg, plus den totala dagliga dosen metformin eller närmaste terapeutiskt lämpliga dos, som de redan tar. När Xigduo används i kombination med insulin eller en insulinsekretagog såsom sulfonureid kan en lägre dos insulin eller sulfonureid övervägas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.5 och 4.8).

För patienter som byter från separata tabletter med dapagliflozin och metformin

Patienter som byter från separata tabletter med dapagliflozin (10 mg total daglig dos) och metformin till Xigduo bör få samma dagliga dos av dapagliflozin och metformin som de redan tar eller den närmaste terapeutiskt lämpliga dosen metformin.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion, GFR 60-89 ml/min. Den maximala dygnsdosen är 3000 mg metformin och ska helst delas upp i 2-3 dagliga doser. Dossänkning kan dock övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion. Om ingen lämplig styrka av Xigduo finns tillgänglig ska enskilda monokomponenter användas i stället för den fasta doskombinationen.

GFR bör bedömas innan behandling med metformininnehållande läkemedel inleds och minst en gång årligen därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var tredje till var sjätte månad.

Xigduo rekommenderas inte för användning till patienter med GFR < 60 ml/min (se avsnitt 4.4). Effekten av dapagliflozin är beroende av njurfunktionen, och effekten är reducerad hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och saknas sannolikt helt hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Detta läkemedel får inte användas till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Äldre (≥ 65 år)

Eftersom metformin delvis elimineras via njurarna, och eftersom sannolikheten är större för att äldre patienter har nedsatt njurfunktion, bör detta läkemedel användas med försiktighet med stigande ålder. Övervakning av njurfunktionen är nödvändig för att förhindra metforminassocierad laktatacidos, särskilt hos äldre patienter (se avsnitt 4.3 och 4.4). Dessutom bör man ta med i beräkningen risken för volymförlust med dapagliflozin (se avsnitt 4.4 och 5.2). På grund av begränsad terapeutisk erfarenhet av dapagliflozin från patienter i åldern 75 år och äldre, rekommenderas inte att behandling påbörjas i denna population.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Xigduo för barn och ungdomar i åldern 0 till < 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Xigduo ska ges två gånger dagligen i samband med måltider för att minska de gastrointestinala biverkningar som är förknippade med metformin.

4.3 Kontraindikationer

Xigduo är kontraindicerat till patienter med:

- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1;
- alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidos, diabetisk ketoacidosis);

- diabetisk prekoma;
- svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) (se avsnitt 4.4 och 5.2);
- akuta tillstånd som kan förändra njurfunktionen, till exempel:
 - dehydrering,
 - svår infektion,
 - chock;
- akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi, till exempel:
 - hjärt- eller andningssvikt,
 - nyligen genomgången myokardinfarkt,
 - chock;
- nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2);
- akut alkoholförgiftning, alkoholism (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Xigduo ska inte användas till patienter med diabetes mellitus typ 1 eller för behandling av diabetisk ketoacidosis.

Laktatacidosis

Laktatacidosis, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring av njurfunktionen, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ackumuleras vid akut försämring av njurfunktionen, vilket ökar risken för laktatacidosis.

Vid dehydrering (kraftig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska metforminbehandlingen tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och NSAID) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidosis är högt alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktatacidosis (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidosis. Laktatacidosis kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi följt av koma. Vid misstänkta symtom ska patienten sluta ta metformin och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet (< 7,35), förhöjd laktathalt i plasma (> 5 mmol/l), ett ökat anjongap och en ökad laktat-pyruvatkvot.

Njurfunktion

Effekten av dapagliflozin, ett innehållsämne i detta läkemedel, är beroende av njurfunktionen och effekten är reducerad hos patienter som har måttligt nedsatt njurfunktion och saknas sannolikt hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Därför rekommenderas inte detta läkemedel till patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (patienter med GFR < 60 ml/min) (se avsnitt 4.2).

Metformin utsöndras av njuren, och måttligt till gravt nedsatt njurfunktion ökar risken för laktatacidosis (se avsnitt 4.4).

Njurfunktionen ska bedömas:

- Innan behandling inleds och därefter regelbundet (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2).
- Vid njurfunktion med GFR-nivåer som närmar sig måttligt nedsatt njurfunktion och hos äldre patienter, minst 2 till 4 gånger per år
- Innan behandling inleds med samtidiga läkemedel vilka kan reducera njurfunktionen och därefter regelbundet
- Om njurfunktionen sjunker under GFR < 60 ml/min ska behandlingen avbrytas.

- Metformin är kontraindicerat för patienter med GFR < 30 ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen, se avsnitt 4.3.

Nedsatt njurfunktion hos äldre patienter är vanligt och asymtomatiskt. Särskild försiktighet bör iakttas i situationer där njurfunktionen kan försämrats, till exempel när blodtryckssänkande eller diuretisk behandling påbörjas eller när behandling med NSAID påbörjas.

Användning till patienter med risk för volymförlust, hypotoni och/eller elektrolytobalans

På grund av sin verkningsmekanism ger dapagliflozin ökad diures associerat med en måttlig sänkning av blodtrycket (se avsnitt 5.1), som kan vara mer uttalad hos patienter med höga glukoskoncentrationer i blodet.

Detta läkemedel rekommenderas inte för användning till patienter som får loopdiuretika (se avsnitt 4.5) eller som har volymförlust, t.ex. på grund av akut sjukdom (såsom gastrointestinal sjukdom).

Försiktighet ska iakttas hos patienter för vilka ett blodtrycksfall inducerat av dapagliflozin kan utgöra en risk, såsom patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, patienter som får blodtryckssänkande behandling med hypotoni i anamnesen eller äldre patienter.

För patienter som får detta läkemedel och drabbas av tillstötande tillstånd som kan leda till volymförlust, rekommenderas noggrann övervakning av volymstatus (t.ex. kroppslig undersökning, blodtrycksmätningar, laborietester inklusive hematokrit) och elektrolyter. Tillfälligt behandlingsavbrott av detta läkemedel rekommenderas för patienter som utvecklar volymförlust tills förlusten har korrigerats (se avsnitt 4.8).

Diabetesketoacidosis

Sällsynta fall av diabetesketoacidosis (DKA), inklusive livshotande fall, har rapporterats i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion hos patienter som behandlas med SGLT2-hämmare, inklusive dapagliflozin. Vissa fall var atypiska med endast måttligt förhöjda blodglukosvärden, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det är inte känt om DKA uppträder med större sannolikhet vid högre doser av dapagliflozin.

Risken för diabetesketoacidosis måste beaktas vid icke-specifika symtom som illamående, kräkningar, anorexi, buksmärta, ökad törst, andningssvårigheter, förvirring, onormal trötthet eller sömnhet. Patienterna bör utvärderas för ketoacidosis omedelbart om dessa symtom uppträder, oavsett blodglukosnivå.

Hos patienter där DKA misstänks eller är diagnostiserat ska behandlingen med dapagliflozin avbrytas omedelbart.

Behandlingen ska avbrytas för patienter som är inlagda på sjukhus för större kirurgiska ingrepp eller akuta allvarliga medicinska tillstånd. I båda fallen kan behandlingen med dapagliflozin starta på nytt när patientens tillstånd har stabiliserats.

Innan dapagliflozin sätts in, bör faktorer i patientens anamnes som kan predisponera för ketoacidosis beaktas.

Patienter som kan ha förhöjd risk för DKA är bland annat patienter med låg betacellsfunktionsreserv (t.ex. patienter med typ 2-diabetes och låg C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos vuxna (LADA) eller patienter med pankreatit i anamnesen), patienter med tillstånd som leder till begränsat födointag eller svår dehydrering, patienter för vilka insulindoserna är reducerade samt patienter med ökat insulinbehov på grund av akut medicinsk sjukdom, kirurgi eller alkoholmissbruk. SGLT2-hämmare ska användas med försiktighet för dessa patienter.

Förnyad start av behandling med SGLT2-hämmare för patienter med tidigare DKA under behandling med SGLT2-hämmare rekommenderas inte, om inte någon annan tydligt avgörande orsak identifierats

och åtgärdats.

Säkerhet och verkan för dapagliflozin hos patienter med typ 1-diabetes har inte fastställts och dapagliflozin bör inte användas för behandling av patienter med typ 1-diabetes. Begränsade data från kliniska prövningar tyder på att DKA är vanligt förekommande hos patienter med typ 1-diabetes som behandlas med SGLT2-hämmare.

Urinvägsinfektioner

Urinvägsinfektioner rapporterades oftare för dapagliflozin jämfört med placebo i en poolad analys upp till 24 veckor (se avsnitt 4.8). Pyelonefrit var ovanligt och förekom med ungefär samma frekvens som för kontroller. Utsöndring av glukos i urinen kan vara associerat med en ökad risk för urinvägsinfektion. Därför ska ett tillfälligt avbrott av behandlingen övervägas vid behandling av pyelonefrit eller urosepsis.

Äldre (≥ 65 år)

Äldre patienter har en ökad benägenhet att ha en nedsatt njurfunktion och/eller behandlas med blodtryckssänkande läkemedel som kan orsaka förändringar i njurfunktionen såsom angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) och angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) (typ 1 receptor). Samma rekommendationer för njurfunktion gäller för äldre patienter som för alla patienter (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.1).

Bland försöksdeltagare i åldern ≥ 65 år hade en större andel av försöksdeltagarna som behandlades med dapagliflozin biverkningar som var relaterade till nedsatt njurfunktion eller njursvikt jämfört med placebo. Den vanligast rapporterade biverkningen som var relaterad till njurfunktion var förhöjda nivåer av serumkreatinin, vilka i de flesta fall var övergående och reversibla (se avsnitt 4.8).

Äldre patienter kan ha högre risk för volymförlust och det är mer sannolikt att de behandlas med diuretika. Bland försöksdeltagare i åldern ≥ 65 år hade en större andel av försöksdeltagarna som behandlades med dapagliflozin biverkningar som var relaterade till volymförlust (se avsnitt 4.8).

Terapeutisk erfarenhet från patienter i åldern 75 år och äldre är begränsad. Insättning av behandling i denna population rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hjärtsvikt

Erfarenhet från NYHA klass I-II är begränsad och erfarenhet saknas från kliniska studier med dapagliflozin i NYHA klass III-IV.

Användning till patienter som behandlas med pioglitazon

Även om ett orsakssamband mellan dapagliflozin och blåscancer är osannolikt (se avsnitt 4.8 och 5.3), rekommenderas, av säkerhetsskäl, inte användning av detta läkemedel till patienter som samtidigt behandlas med pioglitazon. Tillgängliga epidemiologiska data för pioglitazon tyder på en liten ökad risk för blåscancer hos diabetespatienter som behandlas med pioglitazon.

Förhöjd hematokrit

Förhöjd hematokrit observerades med dapagliflozinbehandling (se avsnitt 4.8). Därför är försiktighet motiverad hos patienter som redan har förhöjd hematokrit.

Amputationer av nedre extremitet

En ökning av antalet fall av amputationer i de nedre extremiteterna (främst av tår) har observerats i pågående kliniska långtidsstudier med en annan SGLT2-hämmare. Det är inte känt om det utgör en klasseffekt. Liksom för alla diabetespatienter är det viktigt att ge patienten råd om regelbunden förebyggande fotvård.

Kombinationer som inte har studerats

Dapagliflozin har inte studerats i kombination med glukagonlik peptid 1 (GLP-1)-analoger.

Laboratorieanalyser av urin

På grund av dess verkningsmekanism kommer patienter som tar detta läkemedel att få positivt glukostest på sin urin.

Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidos. Xigduo ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsätts förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.5.

Kirurgi

Xigduo måste sättas ut vid kirurgiska ingrepp under narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesi. Behandlingen får inte återinsättas förrän minst 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

Förändrat kliniskt status hos patienter med tidigare kontrollerad typ 2-diabetes

Eftersom detta läkemedel innehåller metformin ska en patient med typ 2-diabetes som tidigare varit välkontrollerad med det och som utvecklar onormala laboratorievärden eller klinisk sjukdom (särskilt vag och dåligt definierad sjukdom) omedelbart utvärderas med avseende på tecken på ketoacidosis eller laktatacidos. Utvärderingen bör omfatta elektrolyter och ketoner i serum, blodglukos och, om det är indicerat, pH i blodet, laktat-, pyruvat- och metforminnivåer. Om någon form av acidosis uppstår, måste behandlingen omedelbart sättas ut och andra lämpliga korrigerande åtgärder vidtas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av flera doser av dapagliflozin och metformin gav inte någon väsentlig förändring av farmakokinetiken för varken dapagliflozin eller metformin hos friska försöksdeltagare.

