

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

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

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xigduo 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter (tablet).

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

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

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

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

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

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

### Særlige populationer

#### *Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let nedsat nyrefunktion. Dette lægemiddel må ikke anvendes til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (patienter med kreatininclearance [CrCl] < 60 ml/min eller estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (se pkt. 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

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

#### *Ældre patienter (≥ 65 år)*

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

#### *Pædiatrisk population*

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

### Administration

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

## **4.3 Kontraindikationer**

Xigduo er kontraindiceret til patienter med:

- overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- diabetisk ketoacidose, diabetisk prækoma;
- moderat og svær nyreinsufficiens (kreatininclearance < 60 ml/min; eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2);
- akutte tilstande med potentiale til at ændre nyrefunktionen såsom:
  - dehydrering,
  - svær infektion,
  - shock;
- akut eller kronisk sygdom som kan forårsage vævshypoksi såsom:
  - hjerte- eller respirationssvigt,
  - nyligt overstået myokardieinfarkt,
  - shock;
- nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2);
- akut alkoholintoksikation, alkoholisme (se pkt. 4.5).

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

### Generelt

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

### Laktatacidose

Laktatacidose er en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation (høj mortalitet, hvis der ikke iværksættes omgående behandling), som kan forekomme som følge af ophobning af metformin, en bestanddel af dette lægemiddel. Rapporterede tilfælde af laktatacidose hos patienter i behandling med metformin er primært forekommet hos diabetespatienter med signifikant nyresvigt. Incidensen af laktatacidose kan og bør reduceres ved også at vurdere andre associerede risikofaktorer såsom dårligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste, stort alkoholindtag, leverinsufficiens og alle tilstande forbundet med hypoksi.

### *Diagnose*

Risikoen for laktatacidose skal overvejes i tilfælde af ikke-specifikke tegn, såsom muskelkramper ved fordøjelsesproblemer, mavesmerter og svær asteni.

Laktatacidose karakteriseres ved acidotisk dyspnø, abdominalsmerter og hypotermi efterfulgt af koma. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat blod-pH, plasma-laktatniveauer over 5 mmol/l og en øget anion-gap og laktat/pyruvat-ratio. Hvis der er mistanke om metabolisk acidose, bør behandling med lægemidlet indstilles og patienten indlægges omgående (se pkt. 4.9).

### Anvendelse til patienter med nedsat nyrefunktion

Virningen af dapagliflozin, en bestanddel af dette lægemiddel, er afhængig af nyrefunktionen, og virkningen reduceres hos patienter, som har moderat nedsat nyrefunktion, og er sandsynligvis ikke til stede hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Derudover udskilles metformin via nyrerne, og moderat til svær nyreinsufficiens øger risikoen for laktatacidose (se pkt. 4.4). Derfor må dette lægemiddel ikke anvendes til patienter med moderat til svær nedsat nyrefunktion (patienter med CrCl < 60 ml/min eller estimeret glomerular filtrationshastighed [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; se pkt. 4.3).

Det anbefales at monitorere nyrefunktionen på følgende måde:

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

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

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

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

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

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

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

### Diabetisk ketoacidose

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

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

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

Behandlingen bør afbrydes hos patienter, som hospitalindlægges på grund af større operationer eller alvorlige akutte sygdomme. I begge tilfælde kan behandlingen med dapagliflozin genoptages, når patientens tilstand er stabiliseret.

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

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

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

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

### Urinvejsinfektioner

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

### Ældre patienter (≥ 65 år)

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

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

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

Der er begrænsede erfaringer med behandling af patienter på 75 år og derover. Det anbefales ikke at indlede behandling hos denne population (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Hjertesvigt

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

#### Patienter i behandling med pioglitazon

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

#### Forhøjet hæmatokrit

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

#### Ikke undersøgte kombinationer

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

#### Laboratorieanalyser af urinprøver

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

#### Administration af iodineret kontrastmiddel

Den intravaskulære administration af iodinerede kontrastmidler ved røntgenundersøgelser kan resultere i nyresvigt. Dette kan medføre akkumulation af metformin, hvilket kan øge risikoen for laktatacidose. Derfor skal dette lægemiddel seponeres før eller på testtidspunktet og må ikke genoptages før 48 timer derefter, og kun efter nyrefunktionen er blevet revurderet og fundet normal (se pkt. 4.5).

#### Operation

Da dette lægemiddel indeholder metformin, skal behandlingen seponeres 48 timer før elektiv operation med universel, spinal eller epidural anæstesi. Behandlingen kan eventuelt genoptages tidligst 48 timer efter operation eller genoptagelse af oral næring, og kun hvis normal nyrefunktion er blevet reetableret.