Inga interaktionsstudier har utförts för Xigduo. Nedanstående uppgifter återger den tillgängliga informationen om de enskilda aktiva substanserna.

Dapagliflozin

Farmakodynamiska interaktioner

Diuretika

Detta läkemedel kan öka den diuretiska effekten av tiazid och loopdiuretika och öka risken för dehydrering och hypotoni (se avsnitt 4.4).

Insulin och insulinsekretagoger

Insulin och insulinsekretagoger, till exempel sulfonureider, orsakar hypoglykemi. Därför kan det krävas en lägre dos insulin eller en insulinsekretagog för att minska risken för hypoglykemi vid användning i kombination med dapagliflozin (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Farmakokinetiska interaktioner

Metabolismen av dapagliflozin sker primärt via glukuronidkonjugering medierad av UDP-glukuronosyltransferas 1A9 (UGT1A9).

In vitro-studier har visat att dapagliflozin varken hämmade cytokrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 eller inducerade CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4. Därför förväntas inte detta läkemedel förändra metabolisk clearance av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av dessa enzymer.

Effekt av andra läkemedel på dapagliflozin

Interaktionsstudier som utförts på friska försöksdeltagare, där huvudsakligen engångsdoser använts, tyder på att farmakokinetiken för dapagliflozin inte ändras av pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, voglibos, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan eller simvastatin.

Efter samtidig administrering av dapagliflozin tillsammans med rifampicin (en inducerare av olika aktiva transportörer och läkemedelsmetaboliserande enzymer) observerades en 22 % minskning av systemisk exponering (AUC) för dapagliflozin, men utan någon kliniskt betydelsefull effekt på glukosutsöndringen i urinen under 24 timmar. Ingen dosjustering rekommenderas. Någon kliniskt relevant effekt tillsammans med andra inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin eller fenobarbital) väntas inte.

Efter samtidig administrering av dapagliflozin och mefenamsyra (en hämmare av UGT1A9) sågs en 55 % ökning av den systemiska exponeringen för dapagliflozin, men utan någon kliniskt betydelsefull effekt på glukosutsöndringen i urinen under 24 timmar. Ingen dosjustering rekommenderas.

Effekt av dapagliflozin på andra läkemedel

I interaktionsstudier som utförts på friska försöksdeltagare, där huvudsakligen engångsdoser använts, förändrade inte dapagliflozin farmakokinetiken för pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan, digoxin (ett P-gp-substrat) eller warfarin (S-warfarin, ett CYP2C9-substrat), eller de antikoagulatoriska effekterna av warfarin enligt mätning av INR. Kombinationen av en engångsdos av dapagliflozin 20 mg och simvastatin (ett CYP3A4-substrat) resulterade i en 19-procentig ökning av AUC för simvastatin och en 31-procentig ökning av AUC för simvastatinsyra. Ökningen av exponeringen för simvastatin och simvastatinsyra anses inte vara kliniskt relevant.

Övriga interaktioner

Effekterna av rökning, kost, naturläkemedel och alkoholkonsumtion på farmakokinetiken för dapagliflozin har inte studerats.

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

Övervakning av glykemisk kontroll med analys av 1,5-AG rekommenderas inte eftersom mätningar av 1,5-AG är otillförlitliga när det gäller att bedöma glykemisk kontroll hos patienter som tar SGLT2-hämmare. Använd andra metoder för att övervaka glykemisk kontroll.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Metformin

Samtidig användning rekommenderas inte

Katjoniska substanser som elimineras genom renal tubulär sekretion (t.ex. cimetidin) kan interagera med metformin genom att konkurrera om gemensamma tubulära transportsystem i njurarna. En studie på sju friska frivilliga försökspersoner visade att cimetidin, givet som 400 mg två gånger dagligen, ökade metformins systemiska exponering (AUC) med 50 % och C_{max} med 81 %. Därför bör noggrann övervakning av glykemisk kontroll, dosjustering inom det rekommenderade dosintervallet och ändring av diabetesbehandling övervägas när katjoniska läkemedel som elimineras genom renal tubulär sekretion ges samtidigt.

Alkohol

Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktatacidos, särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion. Konsumtion av alkohol och läkemedel som innehåller alkohol bör undvikas.

Joderade kontrastmedel Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan leda till kontrastinducerad nefropati, vilket medför ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidos. Xigduo ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.4.

Kombinationer som kräver försiktighet vid användning

Glukokortikoider (som ges systemiskt och lokalt), beta 2-agonister och diuretika har inneboende hyperglykemisk aktivitet. Patienten bör informeras och blodglukoskontrollerna göras oftare, särskilt i början av behandlingen med sådana läkemedel. Dosen av det glukossänkande läkemedlet bör vid behov justeras vid behandling med det andra läkemedlet och vid utsättandet.

Vissa läkemedel kan försämra njurfunktionen vilket kan öka risken för laktatacidos, t.ex. NSAID-, inklusive selektiva cyklooxygenas II-hämmare (COX II-hämmare), ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, i synnerhet loopdiuretika. När sådana läkemedel sätts in i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

Insulin och insulinsekretagoger

Insulin och insulinsekretagoger, såsom sulfonureider, orsakar hypoglykemi. Därför kan det krävas en lägre dos insulin eller insulinsekretagog för att minska risken för hypoglykemi när det används i kombination med metformin (se avsnitt 4.2 och 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av Xigduo eller dapagliflozin i gravida kvinnor. Studier på råttor som behandlats med dapagliflozin har påvisat toxicitet på njuren under dess utveckling under den tidsperiod som motsvarar den andra och tredje trimestern av graviditet hos människa (se avsnitt 5.3). Därför rekommenderas inte användning av detta läkemedel under graviditetens andra och tredje trimester. En begränsad mängd data från användningen av metformin hos gravida kvinnor tyder inte på ökad risk för medfödda missbildningar. Djurstudier med metformin tyder inte på skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal- eller fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Om patienten planerar att bli gravid, och under graviditet, rekommenderas att diabetes inte behandlas med detta läkemedel, utan att insulin används för att hålla blodglukosnivåerna så normala som möjligt, för att minska risken för missbildningar hos fostret i samband med onormala blodglukosnivåer.

Amning

Det är okänt om detta läkemedel eller dapagliflozin (och/eller dess metaboliter) utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat utsöndring av dapagliflozin/metaboliter i mjölk, samt farmakologiskt medierade effekter hos diande avkomma (se avsnitt 5.3). Metformin utsöndras i bröstmjolk i små mängder. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Detta läkemedel ska inte användas under amning.

Fertilitet

Effekten av detta läkemedel eller dapagliflozin på fertiliteten hos människa har inte studerats. Hos han- och honråttor visade dapagliflozin inga effekter på fertiliteten vid någon av de doser som testades. För metformin har djurstudier inte visat några reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dapagliflozin eller metformin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska varnas för riskerna för hypoglykemi när detta läkemedel används i kombination med andra glukossänkande läkemedel som är kända för att orsaka hypoglykemi.

4.8 Biverkningar

Xigduo har visats vara bioekvivalent med samtidigt administrerat dapagliflozin och metformin (se avsnitt 5.2). Det har inte genomförts några terapeutiska kliniska studier med Xigduo tabletter.

Dapagliflozin plus metformin

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en analys av 5 placebokontrollerade studier av dapagliflozin som tillägg till metformin, var säkerhetsresultaten likartade med resultaten från den förspecificerade poolade analysen av 12 placebokontrollerade dapagliflozin-studier (se Dapagliflozin, *Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

nedan). Inga ytterligare biverkningar identifierades för gruppen som fick dapagliflozin plus metformin jämfört med biverkningarna som rapporterats för de enskilda komponenterna. I den separata poolade analysen av dapagliflozin som tillägg till metformin, behandlades 623 försöksdeltagare med dapagliflozin 10 mg som tillägg till metformin och 523 behandlades med placebo plus metformin.

Dapagliflozin

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en förspecificerad poolad analys av 13 placebokontrollerade studier behandlades 2 360 försöksdeltagare med dapagliflozin 10 mg och 2 295 med placebo.

Den vanligast rapporterade biverkningen var hypoglykemi, som berodde på vilken typ av bakgrundsterapi som användes i varje studie. Frekvensen av mindre hypoglykemiska händelser var likartad mellan behandlingsgrupperna, inklusive placebo, med undantag för studier med tilläggsbehandling med sulfonureid (SU) och insulin. Kombinationsbehandlingar med sulfonureid och tillägg av insulin hade högre frekvens av hypoglykemi (se *Hypoglykemi* nedan).

Tabell över biverkningar

Nedanstående biverkningar har identifierats i de placebokontrollerade kliniska studierna av dapagliflozin plus metformin, kliniska studier av dapagliflozin och kliniska studier av metformin samt från rapporter efter godkännandet för försäljning. Ingen befanns vara dosrelaterad. Biverkningarna som listas nedan är indelade efter frekvens och organsystemklass. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Biverkningar i kliniska studier av dapagliflozin och metformin med omedelbar frisättning samt data efter godkännandet för försäljning^a

Organsystemklassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
<i>Infektioner och infestationer</i>		Vulvovaginit, balanit och relaterade genitala infektioner ^{*,b,c} Urinvägsinfektion ^{*,b,d}	Svampinfektion ^{**}		
<i>Metabolism och nutrition</i>	Hypoglykemi (vid användning tillsammans med SU eller insulin) ^b		Volymförlust ^{b,e} Törst ^{**}	Diabetes-ketoacidosis ^k	Laktatacidosis Vitamin B12-brist ^{h,§}
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Smakrubbing [§] Yrsel			
<i>Magtarmkanalen</i>	Gastrointestinala symtom ^{i,§}		Förstoppning ^{**} Muntorrhet ^{**}		
<i>Lever och gallvägar</i>					Leverfunktionsstörningar [§] Hepatit [§]
<i>Hud och subkutan vävnad</i>					Urtikaria [§] Erytem [§]

Organsystemklassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
					Klåda [§]
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta [*]			
Njurar och urinvägar		Dysuri Polyuri ^{*,f}	Nokturi ^{**} Nedsatt njurfunktion ^{**_a,b}		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Vulvovaginal klåda ^{**} Genital klåda ^{**}		
Undersökningar		Förhöjd hematokrit ^g Sänkt renal kreatin-clearance ^b Dyslipidemi ^j	Förhöjt blodkreatinin ^{**_a,b} Förhöjd blodurea ^{**} Viktminskning ^{**}		

^aI tabellen visas biverkningar som identifierats från upp till 24 veckors (korttids) data oavsett tilläggsbehandling på grund av bristande glykemisk kontroll (glycaemic rescue), utom de som markerats med §, för vilka biverkning och frekvenskategorier baseras på information från produktresumén för metformin som är tillgänglig inom EU.

^bSe motsvarande underavsnitt nedan för mer information.

^cVulvovaginit, balanit och relaterade genitella infektioner innefattar t.ex. de fördefinierade rekommenderade termerna: vulvovaginal mykotisk infektion, vaginal infektion, balanit, genital svampinfektion, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginit, candida balanit, genital candidiasis, genital infektion, genital infektion hos män, penisinfektion, vulvit, bakteriell vaginit, vulvaabscess.

^dUrinvägsinfektion omfattar följande rekommenderade termer, ordnade efter rapporteringsfrekvens: urinvägsinfektion, cystit, *Escherichia*-infektion i urinvägarna, urogenital infektion, pyelonefrit, trigonit, uretrit, njurinfektion och prostatit

^eVolymförlust inkluderar t.ex. de fördefinierade rekommenderade termerna: dehydrering, hypovolemi, hypotoni.

^fPolyuri inkluderar de rekommenderade termerna: pollakiuri, polyuri, ökad urinproduktion.