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

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

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

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

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

#### Dapagliflozin

##### Farmakodynamiske interaktioner

### *Diuretika*

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

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

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

### Farmakokinetiske interaktioner

Dapagliflozins metabolisme foregår primært via glucuronidkonjugering medieret af UDP-glucuronyltransferase 1A9 (UGT1A9).

I *in vitro*-studier medførte dapagliflozin hverken hæmning af cytokrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 eller induktion af CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4. Dette lægemiddel forventes således ikke at ændre den metaboliske clearance af samtidig administrerede lægemidler, der metaboliseres af disse enzymer.

### Virkning af andre lægemidler på dapagliflozin

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

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

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

### Virkning af dapagliflozin på andre lægemidler

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

### Andre interaktioner

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

### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### Metformin

#### Kombinationer, der frarådes

Der er øget risiko for laktacidose ved akut alkoholintoksikation (især i tilfælde af faste, fejlernæring eller nedsat leverfunktion) forårsaget af den aktive substans metformin i dette lægemiddel (se pkt. 4.4). Indtagelse af alkohol og lægemidler, der indeholder alkohol, skal undgås.

Kationiske stoffer, som elimineres via sekretion fra nyretubuli (f.eks. cimetidin) kan evt. interagere med metformin ved at konkurrere om fælles transportsystemer i nyretubuli. Et studie udført på syv normale, raske frivillige viste, at cimetidin administreret som 400 mg to gange dagligt øgede metformins systemiske eksponering (AUC) med 50 % og  $C_{\max}$  med 81 %. Tæt monitorering af glykæmisk kontrol, dosisjustering inden for den anbefalede dosering og ændringer i diabetesbehandling skal derfor overvejes ved samtidig administration af kationiske lægemidler, som elimineres via sekretion fra nyretubuli.

Den intravaskulære administration af iodinerede kontrastmidler ved røntgenundersøgelser kan medføre nyresvigt og resultere i metforminophobning og risiko for laktacidose. Derfor skal dette lægemiddel seponeres før eller på testtidspunktet og ikke genoptages før 48 timer derefter, og kun efter at nyrefunktionen er blevet revurderet og fundet normal (se pkt. 4.4).

#### Kombination der kræver forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Diuretika, især loop-diuretika, kan øge risikoen for laktacidose på grund af deres potentiale for at nedsætte nyrefunktionen.

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

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

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

### Graviditet

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

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

### Amning

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

Dette lægemiddel bør ikke anvendes under amning.

### Fertilitet

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



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

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

#### 4.8 Bivirkninger

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

##### Dapagliflozin plus metformin

##### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

##### Dapagliflozin

##### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

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

##### Oversigt over bivirkninger i tabelform

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

**Tabel 1. Bivirkninger for dapagliflozin og metformin IR (immediate release) fra kliniske forsøg samt fra postmarketingdata<sup>a</sup>**

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>		Vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner <sup>*,b,c</sup> Urinvejsinfektion <sup>*, b, d</sup>	Svampeinfektion <sup>**</sup>		
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Hypoglykæmi (ved samtidig anvendelse af sulfonylurinstof eller insulin) <sup>b</sup>		Volumen-depletering <sup>b,e</sup> Tørst <sup>**</sup>	Diabetisk ketoacidose <sup>k</sup>	Laktatacidose Vitamin B <sub>12</sub> -mangel <sup>h,§</sup>
<i>Nervesystemet</i>		Smagsforstyrrelser <sup>§</sup> Svimmelhed			
<i>Mave-tarmkanalen</i>	Gastrointestinale symptomer <sup>i,§</sup>		Forstoppelse <sup>**</sup> Mundtørhed <sup>**</sup>		
<i>Lever og galdeveje</i>					Forstyrrelser i leverfunktionen <sup>§</sup> Hepatitis <sup>§</sup>
<i>Hud og subkutane væv</i>					Urticaria <sup>§</sup> Erytem <sup>§</sup> Pruritus <sup>§</sup>
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>		Rygmerter <sup>*</sup>			
<i>Nyrer og urinveje</i>		Dysuri Polyuri <sup>*,f</sup>	Nykturi <sup>**,b</sup> Nedsat nyrefunktion <sup>**,b</sup>		
<i>Det reproduktive system og mammae</i>			Vulvovaginal pruritus <sup>**</sup> Genital pruritus <sup>**</sup>		
<i>Undersøgelser</i>		Forhøjet hæmatokrit <sup>g</sup> Nedsat renal kreatininclearance <sup>b</sup> Dyslipidæmi <sup>h</sup>	Forhøjet kreatinin i blodet <sup>**,b</sup> Øget urinstof i blodet <sup>**</sup> Vægttab <sup>**</sup>		