^gGenomsnittliga förändringar från utgångsvärdet för hematokrit var 2,30 % för dapagliflozin 10 mg jämfört med -0,33 % för placebo. Hematokritvärden på > 55 % rapporterades hos 1,3 % av försöksdeltagarna som behandlades med dapagliflozin 10 mg och hos 0,4 % av försöksdeltagarna som fick placebo.

^hLångtidsbehandling med metformin har varit förenad med minskad vitamin B12-absorption som i mycket sällsynta fall kan leda till kliniskt signifikant vitamin B12-brist (t.ex. megaloblastisk anemi).

ⁱGastrointestinala symtom som illamående, kräkningar, diarré, buksmärta och nedsatt aptit förekommer oftast när behandling inleds och upphör i de flesta fall spontant.

^jGenomsnittlig procentuell förändring från utgångsvärdet för dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo var: total kolesterol 2,5 % respektive 0,0 %; HDL-kolesterol 6,0 % respektive 2,7 %; LDL-kolesterol 2,9 % respektive -1,0 %; triglycerider -2,7 % respektive -0,7 %.

^kSe avsnitt 4.4

^{*}Rapporterat hos ≥ 2 % av försöksdeltagarna och ≥ 1 % fler och hos minst tre fler försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo.

^{**}Rapporterades av prövaren såsom eventuellt relaterat till, sannolikt relaterat till eller relaterat till studiebehandlingen och rapporterades hos $\geq 0,2$ % av försöksdeltagarna och $\geq 0,1$ % fler och hos minst tre fler försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Dapagliflozin plus metformin

Hypoglykemi

I studier med dapagliflozin som tillägg i kombination med metformin, rapporterades lindrigare episoder av hypoglykemi med likartade frekvenser i gruppen som behandlades med dapagliflozin 10 mg plus metformin (6,9 %) och i gruppen som fick placebo plus metformin (5,5 %). Inga allvarligare hypoglykemihändelser rapporterades.

I en studie där dapagliflozin gavs som tillägg till metformin och en sulfonureid i upp till 24 veckor, rapporterades lindriga episoder av hypoglykemi hos 12,8 % av de försöksdeltagare som fick dapagliflozin 10 mg plus metformin och en sulfonureid och hos 3,7 % av dem som fick placebo plus metformin och en sulfonureid. Inga allvarligare hypoglykemihändelser rapporterades.

Dapagliflozin

Hypoglykemi

Frekvensen för hypoglykemi var beroende av vilken bakgrundsbehandling som användes i respektive studie.

När det gäller studier av dapagliflozin som tillägg till metformin eller som tillägg till sitagliptin (med eller utan metformin), var frekvensen för lindriga hypoglykemiepisoder likartad (< 5 %) för behandlingsgrupperna, inklusive placebo upp till 102 veckors behandling. I samtliga studier var allvarigare hypoglykemihändelser mindre vanliga och jämförbara för grupperna som behandlades med dapagliflozin eller placebo. I en studie med insulin som tilläggsbehandling var frekvenserna för hypoglykemi högre (se avsnitt 4.5).

I en studie av tillägg till insulin i upp till 104 veckor rapporterades episoder av allvarlig hypoglykemi hos 0,5 % respektive 1,0 % av försöksdeltagarna som behandlades med dapagliflozin 10 mg plus insulin vid vecka 24 respektive 104, och hos 0,5 % av försöksdeltagarna som behandlades med placebo plus insulin vid vecka 24 och 104. Vid vecka 24 och 104 rapporterades episoder av lindrig hypoglykemi hos 40,3 % och 53,1 % av försöksdeltagarna som behandlades med dapagliflozin 10 mg plus insulin, och hos 34,0 % och 41,6 % av försöksdeltagarna som behandlades med placebo plus insulin.

Volymförlust

Reaktioner relaterade till volymförlust (inklusive rapporter om dehydrering, hypovolemi eller hypotoni) rapporterades hos 1,1 % och 0,7 % av försöksdeltagarna som fått dapagliflozin 10 mg respektive placebo. Allvarliga reaktioner inträffade hos < 0,2 % av försöksdeltagarna jämnt fördelade mellan dapagliflozin 10 mg och placebo (se avsnitt 4.4).

Vulvovaginit, balanit och relaterade genitala infektioner

Vulvovaginit, balanit och relaterade genitala infektioner rapporterades hos 5,5 % och 0,6 % av försöksdeltagarna som fått dapagliflozin 10 mg respektive placebo. De flesta infektioner var lindriga till måttliga, och försöksdeltagarna svarade på initial standardbehandling, och ledde sällan till att behandling med dapagliflozin avbröts. Dessa infektioner förekom oftare hos kvinnor (8,4 % och 1,2 % för dapagliflozin respektive placebo), och det var mer sannolikt att försöksdeltagare som tidigare hade haft infektion fick en återkommande infektion.

Urinvägsinfektioner

Urinvägsinfektioner rapporterades oftare för dapagliflozin jämfört med placebo (4,7 % respektive 3,5 %; se avsnitt 4.4). De flesta infektioner var lindriga till måttliga, och försöksdeltagarna svarade på initial standardbehandling, och ledde sällan till att behandling med dapagliflozin avbröts. Dessa infektioner förekom oftare hos kvinnor, och det var mer sannolikt att försöksdeltagare som tidigare hade haft infektion fick en återkommande infektion.

Förhöjt kreatininvärde

Biverkningar relaterade till förhöjt kreatininvärde har angetts i grupper (t.ex. sänkt renal kreatininclearance, nedsatt njurfunktion, förhöjt blodkreatinin och sänkt glomerulär filtrationshastighet). Dessa grupper av biverkningar rapporterades hos 3,2 % av patienterna som fick dapagliflozin 10 mg och 1,8 % av patienterna som fick placebo. Hos patienter med normal njurfunktion eller lindrigt nedsatt njurfunktion (utgångsvärde för eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) rapporterades dessa grupper av biverkningar hos 1,3 % av patienterna som fick dapagliflozin 10 mg och 0,8 % av patienterna som fick placebo. Biverkningarna förekom oftare hos patienter vars utgångsvärde för eGFR ≥ 30 och < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % för dapagliflozin 10 mg och 9,3 % för placebo).

Fortsatt utvärdering av patienter med njurrelaterade biverkningar visade att de flesta förändringarna av serumkreatininvärdet var $\leq 0,5$ mg/dl jämfört med utgångsvärdet. Kreatininökningarna var i allmänhet övergående vid fortsatt behandling eller reversibla efter utsatt behandling.

Parathormon (PTH)

Små ökning av PTH-nivåer i serum observerades, och ökningarna var större hos försöksdeltagare med högre PTH-koncentrationer vid baslinjen. Mätningar av benthäthet hos patienter med normal eller lindrigt nedsatt njurfunktion indikerade inte någon förlust av benvävnad under en behandlingsperiod på två år.

Maligniteter

Under kliniska prövningar var den totala andelen patienter med maligna eller ospecificerade tumörer likartad hos dem som behandlades med dapagliflozin (1,50 %) och placebo/komparator (1,50 %) och det fanns inga tecken på karcinogenicitet eller mutagenicitet i djurdata (se avsnitt 5.3). Med hänsyn till de fall av tumörer som förekom i olika organsystem, var den relativa risken associerad med dapagliflozin över 1 för vissa tumörer (blåsa, prostata, bröst) och under 1 för andra (t.ex. blod och lymfsystem, äggstock, njurar), vilket inte resulterar i någon totalt ökad tumörrisk associerad med dapagliflozin. Den ökade/minskade risken var inte statistiskt signifikant i något av organsystemen. Med tanke på avsaknaden av tumörfynd i icke-kliniska studier samt den korta latensen mellan första läkemedelsexponering och tumördiagnos anses ett orsakssamband osannolikt. Eftersom den numeriska obalansen för bröst-, blås- och prostatatumörer måste beaktas med försiktighet, kommer den att undersökas ytterligare i studier efter godkännandet.

Särskilda populationer

Äldre (≥ 65 år)

Bland försöksdeltagare i åldern ≥ 65 år rapporterades biverkningar som var relaterade till nedsatt njurfunktion eller njursvikt hos 7,7 % av försöksdeltagarna som behandlades med dapagliflozin och 3,8 % av försöksdeltagarna som behandlades med placebo (se avsnitt 4.4). Den vanligaste rapporterade biverkningen som var relaterad till njurfunktion var förhöjda nivåer av serumkreatinin. Majoriteten av dessa biverkningar var övergående och reversibla. Bland försöksdeltagare i åldern ≥ 65 år rapporterades biverkningar i form av volymförlust, oftast rapporterad som hypotoni, hos 1,7 % och 0,8 % av de försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin respektive placebo (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Avlägsnande av dapagliflozin genom hemodialys har inte studerats. Den effektivaste metoden för att avlägsna metformin och laktat är hemodialys.

Dapagliflozin

Dapagliflozin visade ingen toxicitet hos friska försöksdeltagare vid perorala engångsdoser på upp till 500 mg (50 gånger maximal rekommenderad human dos). Dessa försöksdeltagare hade detekterbart glukos i urinen under en dosrelaterad tidsperiod (minst 5 dagar för dosen på 500 mg), utan några rapporter om dehydrering, hypotoni eller rubbningar i elektrolytbalansen, och utan någon kliniskt betydelsefull påverkan på QTc-intervall. Incidensen av hypoglykemi liknade den för placebo. I kliniska studier där doser på upp till 100 mg administrerades en gång dagligen (10 gånger maximal rekommenderad human dos) under två veckor till friska försöksdeltagare och försöksdeltagare med typ 2-diabetes var incidensen av hypoglykemi något högre än för placebo och var inte dosrelaterad. Frekvensen för biverkningar inklusive dehydrering och hypotoni liknade den vid placebo, och det fanns inga kliniskt betydelsefulla dosrelaterade förändringar av laboratorieparametrar, inklusive serumelektrolyter och biomarkörer för njurfunktion.

Om en överdos inträffar ska lämplig understödande behandling sättas in och bestämmas utifrån patientens kliniska status.

Metformin

En stor överdos av metformin eller åtföljande risker av överdosering kan leda till laktatacidos. Laktatacidos är ett medicinskt akuttillstånd och måste behandlas på sjukhus.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, Perorala blodglukossänkande medel, kombinationer, ATC-kod: A10BD15

Verkningsmekanism

Xigduo kombinerar två antihyperglykemiska läkemedel med olika och kompletterande verkningsmekanismer för att förbättra glykemisk kontroll hos patienter med typ 2-diabetes: dapagliflozin, en hämmare av natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2), och metforminhydroklorid, som tillhör biguanidklassen.

Dapagliflozin

Dapagliflozin är en mycket potent (K_i : 0,55 nM), selektiv och reversibel hämmare av natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2).

SGLT2 uttrycks selektivt i njuren utan att något uttryck detekterats i fler än 70 andra vävnader, däribland lever, skelettmuskel, fettvävnad, bröst, urinblåsa och hjärna. SGLT2 är den viktigaste transportören ansvarig för återabsorption av glukos från den glomerulära filtrationen tillbaka till blodet. Trots förekomsten av hyperglykemi vid typ 2-diabetes fortsätter återabsorptionen av filtrerad glukos. Dapagliflozin förbättrar plasmaglukosnivåerna både vid fasta och postprandiellt genom att minska återabsorptionen av glukos i njurarna, vilket leder till utsöndring av glukos via urinen. Denna glukosutsöndring (glukuretisk effekt) observeras efter den första dosen, fortsätter under det 24 timmar långa doseringsintervallet och bibehålls under hela behandlingstiden. Mängden glukos som avlägsnas via njuren genom den här mekanismen är beroende av blodglukoskoncentrationen och GFR. Dapagliflozin minskar inte den normala endogena glukosproduktionen som respons på hypoglykemi. Dapagliflozin verkar oberoende av insulinsekretion och insulineffekt. I kliniska studier med dapagliflozin har en förbättring vid bedömning med homeostasmodellen av betacellsfunktion (HOMA-betacell) observerats.

Utsöndring av glukos via urinen (glukosuri) inducerad av dapagliflozin är associerad med kaloriförlust och viktminskning. Hämmning av glukos- och natrium-kotransport av dapagliflozin är också associerat med lindrig diures och övergående natriures.

Dapagliflozin hämmar inte andra glukotransportörer som är viktiga för glukotransport till perifera vävnader och är > 1 400 gånger mer selektivt för SGLT2 jämfört med SGLT1, den viktigaste transportören i tarmen ansvarig för glukosabsorption.

Metformin

Metformin är en biguanid med antihyperglykemiska effekter, vilken sänker både den basala och postprandiala glukosnivån i plasma. Det stimulerar inte insulinutsöndring och orsakar därför inte hypoglykemi.

Metformin kan verka via tre mekanismer:

- genom reduktion av leverns glukosproduktion genom att hämma glukogenes och glykogenolys;
- genom måttlig ökning av insulinkänslighet, vilket förbättrar perifert glukosupptag och glukosutnyttjande i muskler;
- genom fördröjning av intestinal glukosabsorption.

Metformin stimulerar intracellulär glykogensyntes genom att påverka glykogensyntas. Metformin ökar transportkapaciteten hos specifika typer av membranglukotransportörer (GLUT-1 och GLUT-4).

Farmakodynamisk effekt

Dapagliflozin

En ökning av mängden glukos som utsöndras i urinen observerades hos friska försöksdeltagare och hos försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 efter administrering av dapagliflozin. Cirka 70 g glukos utsöndrades i urinen per dag (motsvarande 280 kcal/dag) vid en dos på 10 mg dapagliflozin per dag hos försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 under 12 veckor. Evidens för bibehållen glukosutsöndring observerades hos försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 som fick dapagliflozin 10 mg/dag i upp till två år.

Denna glukosutsöndring i urinen med dapagliflozin leder även till osmotisk diures och ökad urinvolym hos försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2. Ökningen av urinvolymen hos försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 som behandlats med dapagliflozin 10 mg kvarstod vid 12 veckor och uppgick till cirka 375 ml/dag. Ökningen av urinvolym var associerad med en liten och övergående ökning av natriumutsöndring i urinen som inte var associerad med förändringar av natriumkoncentrationen i serum.

Även utsöndringen av urinsyra i urinen ökades kortvarigt (i 3-7 dagar) och åtföljdes av en bibehållen minskning av urinsyrakoncentrationen i serum. Vid 24 veckor uppgick minskningen av urinsyrakoncentrationen i serum till mellan -48,3 och -18,3 mikromol/l (-0,87 till -0,33 mg/dl).

Farmakodynamiken för 5 mg dapagliflozin två gånger dagligen och 10 mg dapagliflozin en gång dagligen jämfördes hos friska försöksdeltagare. Steady state-hämningen av renalt glukosåterupptag och mängden utsöndrat glukos i urinen under en 24-timmarsperiod var densamma för båda dosregimerna.

Metformin

Positiva effekter på lipidmetabolismen har setts hos människa oberoende av metformins effekt på glykemi. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade, medellånga till långa kliniska studier: metformin reducerar nivåerna av total kolesterol, LDLc och triglycerider.

I kliniska studier var metformin förknippat med antingen stabil kroppsvikt eller måttlig viktminskning.

Klinisk effekt och säkerhet

Samtidig administrering av dapagliflozin och metformin har studerats på patienter med typ 2-diabetes som var otillräckligt kontrollerad med enbart metformin eller i kombination med en DPP-4-hämmare (sitagliptin), sulfonureid eller insulin. Behandling med dapagliflozin plus metformin vid alla doser gav kliniskt relevanta och statistiskt signifikanta förbättringar av HbA1c och plasmaglukos vid fasta jämfört med placebo i kombination med metformin. Dessa kliniskt relevanta glykemiska effekter kvarstod i långvariga förlängningar i upp till 104 veckor. Reduktionerna i HbA1c sågs i alla subgrupper oavsett kön, ålder, etnisk tillhörighet, sjukdomslängd och utgångsvärde för BMI (body mass index). Vid vecka 24 sågs dessutom kliniskt relevanta och statistiskt signifikanta förbättringar i medelförändringar från utgångsvärdet för kroppsvikt med dapagliflozin och metformin som kombinationsbehandling jämfört med kontroll. Viktminskning kvarstod under långvariga förlängningar i upp till 208 veckor. Dessutom visades det att en behandling med dapagliflozin två gånger dagligen som tillägg till metformin var effektiv och säker till patienter med typ 2-diabetes. Vidare genomfördes två placebokontrollerade studier som varade i 12 veckor på patienter med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes och hypertoni.

Glykemisk kontroll

I en 52 veckor lång, aktivt kontrollerad non-inferiority-studie (med förlängningsperioder på 52 och 104 veckor) utvärderades dapagliflozin 10 mg som tilläggsbehandling till metformin jämfört med en sulfonureid (glipizid) som tilläggsbehandling till metformin hos försöksdeltagare med otillräcklig glykemisk kontroll (HbA1c > 6,5 % och ≤ 10 %). Resultaten visade en liknande genomsnittlig sänkning av HbA1c från utgångsvärdet till vecka 52 som för glipizid, och således påvisades non-inferiority (tabell 2). Vid vecka 104 var den justerade genomsnittliga förändringen från utgångsvärdet av HbA1c -0,32 % för dapagliflozin respektive -0,14 % för glipizid. Vid vecka 208 var den justerade genomsnittliga förändringen från utgångsvärdet av HbA1c -0,10 % för dapagliflozin och

0,20 % för glipizid. Vid vecka 52, 104 och 208 var andelen försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin (3,5 %, 4,3 % respektive 5,0 %) och som fick minst en episod med hypoglykemi påtagligt lägre än motsvarande andel i gruppen som behandlades med glipizid (40,8, 47 % respektive 50,0 %). Andelen försöksdeltagare som var kvar i studien vid vecka 104 och vecka 208 var 56,2 % respektive 39,7 % för gruppen som behandlades med dapagliflozin och 50,0 % respektive 34,6 % för gruppen som behandlades med glipizid.

Tabell 2. Resultat vid vecka 52 (LOCF^a) i en aktivt kontrollerad studie där dapagliflozin jämfördes med glipizid som tillägg till metformin

Parameter	Dapagliflozin + metformin	Glipizid + metformin
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Utgångsvärde (medel)	7,69	7,74
Ändring från utgångsvärdet ^c	-0,52	-0,52
Skillnad mot glipizid + metformin ^c (95 % KI)	0,00 ^d (-0,11; 0,11)	
Kroppsvikt (kg)		
Utgångsvärde (medel)	88,44	87,60
Ändring från utgångsvärdet ^c	-3,22	1,44
Skillnad mot glipizid + metformin ^c (95 % KI)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^aLOCF: LOCF = Last Observation Carried Forward (sista observerade värde)

^bRandomiserade och behandlade försöksdeltagare med mätning vid utgångsvärdet och minst en senare mätning av effekt

^cMinsta kvadratmedelvärdet justerat för utgångsvärdet

^dEkvivalent med glipizid + metformin

*p-värde < 0,0001

Dapagliflozin som tillägg till antingen metformin som monoterapi, metformin i kombination med sitagliptin, sulfonureid eller insulin (med eller utan ytterligare perorala glukossänkande läkemedel, inklusive metformin) resulterade i statistiskt signifikanta genomsnittliga sänkningar av HbA1c vid 24 veckor jämfört med försöksdeltagare som fick placebo (p < 0,0001; tabell 3, 4 och 5).

Dapagliflozin 5 mg två gånger dagligen gav statistiskt signifikanta sänkningar av HbA1c vid 16 veckor jämfört med försöksdeltagare som fick placebo (p < 0,0001; Tabell 3).

De sänkningar av HbA1c som observerades vid vecka 24 kvarstod i tilläggs-kombinationsstudierna. För studien av tillägg till metformin kvarstod HbA1c-sänkningarna till och med vecka 102 (-0,78 % och 0,02 % justerad medelförändring från utgångsvärdet för dapagliflozin 10 mg respektive placebo). Vid vecka 48 för metformin plus sitagliptin var den justerade medelförändringen från utgångsvärdet för dapagliflozin 10 mg och placebo -0,44 % respektive 0,15 %. Vid vecka 104 för insulin (med eller utan ytterligare perorala glukossänkande läkemedel, inklusive metformin) var HbA1c-sänkningarna -0,71 % och -0,06 % justerad medelförändring från utgångsvärdet för dapagliflozin 10 mg respektive placebo. Vid vecka 48 och 104 förblev insulindosen stabil jämfört med utgångsdosen hos de försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin 10 mg i en genomsnittlig dos på 76 IE/dag. I placebogruppen fanns en genomsnittlig ökning på 10,5 IE/dag och 18,3 IE/dag från utgångsvärdet (genomsnittlig medeldos på 84 och 92 IE/dag) vid vecka 48 respektive 104. Andelen försöksdeltagare som var kvar i studien vid vecka 104 var 72,4 % för gruppen som behandlades med dapagliflozin 10 mg och 54,8 % för placebogruppen.

I en separat analys av försöksdeltagare på insulin plus metformin, sågs likartade sänkningar av HbA1C som de som sågs i den totala studiepopulationen hos försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin med insulin plus metformin. Vid vecka 24 var HbA1c-förändringen från utgångsvärdet hos försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin plus insulin med metformin -0,93 %.

Tabell 3. Resultat av 24 veckors (LOCF^a) placebokontrollerade studier av dapagliflozin som tilläggs-kombination med metformin eller metformin plus sitagliptin

	Tilläggskombination					
	Metformin ¹		Metformin ^{1, b}		Metformin ¹ + sitagliptin ²	
	Dapagliflozi n 10 mg QD	Placebo QD	Dapagliflozi n 5 mg BID	Placebo BID	Dapagliflozin 10 mg QD	Placebo QD
N ^c	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Utgångsvärde (medel)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Ändring från utgångsvärdet ^d	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Skillnad mot placebo ^d (95 % KI)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,35* (-0,52; -0,18)		-0,40* (-0,58; -0,23)	
Försöksdeltagare (%) som uppnådde: HbA1c < 7 %						
Justerat för utgångsvärdet	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
Kroppsvikt (kg)						
Utgångsvärde (medel)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Ändring från utgångsvärdet ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Skillnad mot placebo ^d (95 % KI)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,88*** (-2,52; -1,24)		-1,87* (-2,61; -1,13)	

Förkortningar: QD: en gång dagligen; BID: två gånger dagligen

¹Metformin \geq 1 500 mg/dag; ²Sitagliptin 100 mg/dag

^aLOCF: Sista observerade värde (före tilläggsbehandling (rescue) på grund av bristande glykemisk kontroll hos dessa patienter)

^bPlacebokontrollerad 16-veckorsstudie

^cAlla randomiserade försöksdeltagare som tagit minst en dos av läkemedlet under den korta dubbelblinda studieperioden

^dMinsta kvadratmedelvärde justerat för utgångsvärdet

*p-värde < 0,0001 jämfört med placebo + peroralt glukossänkande läkemedel

**p-värde < 0,05 jämfört med placebo + peroralt glukossänkande läkemedel

***Den procentuella förändringen av kroppsvikt analyserades som ett viktigt sekundärt effektmått (p < 0,0001); absolut kroppsviktsförändring (i kg) analyserades med ett nominellt p-värde (p < 0,0001).

Tabell 4. Resultat från en 24 veckors placebokontrollerad studie av dapagliflozin som tilläggsbehandling i kombination med metformin och en sulfonureid

	Tilläggsbehandling i kombination	
	Sulfonureid + metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N ^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Utgångsvärde (medel)	8,08	8,24
Ändring från utgångsvärdet ^c	-0,86	-0,17
Skillnad mot placebo ^c (95 % CI)	-0,69* (-0,89; -0,49)	

Försöksdeltagare (%) som uppnådde: HbA1c < 7 %		
Justerat för utgångsvärdet	31,8*	11,1
Kroppsvikt (kg)		
Utgångsvärde (medel)	88,57	90,07
Ändring från utgångsvärdet ^c	-2,65	-0,58
Skillnad mot placebo ^c (95 % CI)	-2,07* (-2,79; -1,35)	

¹Metformin (med omedelbar eller förlängd frisättning) ≥ 1 500 mg/dag plus maximal tolererad dos, som måste vara minst halva den maximala dosen, av en sulfonureid under minst 8 veckor före inskrivning i studien.