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Dapagliflozin plus metformin

#### Hypoglykæmi

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

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

### Dapagliflozin

#### Hypoglykæmi

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

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

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

### Volumendepletering

Bivirkninger relateret til volumendepletering (inklusive indberetninger om dehydrering, hypovolæmi eller hypotension) blev rapporteret hos 1,1 % og 0,7 % af forsøgspersoner, som fik behandling med henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. Alvorlige bivirkninger indtraf hos < 0,2 % af forsøgspersonerne jævnt fordelt mellem dapagliflozin 10 mg og placebo (se pkt. 4.4).

### Vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner

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

#### Urinvejsinfektioner

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

#### Øget kreatinin

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

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

#### Parathyroideahormon (PTH)

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

#### Maligniteter

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

#### Særlige populationer

##### Ældre patienter ( $\geq 65$ år)

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

### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

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

### Dapagliflozin

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

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

### Metformin

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

### Virkningsmekanisme

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

### Dapagliflozin

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

SGLT2 findes selektivt i nyrerne, uden at der er påvist ekspresion i over 70 andre væv inklusive lever, skeletmuskulatur, fedtvæv, bryst, blære og hjerne. SGLT2 er den vigtigste transportør, som er ansvarlig for reabsorption af glucose fra det glomerulære filtrat tilbage i kredsløbet. På trods af tilstedeværelsen af hyperglykæmi i type 2-diabetes fortsætter reabsorptionen af filtreret glucose. Dapagliflozin forbedrer både fastende og postprandiale plasmaglucoseniveauer ved at reducere glucosereabsorptionen i nyrerne, som fører til udskillelse af glucose i urinen. Denne udskillelse af glucose (glucoretisk effekt) observeres efter den første dosis, fortsætter over doseringsintervallet på 24 timer og varer ved i hele behandlingsperioden. Mængden af glucose elimineret af nyrerne via denne mekanisme afhænger af glucosekoncentrationen i blodet og af GFR. Dapagliflozin hæmmer ikke den

normale endogene glucoseproduktion som reaktion på hypoglykæmi. Dapagliflozin virker uafhængigt af insulinsekretion og insulinvirkning. Der er blevet observeret forbedring i homeostasemodelvurdering for betacellefunktion (HOMA-betacelle) i kliniske studier med dapagliflozin.

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

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

### Metformin

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

Metformin kan virke via tre mekanismer:

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

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

### Farmakodynamisk virkning

#### Dapagliflozin

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

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

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

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

### Metformin

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

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

#### Klinisk virkning og sikkerhed

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

#### Glykæmisk kontrol

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

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

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

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

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

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

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

\*p-værdi < 0,0001

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

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

I en separat analyse af forsøgspersoner på insulin plus metformin blev der observeret lignende fald i HbA1C som dem, der blev set i den totale studiepopulation hos forsøgspersoner, der blev behandlet med dapagliflozin med insulin plus metformin. I uge 24 var HbA1c-ændring fra *baseline* hos forsøgspersoner behandlet med dapagliflozin plus insulin med metformin -0,93 %.



**Tabel 3. Resultater af (LOCF<sup>a</sup>) placebokontrollerede studier op til 24 uger med dapagliflozin som tillægskombination med metformin eller metformin plus sitagliptin**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Fastende plasmagluucose*

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

#### *Postprandial glucose*

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

#### *Legemsvægt*

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

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

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

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

### Blodtryk

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

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

### Kardiovaskulær sikkerhed

Der blev udført en metaanalyse af kardiovaskulære bivirkninger i det kliniske program. I det kliniske program havde 34,4 % af forsøgspersonerne kardiovaskulær sygdom (eksklusive hypertension) i anamnesen ved *baseline*, og 67,9 % havde hypertension. Kardiovaskulære tilfælde blev bedømt af en uafhængig bedømmelseskomité. Det primære endepunkt var tidspunktet til første forekomst af et af følgende: kardiovaskulær død, slagtilfælde, myokardieinfarkt (MI) eller indlæggelse som følge af ustabil angina pectoris. Primære episoder indtraf med en procentdel på 1,62 % pr. patientår hos forsøgspersoner behandlet med dapagliflozin, og med 2,06 % hos forsøgspersoner behandlet med komparator pr. patientår. Relativ risiko for sammenligning af dapagliflozin med komparator var 0,79 (95 % konfidensinterval [CI]: 0,58, 1,07), hvilket indikerer, at i nærværende analyse er behandling med dapagliflozin ikke forbundet med en øget kardiovaskulær risiko for patienter med type 2-diabetes. For kardiovaskulær død, MI og slagtilfælde blev der observeret en relativ risiko på 0,77 (95 % CI: 0,54, 1,10).