^aRandomiserad och behandlade patienter som har minst ett utgångsvärde och ett senare värde för effekt.

^bHbA1c analyserat med LRM (Longitudinal repeated measures analysis)

^cMinsta kvadratmedelvärdet justerat för utgångsvärdet

*p-värde < 0,0001 jämfört med placebo plus ett eller flera perorala glukossänkande läkemedel

Tabell 5. Resultat vid vecka 24 (LOCF^a) i en placebokontrollerad studie av dapagliflozin i kombination med insulin (enbart eller tillsammans med perorala glukossänkande läkemedel inklusive metformin)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + insulin ± perorala glukossänkande läkemedel ²	Placebo + insulin ± perorala glukossänkande läkemedel ²
	N ^b	N ^b
HbA1c (%)		
Utgångsvärde (medel)	8,58	8,46
Ändring från utgångsvärdet ^c	-0,90	-0,30
Skillnad mot placebo ^c (95 % KI)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Kroppsvikt (kg)		
Utgångsvärde (medel)	94,63	94,21
Ändring från utgångsvärdet	-1,67	0,02
Skillnad mot placebo ^c (95 % KI)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Genomsnittlig daglig insulindos (IE)¹		
Utgångsvärde (medel)	77,96	73,96
Ändring från utgångsvärdet	-1,16	5,08
Skillnad mot placebo ^c (95 % KI)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Försöksdeltagare med en genomsnittlig daglig sänkning av insulindosen på minst 10 % (%)	19,7**	11,0

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + insulin ± perorala glukossänkande läkemedel ²	Placebo + insulin ± perorala glukossänkande läkemedel ²
-----------	---	---

^aLOCF: Sista observerade värde (före eller på datumet för den första upptitreringen av insulin, om nödvändigt)

^bAlla randomiserade försöksdeltagare som tagit minst en dos av läkemedlet under den korta dubbelblinda studieperioden

^cMinsta kvadratmedelvärdet justerat för utgångsvärdet och närvaro av peroralt glukossänkande läkemedel

*p-värde < 0,0001 jämfört med placebo + insulin ± peroralt glukossänkande läkemedel

**p-värde < 0,05 jämfört med placebo + insulin ± peroralt glukossänkande läkemedel

¹Upptitrering av insulinregimer (inklusive kortverkande och medellångverkande insulin samt basinsulin) tilläts bara om försöksdeltagarna uppfyllde de fördefinierade FPG-kriterierna.

²Femtio procent av försöksdeltagarna stod på monoterapi med insulin vid baslinjen; 50 % stod på ett eller två perorala glukossänkande läkemedel förutom insulin: av den senare gruppen stod 80 % på enbart metformin, 12 % stod på behandling med metformin plus sulfonureid och de övriga stod på andra perorala glukossänkande läkemedel.

Plasmaglukos vid fasta

Behandling med dapagliflozin som tillägg till antingen metformin som monoterapi (dapagliflozin 10 mg QD eller dapagliflozin 5 mg BID) eller metformin plus sitagliptin, sulfonureid eller insulin resulterade i statistiskt signifikanta sänkningar av plasmaglukos vid fasta (–1,90 till –1,20 mmol/l [–34,2 till –21,7 mg/dl]) jämfört med placebo (–0,58 till 0,18 mmol/l [–10,4 till 3,3 mg/dl]) vid vecka 16 (5 mg BID) eller vecka 24. Denna effekt observerades vid vecka 1 av behandlingen och bibehölls i studier som förlängts till och med vecka 104.

Postprandiellt glukos

Behandling med dapagliflozin 10 mg som tillägg till sitagliptin plus metformin resulterade i sänkningar av postprandiellt glukos efter två timmar vid 24 veckor; denna effekt bibehölls fram till vecka 48.

Kroppsvikt

Dapagliflozin som tillägg till antingen metformin som monoterapi eller metformin plus sitagliptin, sulfonureid eller insulin (med eller utan ytterligare perorala glukossänkande läkemedel, inklusive metformin) resulterade i statistiskt signifikant viktminskning fram till 24 veckor (p < 0,0001; tabell 3, 4 och 5). Dessa effekter kvarstod i prövningar under längre tid. Vid 48 veckor var skillnaden för dapagliflozin som tillägg till metformin plus sitagliptin jämfört med placebo –2,07 kg. Vid 102 veckor var skillnaden för dapagliflozin som tillägg till metformin jämfört med placebo eller som tillägg till insulin jämfört med placebo –2,14 respektive –2,88 kg.

Som tilläggsbehandling till metformin i en aktivt kontrollerad non-inferiority-studie gav dapagliflozin en statistiskt signifikant minskning av kroppsvikten jämfört med glipizid på –4,65 kg vid 52 veckor (p < 0,0001, tabell 2). Viktminskningen kvarstod vecka 104 och vecka 208 (–5,06 kg respektive –4,38 kg).

I en 24-veckorsstudie av 182 försöksdeltagare med diabetes användes dubbelenergi-röntgenabsorptiometri (DXA) för att utvärdera kroppssammansättning. Studien visade reduktioner med dapagliflozin 10 mg plus metformin jämfört med placebo plus metformin avseende kroppsvikt och kroppsfettmassa uppmätt med DXA snarare än förlust av fettfri vävnad eller vätskeförlust. Behandling med dapagliflozin 10 mg plus metformin uppvisade en numerär minskning av buk fettvävnad jämfört med behandling med placebo plus metformin i en magnetresonansstudie.

Blodtryck

I en förspecificerad poolad analys av 13 placebokontrollerade studier, resulterade behandling med dapagliflozin 10 mg i en förändring av systoliskt blodtryck från baslinjen på –3,7 mmHg och diastoliskt blodtryck på –1,8 mmHg jämfört med –0,5 mmHg systoliskt och –0,5 mmHg diastoliskt blodtryck för placebogruppen vid vecka 24. Liknande sänkningar observerades fram till vecka 104.

I två placebokontrollerade studier som varade i 12 veckor deltog totalt 1 062 patienter med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes och hypertoni (trots redan pågående stabil behandling med en ACE-hämmare eller ARB i den ena studien och en ACE-hämmare eller ARB plus ytterligare en blodtryckssänkande behandling i den andra studien). Försöksdeltagarna behandlades med antingen dapagliflozin 10 mg eller placebo. Vid vecka 12 observerades i båda studierna förbättrat HbA1c och sänkt placebokorrigerat systoliskt blodtryck med i genomsnitt 3,1 respektive 4,3 mmHg för de försöksdeltagare som fick dapagliflozin 10 mg plus vanlig diabetesbehandling.

Kardiovaskulär säkerhet

En metaanalys utfördes av kardiovaskulära händelser i det kliniska programmet. I det kliniska programmet hade 34,4 % av försöksdeltagarna en anamnes med kardiovaskulär sjukdom (exklusive hypertoni) vid studiestart och 67,9 % hade hypertoni. Kardiovaskulära episoder bedömdes av en oberoende bedömningskommitté. Det primära effektmåttet var tiden fram till den första händelsen av något av följande utfall: kardiovaskulär död, stroke, myokardinfarkt (MI) eller sjukhusvård för instabil angina. Primära episoder inträffade med en frekvens på 1,62 % per patientår hos försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin och 2,06 % per patientår hos komparatorbehandlade försöksdeltagare. Riskkvoten vid jämförelse av dapagliflozin med komparatorn var 0,79 (95 % konfidensintervall [KI]: 0,58; 1,07), vilket indikerade att i denna analys är dapagliflozin inte associerat med någon ökning av kardiovaskulär risk för patienter med diabetes mellitus av typ 2. Kardiovaskulär död, MI och stroke observerades med en riskkvot på 0,77 (95 % KI: 0,54; 1,10).

Patienter med utgångsvärde för HbA1c \geq 9 %

I en förspecificerad analys av försöksdeltagare med ett utgångsvärde för HbA1c \geq 9,0 % resulterade behandling med dapagliflozin 10 mg i statistiskt signifikanta reduktioner av HbA1c vid vecka 24 som tillägg till metformin (justerad genomsnittlig förändring från utgångsvärdet: -1,32 % och -0,53 % för dapagliflozin 10 mg respektive placebo).

Metformin

Den prospektiva randomiserade (UKPDS) studien har fastställt den långsiktiga fördelen med intensiv blodglukoskontroll vid typ 2-diabetes. Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlades med metformin efter behandlingssvikt med enbart kost visade:

- en signifikant minskning av den absoluta risken för diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 händelser/1 000 patientår) jämfört med enbart kost (43,3 händelser/1 000 patientår, $p=0,0023$, och jämfört med de kombinerade grupperna med sulfonureid och insulin som monoterapi (40,1 händelser/1 000 patientår, $p=0,0034$);
- en signifikant minskning av den absoluta risken för diabetesrelaterad mortalitet: metformin 7,5 händelser/1 000 patientår, enbart kost 12,7 händelser/1 000 patientår, $p=0,017$;
- en signifikant minskning av den absoluta risken för total mortalitet: metformin 13,5 händelser/1 000 patientår jämfört med enbart kost 20,6 händelser/1 000 patientår, ($p=0,011$), och jämfört med de kombinerade grupperna med sulfonureid och insulin som monoterapi 18,9 händelser/1 000 patientår ($p=0,021$);
- en signifikant minskning av den absoluta risken för myokardinfarkt: metformin 11 händelser/1 000 patientår, enbart kost 18 händelser/1 000 patientår, ($p=0,01$).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Xigduo för alla grupper av den pediatriiska populationen för diabetes mellitus typ 2 (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Xigduo kombinationstabletter anses vara bioekvivalenta med samtidig administrering av motsvarande doser av dapagliflozin och metforminhydroklorid som individuella tableter.

Farmakokinetiken för 5 mg dapagliflozin två gånger dagligen och 10 mg dapagliflozin en gång dagligen jämfördes hos friska försöksdeltagare. Administrering av 5 mg dapagliflozin två gånger

dagligen gav ungefär samma totala exponeringar (AUC_{ss}) under en 24-timmarsperiod som 10 mg dapagliflozin som administrerades en gång dagligen. Som väntat resulterade dapagliflozin 5 mg administrerat två gånger dagligen jämfört med 10 mg dapagliflozin en gång dagligen i lägre toppnivåer av plasmakoncentrationer av dapagliflozin (C_{max}) och högre dalnivåer av plasmakoncentrationer av dapagliflozin (C_{min}).

Interaktion med mat

Administreringen av detta läkemedel till friska försöksdeltagare efter en måltid med högt fettinnehåll jämfört med efter fasta, resulterade i samma omfattning av exponering för både dapagliflozin och metformin. Måltiden resulterade i en fördröjning på 1 till 2 timmar av toppkoncentrationerna och en sänkning av den maximala plasmakoncentrationen på 29 % för dapagliflozin och 17 % för metformin. Dessa förändringar anses inte vara kliniskt betydelsefulla.

Pediatrik population

Farmakokinetiken i den pediatrika populationen har inte studerats.

Nedanstående uppgifter återger de farmakokinetiska egenskaperna hos de enskilda aktiva substanserna i detta läkemedel.

Dapagliflozin

Absorption

Dapagliflozin absorberades snabbt och väl efter peroral administrering. Maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) av dapagliflozin uppnåddes vanligtvis inom 2 timmar efter administrering vid fasta. Geometriska medelvärden för C_{max} och AUC_{τ} för dapagliflozin vid steady state efter doser på 10 mg dapagliflozin en gång dagligen var 158 ng/ml respektive 628 ng h/ml. Den absoluta perorala biotillgängligheten av dapagliflozin efter administrering av en dos på 10 mg är 78 %.

Distribution

Dapagliflozin är proteinbundet till cirka 91 %. Proteinbindningen förändrades inte vid olika sjukdomstillstånd (t.ex. nedsatt njur- eller leverfunktion). Den genomsnittliga distributionsvolymen för dapagliflozin vid steady state var 118 liter.

Metabolism

Dapagliflozin metaboliseras i stor utsträckning, i första hand för att producera dapagliflozin 3-O-glukuronid, som är en inaktiv metabolit. Dapagliflozin 3-O-glukuronid eller andra metaboliter bidrar inte till de glukossänkande effekterna. Bildandet av dapagliflozin 3-O-glukuronid medieras av UGT1A9, ett enzym som finns i lever och njure, och CYP-medierad metabolism var en mindre viktig clearanceväg hos människa.

Eliminering

Den genomsnittliga terminala halveringstiden i plasma ($t_{1/2}$) för dapagliflozin var 12,9 timmar efter en peroral engångsdos av dapagliflozin 10 mg till friska försöksdeltagare. Genomsnittlig total systemisk clearance av dapagliflozin som administrerats intravenöst var 207 ml/min. Dapagliflozin och relaterade metaboliter elimineras i första hand via urinutsöndring med mindre än 2 % som oförändrat dapagliflozin. Efter administrering av en på dos 50 mg [^{14}C]-dapagliflozin återfanns 96 %, varav 75 % i urin och 21 % i feces. I feces utsöndrades cirka 15 % av dosen som moderläkemedel.

Linjäritet

Exponeringen för dapagliflozin ökade proportionellt med ökad dosering av dapagliflozin över intervallet 0,1 till 500 mg och dess farmakokinetik förändrades inte över tiden vid upprepad dosering en gång dagligen i upp till 24 veckor.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Vid steady state (20 mg dapagliflozin en gång dagligen i 7 dagar) hade försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 och lindrigt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (enligt bestämning av plasmaclearance av johexol) en genomsnittlig systemisk exponering för dapagliflozin som var 32 %,

60 % respektive 87 % högre än försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 och normal njurfunktion. Utsöndringen av glukos i urinen under 24 timmar vid steady state var starkt beroende av njurfunktionen och 85, 52, 18 och 11 g glukos/dag utsöndrades av försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 och normal njurfunktion eller lindrigt, måttligt respektive gravt nedsatt njurfunktion. Påverkan av hemodialys på exponering för dapagliflozin är inte känd.

Nedsatt leverfunktion

Hos försöksdeltagare med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B) var genomsnittligt C_{\max} och AUC för dapagliflozin upp till 12 % respektive 36 % högre jämfört med friska matchade kontrollförsöksdeltagare. Dessa skillnader ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla. Hos försöksdeltagare med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) var genomsnittligt C_{\max} och AUC för dapagliflozin 40 % respektive 67 % högre än hos matchade friska kontroller.

Äldre (≥ 65 år)

Det finns ingen kliniskt betydelsefull ökning av exponeringen enbart baserat på ålder hos försöksdeltagare upp till 70 års ålder. En ökad exponering på grund av åldersrelaterad försämring av njurfunktionen kan emellertid väntas. Det finns inte tillräckligt med data för att dra några slutsatser beträffande exponering av patienter > 70 års ålder.

Kön

Genomsnittligt AUC_{ss} för dapagliflozin hos kvinnor beräknades vara cirka 22 % högre än hos män.

Etnisk tillhörighet

Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i systemisk exponering mellan vita, svarta eller asiater.

Kroppsvikt

Exponering för dapagliflozin befanns minska med ökad vikt. Följaktligen kan lågviktiga patienter ha en något ökad exponering och patienter med hög vikt en något minskad exponering. Skillnaderna i exponering ansågs dock inte vara kliniskt betydelsefulla.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken i den pediatriiska populationen har inte studerats.

Metformin

Absorption

Efter en peroral dos av metformin uppnås t_{\max} efter 2,5 timmar. Absolut biotillgänglighet för en 500 mg eller 850 mg metformintablett är ungefär 50-60 % hos friska försökspersoner. Efter en peroral dos var den icke-absorberade fraktion som återfanns i feces 20-30 %.

Efter peroral administrering är absorptionen av metformin mättningsbar och ofullständig. Det antas att metformins absorptionsfarmakokinetik är icke-linjär. Vid vanliga metformindoser och doseringsintervall uppnås steady state för plasmakoncentrationer inom 24-48 timmar och dessa är i allmänhet lägre än 1 $\mu\text{g/ml}$. I kontrollerade kliniska studier översteg inte metformins maximala plasmanivåer (C_{\max}) 4 $\mu\text{g/ml}$, inte ens vid maximala doser.

Distribution

Plasmaproteinbindningen är obetydlig. Metformin fördelar sig in i erythrocyter. Maximal koncentration i blod är lägre än i plasma och uppträder ungefär samtidigt. De röda blodkropparna utgör sannolikt en sekundär fördelningsvolym. Genomsnittlig V_d låg på 63-276 liter.

Metabolism

Metformin utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har identifierats hos människa.

Eliminering

Renal clearance för metformin är > 400 ml/min, vilket indikerar att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en peroral dos är den skenbara, terminala elimineringshalveringstiden ungefär 6,5 timmar.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (baserat på uppmätt kreatininclearance), förlängs halveringstiden i plasma och blod för metformin och renal clearance minskar i proportion till minskningen av kreatininclearance, vilket leder till ökade nivåer av metformin i plasma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Samtidig administrering av dapagliflozin och metformin

Gångse studier avseende allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Nedanstående uppgifter återger de prekliniska säkerhetsuppgifterna för de enskilda aktiva substanserna i Xigduo.

Dapagliflozin

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och fertilitet visade inte några särskilda risker för människa. Dapagliflozin inducerade inte tumörer, varken hos mus eller råtta, vid någon av de doser som utvärderades i tvååriga karcinogenicitetsstudier.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Direkt administrering av dapagliflozin till avvanda unga råttor och indirekt exponering under sen dräktighet (tidsperioder motsvarande den andra och tredje trimestern av graviditeten med avseende på njurens mognad hos människa) och digivning är associerade med ökad incidens och/eller svårighetsgrad av njurbäckendilatation och tubulär dilatation hos avkomman.

I en studie avseende juvenil toxicitet där dapagliflozin doserades direkt till unga råttor från den 21:a till den 90:e postnatala dagen rapporterades njurbäckendilatation och tubulär dilatation vid alla dosnivåer. Ungarnas exponering vid den lägsta testade dosen var ≥ 15 gånger maximal rekommenderad human dos. Dessa fynd var associerade med dosrelaterade öknings av njurvikten och makroskopisk förstoring av njuren som observerades vid alla doser. Njurbäckendilatationen och den tubulära dilatationen som observerades hos unga djur gick inte tillbaka helt inom den cirka 1 månad långa återhämtningsperioden.

I en separat studie av pre- och postnatal utveckling doserades modersråttor från den 6:e gestationsdagen till den 21:a postnatala dagen, och ungarna exponerades indirekt *in utero* och under digivningen. (En satellitstudie genomfördes för att bedöma exponeringen för dapagliflozin i mjölk och hos ungarna.) Ökad incidens eller svårighetsgrad av njurbäckendilatation observerades hos vuxen avkomma från behandlade mödrar, men bara vid den högsta testade dosen (associerad exponering för dapagliflozin av moder och ungar var 1 415 respektive 137 gånger högre än värdena hos människa vid maximal rekommenderad human dos). Ytterligare utvecklingstoxicitet var begränsad till dosrelaterad minskning av ungarnas kroppsvikt och observerades endast vid doser ≥ 15 mg/kg/dag (associerat med en exponering hos ungarna som är ≥ 29 gånger högre än värdena hos människa vid maximal rekommenderad human dos). Evidens för toxicitet hos modern uppvisades endast vid den högsta testade dosen, och begränsades till en övergående minskning av kroppsvikt och matkonsumtion vid dosen. Nivån för ingen observerad biverkning (NOAEL) för utvecklingstoxicitet, den lägsta testade dosen, är associerad med en maternell systemisk exponeringsmultipel som är cirka 19 gånger högre än värdet hos människa vid maximal rekommenderad human dos.

I ytterligare studier av embryo-fetal utveckling hos råtta och kanin administrerades dapagliflozin i intervall som sammanföll med de viktigaste perioderna för organogenes hos varje djurslag. Varken toxicitet hos modern eller utvecklingstoxicitet observerades för kanin vid någon testad dos. Den högsta testade dosen är associerad med en systemisk exponeringsmultipel på cirka 1 191 gånger maximal rekommenderad human dos. För råtta var dapagliflozin varken embryoletalt eller teratogent vid exponeringar på upp till 1 441 gånger maximal rekommenderad human dos.

Metformin

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Hydroxypropylcellulosa (E463)
Mikrokristallin cellulosa (E460(i))
Magnesiumstearat (E470b)
Natriumstärkelseglykolat typ A

Filmdragering:

Polyvinylalkohol (E1203)
Makrogol 3350 (E1520(iii))
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)
Järnoxid gul (E172)
Järnoxid röd (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PCTFE/Alu-blister.

Förpackningsstorlekar:

14, 28, 56 och 60 filmdragerade tabletter i icke-perforerade blister.
60 x 1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.
Multipack med 196 (2 förpackningar om 98) filmdragerade tabletter i icke-perforerade blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

Xigduo 5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1 000 mg 14 tabletter
EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1 000 mg 28 tabletter
EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1 000 mg 56 tabletter
EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1 000 mg 60 tabletter
EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1 000 mg 60 x 1 tablett (endos)
EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1 000 mg 196 (2 x 98) tabletter (multipack)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

16 januari 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG – MED BLUE BOX****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Xigduo 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter
dapagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 5 mg dapagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
60 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

xigduo 5 mg/850 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – DEL AV MULTIPACK – MED BLUE BOX

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Xigduo 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter
dapagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 5 mg dapagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multipack: 196 (2 förpackningar om 98) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/900/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

xigduo 5 mg/850 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN
INNERKARTONG – DEL AV MULTIPACK – UTAN BLUE BOX

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Xigduo 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter
dapagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 5 mg dapagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

98 filmdragerade tabletter. Ingår i ett multipack, får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/900/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

xigduo 5 mg/850 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG – MED BLUE BOX****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Xigduo 5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
dapagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 5 mg dapagliflozin och 1 000 mg metforminhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
60 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

xigduo 5 mg/1 000 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – DEL AV MULTIPACK – MED BLUE BOX

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Xigduo 5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
dapagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 5 mg dapagliflozin och 1 000 mg metforminhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multipack: 196 (2 förpackningar om 98) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/900/012

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

xigduo 5 mg/1 000 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN
INNERKARTONG – DEL AV MULTIPACK – UTAN BLUE BOX

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xigduo 5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
dapagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 5 mg dapagliflozin och 1 000 mg metforminhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

98 filmdragerade tabletter. Ingår i ett multipack, får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/900/012

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

xigduo 5 mg/1 000 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (PERFORERADE)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xigduo 5 mg/850 mg tabletter
dapagliflozin/metformin HCl

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (ICKE-PERFORERADE)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xigduo 5 mg/850 mg tabletter
dapagliflozin/metformin HCl

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Blister med 10 tabletter: {Sol-/månsymbol}

Blister med 14 tabletter: Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön
{Sol-/månsymbol}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (PERFORERADE)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xigduo 5 mg/1 000 mg tabletter
dapagliflozin/metformin HCl

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (ICKE-PERFORERADE)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xigduo 5 mg/1 000 mg tabletter
dapagliflozin/metformin HCl

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Blister med 10 tabletter: {Sol-/månsymbol}

Blister med 14 tabletter: Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön
{Sol-/månsymbol}

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Xigduo 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter Xigduo 5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter dapagliflozin/metforminhydroklorid

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Xigduo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Xigduo
3. Hur du tar Xigduo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xigduo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Xigduo är och vad det används för

Detta läkemedel innehåller två olika substanser som kallas dapagliflozin och metformin. Båda tillhör en grupp av läkemedel som kallas perorala diabetesmedel.

Detta läkemedel används för en typ av diabetes som kallas ”diabetes typ 2” hos vuxna patienter (18 år och äldre) och som brukar uppträda när man blir äldre. Om du har typ 2-diabetes producerar din bukspottkörtel inte tillräckligt med insulin eller så kan din kropp inte använda det insulin som bildas, på rätt sätt. Detta leder till en hög nivå av socker (glukos) i blodet. Dapagliflozin verkar genom att avlägsna överflödigt socker från kroppen via urinen och sänka mängden socker i blodet. Metformin verkar främst genom att hämma glukosproduktionen i levern.