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

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

### Metformin

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

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

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

### Pædiatrisk population

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

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

### Interaktion med fødevarer

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

### Pædiatrisk population

Farmakokinetikken i den pædiatriske population er ikke undersøgt.

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

### Dapagliflozin

#### Absorption

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

#### Fordeling

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

#### Biotransformation

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

### Elimination

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

### Linearitet/non-linearitet

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

### Særlige populationer

#### Nedsat nyrefunktion

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

#### Nedsat leverfunktion

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

#### Ældre patienter ( $\geq 65$ år)

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

### Køn

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

### Race

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

### Legemsvægt

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

### Pædiatrisk population

Farmakokinetikken i den pædiatriske population er ikke blevet undersøgt.

### Metformin

#### Absorption

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

Efter oral administration er metforminabsorptionen mættet og ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken for metforminabsorption er ikke-lineær. Med de almindelige metformindoser og doseringsmåder nås steady-state-plasmakoncentrationer inden for 24-48 timer, og de er i reglen mindre end 1 µg/ml. I kontrollerede kliniske forsøg oversteg de maksimale metformin-plasmaniveauer ( $C_{\max}$ ) ikke 4 µg/ml, selv ved maksimumdoser.

#### Fordeling

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

#### Biotransformation

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

#### Elimination

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

#### Særlige populationer

##### Nyreinsufficiens

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

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

#### Samtidig administration af dapagliflozin og metformin

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

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

#### Dapagliflozin

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

#### Reproduktions- og udviklingstoksicitet

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

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

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

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

#### Metformin

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Tabletterne:

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

#### Filmovertræk:

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

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**



Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PCTFE/Alu-blister.

Pakningsstørrelser:

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

60 x 1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkeltdosisblistere.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

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

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

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

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

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

EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 tablet (enkeltdosis)

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

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

16. januar 2014

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

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

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

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xigduo 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter (tablet).

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

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

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

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

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

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

### Særlige populationer

#### *Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let nedsat nyrefunktion. Dette lægemiddel må ikke anvendes til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (patienter med kreatininclearance [CrCl] < 60 ml/min eller estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (se pkt. 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

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

#### *Ældre patienter (≥ 65 år)*

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

#### *Pædiatrisk population*

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

### Administration

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

## **4.3 Kontraindikationer**

Xigduo er kontraindiceret til patienter med:

- overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- diabetisk ketoacidose, diabetisk prækoma;
- moderat og svær nyreinsufficiens (kreatininclearance < 60 ml/min; eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2);
- akutte tilstande med potentiale til at ændre nyrefunktionen såsom:
  - dehydrering,
  - svær infektion,
  - shock;
- akut eller kronisk sygdom som kan forårsage vævshypoksi såsom:
  - hjerte- eller respirationssvigt,
  - nyligt overstået myokardieinfarkt,
  - shock;
- nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2);
- akut alkoholintoksikation, alkoholisme (se pkt. 4.5).

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

### Generelt

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

### Laktatacidose

Laktatacidose er en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation (høj mortalitet, hvis der ikke iværksættes omgående behandling), som kan forekomme som følge af ophobning af metformin, en bestanddel af dette lægemiddel. Rapporterede tilfælde af laktatacidose hos patienter i behandling med metformin er primært forekommet hos diabetespatienter med signifikant nyresvigt. Incidensen af laktatacidose kan og bør reduceres ved også at vurdere andre associerede risikofaktorer såsom dårligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste, stort alkoholindtag, leverinsufficiens og alle tilstande forbundet med hypoksi.

### *Diagnose*

Risikoen for laktatacidose skal overvejes i tilfælde af ikke-specifikke tegn, såsom muskelkramper ved fordøjelsesproblemer, mavesmerter og svær asteni.

Laktatacidose karakteriseres ved acidotisk dyspnø, abdominalsmerter og hypotermi efterfulgt af koma. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat blod-pH, plasma-laktatniveauer over 5 mmol/l og en øget anion-gap og laktat/pyruvat-ratio. Hvis der er mistanke om metabolisk acidose, bør behandling med lægemidlet indstilles og patienten indlægges omgående (se pkt. 4.9).

### Anvendelse til patienter med nedsat nyrefunktion

Virningen af dapagliflozin, en bestanddel af dette lægemiddel, er afhængig af nyrefunktionen, og virkningen reduceres hos patienter, som har moderat nedsat nyrefunktion, og er sandsynligvis ikke til stede hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Derudover udskilles metformin via nyrerne, og moderat til svær nyreinsufficiens øger risikoen for laktatacidose (se pkt. 4.4). Derfor må dette lægemiddel ikke anvendes til patienter med moderat til svær nedsat nyrefunktion (patienter med CrCl < 60 ml/min eller estimeret glomerular filtrationshastighed [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; se pkt. 4.3).

Det anbefales at monitorere nyrefunktionen på følgende måde:

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

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

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

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

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

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

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

### Diabetisk ketoacidose

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

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

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

Behandlingen bør afbrydes hos patienter, som hospitalindlægges på grund af større operationer eller alvorlige akutte sygdomme. I begge tilfælde kan behandlingen med dapagliflozin genoptages, når patientens tilstand er stabiliseret.

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

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

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

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

### Urinvejsinfektioner

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

### Ældre patienter (≥ 65 år)

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

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

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

Der er begrænsede erfaringer med behandling af patienter på 75 år og derover. Det anbefales ikke at indlede behandling hos denne population (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Hjertesvigt

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

#### Patienter i behandling med pioglitazon

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

#### Forhøjet hæmatokrit

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

#### Ikke undersøgte kombinationer

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

#### Laboratorieanalyser af urinprøver

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

#### Administration af iodineret kontrastmiddel

Den intravaskulære administration af iodinerede kontrastmidler ved røntgenundersøgelser kan resultere i nyresvigt. Dette kan medføre akkumulation af metformin, hvilket kan øge risikoen for laktatacidose. Derfor skal dette lægemiddel seponeres før eller på testtidspunktet og må ikke genoptages før 48 timer derefter, og kun efter nyrefunktionen er blevet revurderet og fundet normal (se pkt. 4.5).

#### Operation

Da dette lægemiddel indeholder metformin, skal behandlingen seponeres 48 timer før elektiv operation med universel, spinal eller epidural anæstesi. Behandlingen kan eventuelt genoptages tidligst 48 timer efter operation eller genoptagelse af oral næring, og kun hvis normal nyrefunktion er blevet reetableret.

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

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

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

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

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

#### Dapagliflozin

##### Farmakodynamiske interaktioner

### *Diuretika*

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

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

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

### Farmakokinetiske interaktioner

Dapagliflozins metabolisme foregår primært via glucuronidkonjugering medieret af UDP-glucuronyltransferase 1A9 (UGT1A9).

I *in vitro*-studier medførte dapagliflozin hverken hæmning af cytokrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 eller induktion af CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4. Dette lægemiddel forventes således ikke at ændre den metaboliske clearance af samtidigt administrerede lægemidler, der metaboliseres af disse enzymer.

### Virkning af andre lægemidler på dapagliflozin

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

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

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

### Virkning af dapagliflozin på andre lægemidler

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

### Andre interaktioner

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

### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### Metformin

#### Kombinationer, der frarådes

Der er øget risiko for laktacidose ved akut alkoholintoksikation (især i tilfælde af faste, fejlernæring eller nedsat leverfunktion) forårsaget af den aktive substans metformin i dette lægemiddel (se pkt. 4.4). Indtagelse af alkohol og lægemidler, der indeholder alkohol, skal undgås.

Kationiske stoffer, som elimineres via sekretion fra nyretubuli (f.eks. cimetidin) kan evt. interagere med metformin ved at konkurrere om fælles transportsystemer i nyretubuli. Et studie udført på syv normale, raske frivillige viste, at cimetidin administreret som 400 mg to gange dagligt øgede metformins systemiske eksponering (AUC) med 50 % og  $C_{\max}$  med 81 %. Tæt monitorering af glykæmisk kontrol, dosisjustering inden for den anbefalede dosering og ændringer i diabetesbehandling skal derfor overvejes ved samtidig administration af kationiske lægemidler, som elimineres via sekretion fra nyretubuli.

Den intravaskulære administration af iodinerede kontrastmidler ved røntgenundersøgelser kan medføre nyresvigt og resultere i metforminophobning og risiko for laktacidose. Derfor skal dette lægemiddel seponeres før eller på testtidspunktet og ikke genoptages før 48 timer derefter, og kun efter at nyrefunktionen er blevet revurderet og fundet normal (se pkt. 4.4).