- Det är läkemedel som tas via munnen för diabetes.
- Detta läkemedel används i kombination med kost och motion.
- Detta läkemedel används om din diabetes inte kan kontrolleras med andra läkemedel som används för behandling av diabetes tillsammans med kost och motion.
- Din läkare kan be att du tar enbart detta läkemedel eller tillsammans med andra läkemedel för behandling av diabetes. Det kan vara ett annat läkemedel som tas som tabletter och/eller insulin som ges med injektion.
- Om du redan tar både dapagliflozin och metformin som separata tabletter, kan din läkare be dig att byta till detta läkemedel. För att undvika överdosering ska du inte fortsätta att ta dapagliflozin och metformintabletter, om du tar detta läkemedel.

Det är viktigt att fortsätta att följa de råd om kost och motion som du har fått från din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

2. Vad du behöver veta innan du tar Xigduo

Ta inte Xigduo

- om du är allergisk mot dapagliflozin, metformin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du någon gång har haft diabeteskoma.
- om du har okontrollerad diabetes med exempelvis svår hyperglykemi (högt blodsocker), illamående, kräkningar, diarré, snabb viktning, laktatacidos (se "Risk för laktatacidos" nedan) eller ketoacidosis. Ketoacidosis är ett tillstånd där ämnen som kallas ketonkroppar ansamlas i blodet, vilket kan leda till diabetisk prekoma. Symtomen är bland annat magont, snabb och djup andning, sömnhet eller att din andedräkt får en annorlunda, fruktig lukt.
- om du har kraftigt nedsatt njurfunktion.
- om du har en svår infektion.
- om du har förlorat mycket vatten från kroppen (uttorkning), t.ex. på grund av långvarig eller svår diarré eller om du har kräkt flera gånger i rad.
- om du nyligen har haft en hjärtattack eller om du har hjärtsvikt eller allvarliga problem med blodcirkulationen eller svårt att andas.
- om du har problem med levern.
- om du dricker stora mängder alkohol (antingen varje dag eller bara ibland) (se avsnittet "Xigduo med alkohol").

Ta inte detta läkemedel om något av ovanstående gäller dig.

Varningar och försiktighet

Risk för laktatacidos

Xigduo kan orsaka den mycket sällsynta, men mycket allvarliga, biverkningen laktatacidos, i synnerhet om dina njurar inte fungerar som de ska. Risken för att utveckla laktatacidos är också förhöjd vid okontrollerad diabetes, svåra infektioner, långvarig fasta eller alkoholintag, uttorkning (se mer information nedan), leverproblem och tillstånd där en del av kroppen har minskad syretillförsel (bland annat akut svår hjärtsjukdom).

Om något av ovanstående gäller dig ska du tala med läkare för närmare anvisningar.

Sluta ta Xigduo under en kortare tid om du har ett tillstånd som kan vara förknippat med uttorkning, så som kraftiga kräkningar, diarré, feber, exponering för värme eller om du dricker mindre vätska än normalt. Tala med läkare för närmare anvisningar.

Sluta ta Xigduo och kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus om du får något av symtomen på laktatacidos eftersom tillståndet kan leda till koma.

Symtomen på laktatacidos är bland annat:

- kräkningar
- buksmärta (magont)
- muskelkramper
- en allmän känsla av att inte må bra och uttalad trötthet
- svårt att andas
- sänkt kroppstemperatur och puls.

Laktatacidos är ett akut medicinskt tillstånd som måste behandlas på sjukhus.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel och under behandling:

- om du har "typ 1-diabetes" – den typ av diabetes som brukar börja när man är ung, och kroppen inte producerar något insulin.
- om du upplever snabb viktminskning, illamående eller kräkningar, magsmärta, kraftig törst, snabb och djup andning, förvirring, ovanlig sömnhet eller trötthet, en söttaktig andedräkt, en söttaktig smak eller metallsmak i munnen eller en annorlunda lukt på urin eller svett ska du kontakta läkare eller närmaste sjukhus omedelbart. Dessa symtom kan vara tecken på "diabetesketoacidosis" – ett problem som du kan få vid diabetes på grund av ökade nivåer av

”ketonkroppar” i urinen eller blodet. Detta visar sig i tester. Risken för att utveckla diabetesketoacidosis kan öka vid utdragen fasta, hög alkoholkonsumtion, vätskebrist, plötslig sänkning av insulindosen eller ett större behov av insulin på grund av en större operation eller en allvarlig sjukdom.

- om du har problem med njurarna. Läkaren kontrollerar din njurfunktion.
- om du har mycket höga nivåer av glukos i blodet som kan göra dig uttorkad (tappar för mycket kroppsvätska). Möjliga symtom på uttorkning anges i början av avsnitt 4. Tala om för din läkare innan du börjar ta detta läkemedel om du har något av dessa tecken.
- om du tar läkemedel som sänker blodtrycket (antihypertensiva medel) och har haft lågt blodtryck (hypotoni). Mer information ges nedan i ”Andra läkemedel och Xigduo”.
- om du har haft en allvarlig hjärtsjukdom eller om du har haft en stroke.
- om du ofta får urinvägsinfektioner. Det här läkemedlet kan orsaka urinvägsinfektioner och läkaren kan behöva övervaka dig noggrannare. Läkaren kan överväga att ändra din behandling tillfälligt om du får en allvarlig infektion.
- om du är 75 år eller äldre ska du inte börja ta detta läkemedel, eftersom du kan vara mer benägen att få vissa biverkningar.
- om du tar ett annat läkemedel mot diabetes som innehåller ”pioglitazon” ska du inte börja ta detta läkemedel.
- om du har ökat antal röda blodkroppar i blodet, vilket ses i blodprover.

Om du ska genomgå en större operation måste du sluta ta Xigduo under operationen och en viss tid efter den. Läkaren avgör när du måste sluta ta Xigduo och när du ska börja ta det igen.

Liksom för alla diabetespatienter är det viktigt att kontrollera fötterna regelbundet och att följa de råd om fotvård som lämnas av sjukvårdspersonalen.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel.

Njurfunktion

Under behandling med Xigduo kommer läkaren att kontrollera din njurfunktion minst en gång om året eller oftare om du är äldre och/eller om din njurfunktion försämras.

Socket i urinen

På grund av hur detta läkemedel verkar, kommer din urin att visa positivt testresultat för socker när du tar detta läkemedel.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 års ålder, eftersom det inte har studerats hos dessa patienter.

Andra läkemedel och Xigduo

Om du behöver få en injektion i blodet med kontrastmedel som innehåller jod, till exempel i samband med röntgen eller datortomografi måste du sluta ta Xigduo före eller vid tidpunkten för injektionen. Läkaren avgör när du måste sluta ta Xigduo och när du ska börja ta det igen.

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Du kan behöva göra fler blodsocker- och njurfunktionstester, eller så kan läkaren behöva justera dosen av Xigduo. Det är särskilt viktigt att du nämner följande:

- om du tar läkemedel som ökar urinproduktionen (diuretika). Din läkare kan be dig sluta ta detta läkemedel. Möjliga symtom på förlust av alltför mycket vätska från kroppen anges i början av avsnitt 4, ”Eventuella biverkningar”.
- om du tar andra läkemedel som sänker blodsockernivåerna, till exempel insulin eller en sulfonureid. Din läkare vill kanske sänka dosen av de andra läkemedlen för att förhindra att du får blodsockernivåer som är för låga (hypoglykemi).
- om du tar cimetidin, ett läkemedel som används för att behandla magproblem.

- om du använder luftrörsvidgande medel (beta-2-agonister) vilka används för att behandla astma.
- om du använder kortikosteroider vilka används för att behandla inflammation vid sjukdomar som astma och artrit.
- om du använder läkemedel som används för att behandla smärta och inflammation (NSAID-läkemedel och COX 2hämmare, så som ibuprofen och celecoxib).
- om du använder vissa läkemedel för behandling av högt blodtryck (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister).

Xigduo med alkohol

Undvik högt alkoholintag medan du tar Xigduo eftersom alkohol kan öka risken för laktatacidos (se avsnittet "Varningar och försiktighet").

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Du ska sluta ta detta läkemedel om du blir gravid, eftersom det inte rekommenderas under graviditetens andra och tredje trimester (graviditetens sista sex månader). Tala med din läkare om det bästa sättet att kontrollera ditt blodsocker när du är gravid.

Tala med din läkare om du vill amma eller ammar innan du tar detta läkemedel. Använd inte detta läkemedel om du ammar. Det är inte känt om detta läkemedel passerar över till bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om du tar det tillsammans med andra läkemedel som sänker mängden socker i blodet, såsom insulin eller en sulfonureid, kan detta orsaka alltför låga blodsockernivåer (hypoglykemi), vilket kan ge symtom som svaghet, yrsel, ökad svettning, snabba hjärtslag, synförändring eller koncentrationssvårigheter och påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner. Kör inte bil och använd inte några verktyg eller maskiner om du börjar känna dessa symtom.

3. Hur du tar Xigduo

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket läkemedel som ska tas

- Den mängd av detta läkemedel du kommer att ta varierar beroende på ditt tillstånd och de doser du för närvarande tar av metformin och/eller enskilda tabletter med dapagliflozin och metformin. Din läkare talar om för dig exakt vilken dos av detta läkemedel du ska ta.
- Den rekommenderade dosen är en tablett två gånger om dagen.

Så här tar du läkemedlet

- Svälj tabletten hel med ett halvt glas vatten.
- Ta tabletten i samband med måltid. Det minskar risken för biverkningar i magsäcken.
- Ta tabletten två gånger dagligen, en på morgonen (frukost) och en på kvällen (middag).

Din läkare kan ordinera detta läkemedel tillsammans med ett eller flera andra läkemedel för att sänka dina blodsockernivåer. Dessa kan vara läkemedel som tas genom munnen eller insulin som ges med injektion. Kom ihåg att ta dessa andra läkemedel enligt läkarens anvisningar. Det ger det bästa resultatet för din hälsa.

Kost och motion

För att kontrollera din diabetes behöver du äta rätt kost och motionera, även när du tar detta läkemedel. Därför är det viktigt att fortsätta att följa de råd om kost och motion som du har fått från läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Särskilt om du följer en diabeteskost för viktkontroll ska du fortsätta att följa den medan du tar detta läkemedel.

Om du har tagit för stor mängd av Xigduo

Om du har tagit för många Xigduo-tabletter kan du få laktatacidos. Symtomen på laktatacidos är kraftigt illamående, kräkningar, magont, muskelkramper, svår trötthet eller andningssvårigheter. Om detta händer dig kan du behöva omedelbar sjukhusvård, eftersom laktatacidos kan leda till koma. Sluta omedelbart att ta detta läkemedel och kontakta genast läkare eller närmaste sjukhus (se avsnitt 4). Ta läkemedelsförpackningen med dig.

Om du har glömt att ta Xigduo

Ta inte dubbel dos av detta läkemedel för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Xigduo

Sluta inte att ta detta läkemedel utan att först tala med läkaren. Ditt blodsocker kan höjas om du inte tar detta läkemedel.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta ta Xigduo och uppsök läkare så snart som möjligt om du upptäcker någon av följande allvarliga eller potentiellt allvarliga biverkningar:

- **Laktatacidos:** uppträder mycket sällan (förekommer hos färre än 1 av 10 000 personer)
Xigduo kan orsaka den mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 användare av 10 000), men mycket allvarliga biverkningen laktatacidos (se avsnittet "Varningar och försiktighet"). Om detta händer dig måste du **sluta ta Xigduo och genast kontakta läkare eller närmaste sjukhus** eftersom laktatacidos kan leda till koma.

- **Uttorkning: förlust av för mycket vätska från kroppen** är mindre vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).

Detta är tecken på uttorkning:

- mycket torr eller klibbig mun, stark törst
- mycket sömnig eller trött
- lite eller ingen urin
- snabba hjärtslag.

- **Urinvägsinfektion** är vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).

Detta är tecken på en svår urinvägsinfektion:

- feber och/eller frossa
- brännande känsla när du kissar
- smärta i ryggen eller sidan.

Även om det är mindre vanligt ska du genast tala om för din läkare om du upptäcker blod i urinen.

Kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus om du får någon av följande biverkningar:

- diabetesketoacidosis, sällsynt förekommande (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

Detta är tecknen på diabetesketoacidosis (se även avsnitt 2 Varningar och försiktighet):

- förhöjda nivåer av ”ketonroppar” i urinen eller blodet
- snabb viktnedgång
- illamående eller kräkningar
- magsmärta
- kraftig törst
- snabb och djup andning
- förvirring
- ovanlig sömnlöshet eller trötthet
- en söttaktig lukt på andedräkten, en söttaktig smak eller metallsmak i munnen eller en annorlunda lukt på urin eller svett.

Detta kan uppträda oavsett blodglukosnivån. Din läkare kan besluta att tillfälligt eller varaktigt avbryta behandlingen med Xigduo.

Kontakta läkare så snart som möjligt om du upptäcker någon av följande biverkningar:

- **Låga blodsockernivåer (hypoglykemi)**, är mycket vanligt (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer) – när du tar detta läkemedel med sulfonureid eller andra läkemedel som sänker mängden socker i blodet, såsom insulin.

Dessa är tecken på lågt blodsocker:

- skakningar, svettningar, stark oro, snabba hjärtslag
- hungerkänsla, huvudvärk, synförändringar
- humörförändringar eller förvirringskänsla.

Din läkare kan tala om för dig hur låga blodsockernivåer ska behandlas och vad du ska göra om du får något av ovanstående symtom.

Övriga biverkningar är:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- illamående, kräkning
- diarré eller magont
- förlorad aptit

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- infektion i underlivet (torsk) på penis eller i slidan (kan ge irritation, klåda, onormal flyktighet eller lukt)
- ryggsmärta
- större urinmängd än vanligt eller behov av att kissa oftare
- förändringar av blodkolesterol- eller blodfettnivåerna (visat genom tester)
- förändringar av mängden röda blodkroppar i blodet (visat genom tester)
- smakförändringar
- yrsel

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- törst
- förstoppning
- obehag när man kissar
- vaknar på natten för att behöva kissa
- muntorrhet
- viktnedgång
- förändringar i laboratorieblodtester (kreatinin eller urea)
- nedsatt njurfunktion

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

- sänkta nivåer av vitamin B12 i blodet
- onormala leverfunktionstester, leverinflammation (hepatit)

- hudrodnad (erytem), klåda eller kliande utslag (nässelfeber)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Xigduo ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på blistret eller kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Det här läkemedlet kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är dapagliflozin och metforminhydroklorid (metformin HCl). Varje Xigduo 5 mg/850 mg filmdragerad tablett (tablett) innehåller dapagliflozin-propandiolumonohydrat motsvarande 5 mg dapagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid. Varje Xigduo 5 mg/1 000 mg filmdragerad tablett (tablett) innehåller dapagliflozin-propandiolumonohydrat motsvarande 5 mg dapagliflozin och 1 000 mg metforminhydroklorid.
- Övriga innehållsämnena är:
 - tablettkärna: hydroxypropylcellulosa (E463), mikrokristallin cellulosa (E460(i)), magnesiumstearat (E470b), natriumstärkelseglykolat.
 - filmdragering: polyvinylalkohol (E1203), makrogol 3350 (E1520(iii)), talk (E553b), titandioxid (E171), järnoxider (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Xigduo 5 mg/850 mg är 9,5 x 20 mm ovala, bruna, filmdragerade tabletter. Det står ”5/850” på ena sidan och ”1067” på andra sidan.
- Xigduo 5 mg/1 000 mg är 10,5 x 21,5 mm ovala, gula, filmdragerade tabletter. Det står ”5/1000” på ena sidan och ”1069” på andra sidan.

Xigduo 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter och Xigduo 5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter finns i blister av PVC/PCTFE/Alun. Förpackningsstorlekarna är 14, 28, 56 och 60 filmdragerade tabletter i icke-perforerade blister, 60 x 1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister och multipack som innehåller 196 (2 förpackningar med 98) filmdragerade tabletter i icke-perforerade blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tillverkare

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>.

Bilaga IV
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Natrium-glukos kotransportör 2-hämmare (SGLT2) används tillsammans med kost och motion för patienter med typ 2-diabetes, antingen ensamt eller i kombination med andra diabetesläkemedel.

I mars 2016 informerades EMA av innehavaren av godkännande för försäljning av kanagliflozin om en cirka fördubblad incidens av nedre extremitetsamputationer hos kanagliflozin-behandlade patienter jämfört med placebo i den pågående kardiovaskulära biverkningsstudien CANVAS, som sponsras av innehavaren av godkännande för försäljning. En analys av den pågående njurstudien CANVAS-R med en liknande population som CANVAS visade dessutom på en numerisk obalans för amputationshändelser.

Mot bakgrund av informationen till EMA rekommenderade den oberoende dataövervakningskommittén ("Independent Data Monitoring Committee" – IDMC) för studierna CANVAS och CANVAS-R, som har tillgång till alla avkodade kardiovaskulära data avseende resultat och säkerhet, att studien bör fortsätta, att åtgärder bör vidtas för att minimera denna potentiella risk och att deltagarna bör informeras om risken på lämpligt sätt.

Den 15 april 2016 inledde Europeiska kommissionen ett förfarande i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) ombads att bedöma effekten på nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller kanagliflozin, att bedöma huruvida detta är en fråga om läkemedelsklass och att till den 31 mars 2017 utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas, samt huruvida det krävs preliminära åtgärder för att garantera säker och effektiv användning av dessa läkemedel.

Den 2 maj 2016 spreds ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) till sjukvårdspersonal för att informera dem om att en fördubblad incidens av nedre extremitetsamputation (främst av tå) hade setts i en klinisk prövning med kanagliflozin. Dessutom betonades det att patienter behöver få råd om vikten av rutinmässig förebyggande fotvård. I informationsbrevet ombads även sjukvårdspersonalen att överväga behandlingsavbrott för patienter där utveckling av händelser som föregår amputation ses.

Dessutom fann PRAC att en klasseffekt inte kunde uteslutas med tanke på att alla SGLT2-hämmare delar samma verkningsmekanism, eftersom den potentiella mekanism som leder till en förhöjd amputationsrisk inte är känd, och eftersom en bakomliggande orsak som är specifik för endast kanagliflozin-innehållande läkemedel inte kan identifieras för tillfället. Följaktligen begärde Europeiska kommissionen den 6 juli 2016 att det aktuella förfarandet skulle utökas till att innefatta samtliga godkända läkemedel inom klassen SGLT2-hämmare.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Efter att ha beaktat alla tillgängliga uppgifter fann PRAC att den ökande mängden data om amputation i CANVAS- och CANVAS-R-prövningen bekräftar en förhöjd amputationsrisk för kanagliflozin, och att det är osannolikt att skillnaden i amputationsrisk som sågs med kanagliflozin jämfört med placebo är ett slumpmässigt fynd. PRAC fann även att data om amputationshändelser från kliniska prövningar och övervakning efter godkännande för försäljning av dapagliflozin och empagliflozin-innehållande läkemedel antingen inte är tillgängliga i samma grad som för kanagliflozin-innehållande läkemedel eller att det fanns vissa begränsningar i datainsamlingen.

PRAC ansåg även att det för närvarande inte är möjligt att fastställa en bakomliggande orsak till de iakttagna obalanserna i amputationsrisken som skulle hänföra sig specifikt till kanagliflozin-innehållande läkemedel och inte till de andra läkemedlen i klassen. Alla medel i klassen delar samma verkningsmekanism och det finns ingen bekräftad bakomliggande mekanism som är specifik för kanagliflozin. Verkningsmekanismen som skulle göra det möjligt att förstå vilka patienter som är i riskzonen är därför fortfarande oklar.

PRAC noterade att en förhöjd amputationsrisk hittills bara har framgått med kanagliflozin, men att en

storskalig studie om kardiovaskulära resultat (DECLARE) fortfarande pågår för dapagliflozin och att amputationshändelser inte fångades upp systematiskt inom den slutförda stora studien om kardiovaskulära resultat som utfördes med empagliflozin (EMPA-REG). Det är för tillfället därför inte möjligt att fastställa huruvida den förhöjda amputationsrisken är en klasseffekt eller inte.

Efter att ha övervägt samtliga inlämnade data fann PRAC av denna anledning att nytta-riskförhållandet för läkemedlen i ovanstående förteckning är fortsatt positivt, men ansåg samtidigt att ändringar var nödvändiga i produktinformationen till alla godkända SGLT2-hämmare med tillägg av information om risken för nedre extremitetsamputationer, liksom att kompletterande biverkningsbevakning bör återges i riskhanteringsplanen. Studierna CANVAS och CANVAS-R och studierna CREDENCE och DECLARE beräknas vara avslutade under 2017 respektive 2020. En slutgiltig analys av dessa studier efter avkodning ska ge ytterligare information om nytta-riskförhållandet för SGLT2-hämmare, särskilt om risken för nedre extremitetsamputationer.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är följande:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 för läkemedlen enligt förteckningen i bilaga A.
- PRAC har granskat samtliga data som har lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning vad gäller nedre extremitetsamputation hos patienter som behandlas med natriumglukos kotransportör 2-hämmare (SGLT2) för typ 2-diabetes mellitus.
- PRAC fann att de tillgängliga uppgifterna om amputation i CANVAS- och CANVAS-R-prövningarna bekräftar att behandling med kanagliflozin kan bidra till en förhöjd risk för nedre extremitetsamputation, främst av tån.
- PRAC ansåg även att en verkningsmekanism som gör det möjligt att förstå vilka patienter som är i riskzonen fortfarande är oklar.
- PRAC ansåg att det för närvarande inte är möjligt att fastställa en bakomliggande orsak till de iaktagna obalanserna i amputationsrisken som skulle hänföra sig specifikt till kanagliflozin-innehållande läkemedel och inte till de andra läkemedlen i klassen.
- PRAC noterade att data om amputationshändelser från kliniska prövningar och övervakning efter godkännande för försäljning av dapagliflozin och empagliflozin-innehållande läkemedel antingen inte är tillgängliga i samma grad som för kanagliflozin-innehållande läkemedel eller att det fanns vissa begränsningar i datainsamlingen av dessa biverkningar.
- PRAC fann därför att risken kan utgöra en möjlig klasseffekt.
- Eftersom ingen specifik riskfaktor kunde identifieras utöver allmänna amputationsriskfaktorer som potentiellt bidrar till biverkningarna, rekommenderade PRAC att patienterna bör få råd om rutinmässig förebyggande fotvård och att de som allmänt råd bör bevara adekvat hydrering för att förebygga amputation.
- PRAC ansåg därför att risken för nedre extremitetsamputation bör ingå i produktinformationen till alla läkemedel i bilaga A, med en varning för vårdpersonal och patienter som betonar vikten av rutinmässig förebyggande fotvård. Varningen för kanagliflozin innefattar även information om att avbruten behandling kan övervägas för patienter där utveckling av händelser som föregår amputation ses. För kanagliflozin har nedre extremitetsamputationer (främst av tån) också tagits med som en biverkning i produktinformationen.
- PRAC fann även att ytterligare information bör samlas in om amputationshändelser med hjälp av lämpliga formulär med fallstudier (CRF) för kliniska prövningar, uppföljningsformulär för

fall efter godkännande för försäljning, användning av listor med MedDRA:s vanligen föredragna termer (PT) för händelser som föregår amputation, samt lämpliga metaanalyser av stora studier inbegripet studier av kardiovaskulära resultat. Alla riskhanteringsplaner ska uppdateras i enlighet med detta via en lämplig ändring som ska lämnas in senast en månad efter Europeiska kommissionens beslut.

PRAC drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller SGLT2-hämmare i bilaga A är fortsatt gynnsamt, förutsatt att avtalade ändringar införs i produktinformationen och kompletterande biverkningsbevakning återges i riskhanteringsplanen.

PRAC rekommenderade därför att ändringen av villkoren för godkännande för försäljning för de ovanstående läkemedlen som tas upp i bilaga A, för vilka de relevanta avsnitten av produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga III i PRAC:s rekommendation, var nödvändig.

CHMP:s yttrande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Övergripande slutsatser

CHMP anser därför att nytta-riskförhållandet för Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance och Synjardy är fortsatt gynnsamt med beaktande av de ovan beskrivna ändringarna i produktinformationen.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning för Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance och Synjardy.