#### Kombination der kræver forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Diuretika, især loop-diuretika, kan øge risikoen for laktacidose på grund af deres potentiale for at nedsætte nyrefunktionen.

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

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

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

### Graviditet

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

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

### Amning

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

Dette lægemiddel bør ikke anvendes under amning.

### Fertilitet

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



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

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

#### 4.8 Bivirkninger

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

##### Dapagliflozin plus metformin

##### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

##### Dapagliflozin

##### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

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

##### Oversigt over bivirkninger i tabelform

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

**Tabel 1. Bivirkninger for dapagliflozin og metformin IR (immediate release) fra kliniske studier samt fra postmarketingdata<sup>a</sup>**

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>		Vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner <sup>*,b,c</sup> Urinvejsinfektion <sup>*,b,d</sup>	Svampeinfektion <sup>**</sup>		
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Hypoglykæmi (ved samtidig anvendelse af sulfonylurinstoff eller insulin) <sup>b</sup>		Volumen-depletering <sup>b,e</sup> Tørst <sup>**</sup>	Diabetisk ketoacidose <sup>k</sup>	Laktatacidose Vitamin B <sub>12</sub> -mangel <sup>h,§</sup>
<i>Nervesystemet</i>		Smagsforstyrrelser <sup>§</sup> Svimmelhed			
<i>Mave-tarmkanalen</i>	Gastrointestinale symptomer <sup>i,§</sup>		Forstoppelse <sup>**</sup> Mundtørhed <sup>**</sup>		
<i>Lever og galdeveje</i>					Forstyrrelser i leverfunktionen <sup>§</sup> Hepatitis <sup>§</sup>
<i>Hud og subkutane væv</i>					Urticaria <sup>§</sup> Erytem <sup>§</sup> Pruritus <sup>§</sup>
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>		Rygsmerte <sup>*</sup>			
<i>Nyrer og urinveje</i>		Dysuri Polyuri <sup>*,f</sup>	Nykturi <sup>**,b</sup> Nedsat nyrefunktion <sup>**,b</sup>		
<i>Det reproduktive system og mammae</i>			Vulvovaginal pruritus <sup>**</sup> Genital pruritus <sup>**</sup>		
<i>Undersøgelser</i>		Forhøjet hæmatokrit <sup>g</sup> Nedsat renal kreatininclearance <sup>b</sup> Dyslipidæmi <sup>j</sup>	Forhøjet kreatinin i blodet <sup>**,b</sup> Øget urinstof i blodet <sup>**</sup> Vægttab <sup>**</sup>		

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Dapagliflozin plus metformin

#### Hypoglykæmi

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

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

### Dapagliflozin

#### Hypoglykæmi

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

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

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

### Volumendepletering

Bivirkninger relateret til volumendepletering (inklusive indberetninger om dehydrering, hypovolæmi eller hypotension) blev rapporteret hos 1,1 % og 0,7 % af forsøgspersoner, som fik behandling med henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. Alvorlige bivirkninger indtraf hos < 0,2 % af forsøgspersonerne jævnt fordelt mellem dapagliflozin 10 mg og placebo (se pkt. 4.4).

### Vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner

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

#### Urinvejsinfektioner

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

#### Øget kreatinin

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

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

#### Parathyroideahormon (PTH)

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

#### Maligniteter

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

#### Særlige populationer

##### Ældre patienter ( $\geq 65$ år)

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

### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

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

### Dapagliflozin

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

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

### Metformin

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

### Virkningsmekanisme

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

### Dapagliflozin

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

SGLT2 findes selektivt i nyrerne, uden at der er påvist ekspresion i over 70 andre væv inklusive lever, skeletmuskulatur, fedtvæv, bryst, blære og hjerne. SGLT2 er den vigtigste transportør, som er ansvarlig for reabsorption af glucose fra det glomerulære filtrat tilbage i kredsløbet. På trods af tilstedeværelsen af hyperglykæmi i type 2-diabetes fortsætter reabsorptionen af filtreret glucose. Dapagliflozin forbedrer både fastende og postprandiale plasmaglucoseniveauer ved at reducere glucosereabsorptionen i nyrerne, som fører til udskillelse af glucose i urinen. Denne udskillelse af glucose (glucoretisk effekt) observeres efter den første dosis, fortsætter over doseringsintervallet på 24 timer og varer ved i hele behandlingsperioden. Mængden af glucose elimineret af nyrerne via denne mekanisme afhænger af glucosekoncentrationen i blodet og af GFR. Dapagliflozin hæmmer ikke den

normale endogene glucoseproduktion som reaktion på hypoglykæmi. Dapagliflozin virker uafhængigt af insulinsekretion og insulinvirkning. Der er blevet observeret forbedring i homeostasemodelvurdering for betacellefunktion (HOMA-betacelle) i kliniske studier med dapagliflozin.

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

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

### Metformin

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

Metformin kan virke via tre mekanismer:

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

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

### Farmakodynamisk virkning

#### Dapagliflozin

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

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

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

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

### Metformin

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

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

#### Klinisk virkning og sikkerhed

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

#### Glykæmisk kontrol

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

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

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

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

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

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

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

\*p-værdi < 0,0001

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

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

I en separat analyse af forsøgspersoner på insulin plus metformin blev der observeret lignende fald i HbA1C som dem, der blev set i den totale studiepopulation hos forsøgspersoner, der blev behandlet med dapagliflozin med insulin plus metformin. I uge 24 var HbA1c-ændring fra *baseline* hos forsøgspersoner behandlet med dapagliflozin plus insulin med metformin -0,93 %.



**Tabel 3. Resultater af (LOCF<sup>a</sup>) placebokontrollerede studier op til 24 uger med dapagliflozin som tillægskombination med metformin eller metformin plus sitagliptin**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Fastende plasmagluucose*

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

#### *Postprandial glucose*

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

#### *Legemsvægt*

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

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

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

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

### Blodtryk

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

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

### Kardiovaskulær sikkerhed

Der blev udført en metaanalyse af kardiovaskulære bivirkninger i det kliniske program. I det kliniske program havde 34,4 % af forsøgspersonerne kardiovaskulær sygdom (eksklusive hypertension) i anamnesen ved *baseline*, og 67,9 % havde hypertension. Kardiovaskulære tilfælde blev bedømt af en uafhængig bedømmelseskomité. Det primære endepunkt var tidspunktet til første forekomst af et af følgende: kardiovaskulær død, slagtilfælde, myokardieinfarkt (MI) eller indlæggelse som følge af ustabil angina pectoris. Primære episoder indtraf med en procentdel på 1,62 % pr. patientår hos forsøgspersoner behandlet med dapagliflozin, og med 2,06 % hos forsøgspersoner behandlet med komparator pr. patientår. Relativ risiko for sammenligning af dapagliflozin med komparator var 0,79 (95 % konfidensinterval [CI]: 0,58, 1,07), hvilket indikerer, at i nærværende analyse er behandling med dapagliflozin ikke forbundet med en øget kardiovaskulær risiko for patienter med type 2-diabetes. For kardiovaskulær død, MI og slagtilfælde blev der observeret en relativ risiko på 0,77 (95 % CI: 0,54, 1,10).

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

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

### Metformin

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

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

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

### Pædiatrisk population

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

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

### Interaktion med fødevarer

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

### Pædiatrisk population

Farmakokinetikken i den pædiatriske population er ikke undersøgt.

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

### Dapagliflozin

#### Absorption

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

#### Fordeling

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

#### Biotransformation

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

### Elimination

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

### Linearitet/non-linearitet

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

### Særlige populationer

#### Nedsat nyrefunktion

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

#### Nedsat leverfunktion

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

#### Ældre patienter ( $\geq 65$ år)

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

### Køn

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

### Race

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

### Legemsvægt

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

### Pædiatrisk population

Farmakokinetikken i den pædiatriske population er ikke blevet undersøgt.

### Metformin

#### Absorption

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

Efter oral administration er metforminabsorptionen mættet og ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken for metforminabsorption er ikke-lineær. Med de almindelige metformindoser og doseringsmåder nås steady-state-plasmakoncentrationer inden for 24-48 timer, og de er i reglen mindre end 1 µg/ml. I kontrollerede kliniske studier oversteg de maksimale metformin-plasmaniveauer ( $C_{\max}$ ) ikke 4 µg/ml, selv ved maksimumdoser.

#### Fordeling

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

#### Biotransformation

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

#### Elimination

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

#### Særlige populationer

##### Nyreinsufficiens

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

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

#### Samtidig administration af dapagliflozin og metformin

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

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

#### Dapagliflozin

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

#### Reproduktions- og udviklingstoksicitet

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

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

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

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

#### Metformin

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Tabletterne:

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

#### Filmovertræk:

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

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**



Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PCTFE/Alu-blister.

Pakningsstørrelser:

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

60 x 1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkeltdosisblistere.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

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

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

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

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

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

EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 tablet (enkeltdosis)

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

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

16. januar 2014

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

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

## **BILAG II**

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

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

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

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Tyskland

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

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

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

Lægemidlet er receptpligtigt.

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

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

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

## **A. ETIKETTERING**

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

**ÆSKE – MED BLUE BOX**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xigduo 5 mg/850 mg fillovertrukne tabletter  
dapagliflozin/metforminhydrochlorid

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

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

14 fillovertrukne tabletter  
28 fillovertrukne tabletter  
56 fillovertrukne tabletter  
60 fillovertrukne tabletter  
60x1 fillovertrukne tabletter

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

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

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

xigduo 5 mg/850 mg

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

**YDRE ÆSKE – DEL AF MULTIPAKNING - MED BLUE BOX**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xigduo 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter  
dapagliflozin/metforminhydrochlorid

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

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

Multipakning: 196 (2 pakninger a 98) filmovertrukne tabletter

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

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

AstraZeneca AB



SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/900/006

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

xigduo 5 mg/850 mg

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

**INDRE ÆSKE – DEL AF EN MULTIPAKNING – UDEN BLUE BOX**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xigduo 5 mg/850 mg fillovertrukne tabletter  
dapagliflozin/metforminhydrochlorid

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

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

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

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

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/900/006

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

xigduo 5 mg/850 mg

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

**ÆSKE – MED BLUE BOX**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xigduo 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter  
dapagliflozin/metforminhydrochlorid

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

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

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

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

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

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

xigduo 5 mg/1000 mg

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

**YDRE ÆSKE – DEL AF MULTIPAKNING - MED BLUE BOX**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xigduo 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter  
dapagliflozin/metforminhydrochlorid

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

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

Multipakning: 196 (2 pakninger a 98) filmovertrukne tabletter

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

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/900/012

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

xigduo 5 mg/1000 mg

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

**INDRE ÆSKE – DEL AF EN MULTIPAKNING – UDEN BLUE BOX**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xigduo 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter  
dapagliflozin/metforminhydrochlorid

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

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

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

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

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

AstraZeneca AB



SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/900/012

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

xigduo 5 mg/1000 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERE (PERFOREREDE)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xigduo 5 mg/850 mg tabletter  
dapagliflozin/metformin HCl

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERE (IKKE PERFOREREDE)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xigduo 5 mg/850 mg tabletter  
dapagliflozin/metformin HCl

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

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

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERE (PERFOREREDE)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xigduo 5 mg/1000 mg tabletter  
dapagliflozin/metformin HCl

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERE (IKKE PERFOREREDE)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xigduo 5 mg/1000 mg tabletter  
dapagliflozin/metformin HCl

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

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

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

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

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

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

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

### Oversigt over indlægssedlen

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

### 1. Virkning og anvendelse

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

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

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

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

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

### **Tag ikke Xigduo**

- hvis du er allergisk over for dapagliflozin, metformin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du nogensinde har haft diabetisk koma.
- hvis du lider af "diabetisk ketoacidose" – et problem, du kan få med diabetes. Symptomerne omfatter hurtigt vægttab, kvalme eller opkastning, mavesmerter, hurtig og dyb vejrtrækning, søvnighed, en sød lugt fra din ånde, en sød eller metallisk smag i munden eller en anden lugt fra urin eller sved.
- hvis du har problemer med nyrerne.
- hvis du har en alvorlig infektion.
- hvis du har mistet meget væske fra kroppen (dehydrering), f.eks. på grund af langvarig eller alvorlig diarre, eller hvis du har kastet op flere gange i træk.
- hvis du for nylig har haft et hjerteanfald eller hvis du har hjertesvigt eller alvorlige problemer med kredsløbet eller vejrtrækningsbesvær.
- hvis du har problemer med din lever.
- hvis du indtager større mængder alkohol (enten hver dag eller kun ind imellem) (se afsnittet "Brug af Xigduo sammen med alkohol").

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

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

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

- hvis du har "type 1-diabetes" – den type, som sædvanligvis starter, når man er ung, og hvor kroppen overhovedet ikke producerer insulin.
- hvis du oplever hurtigt vægttab, kvalme, opkastning, mavesmerter, udtalt tørst, hurtig og dyb vejrtrækning, forvirring, usædvanlig søvnighed eller træthed, dine ånde lugter sødligt, en sød eller metallisk smag i munden eller en forandret lugt af din urin eller sved skal du straks kontakte læge eller skadestue. Disse symptomer kan være tegn på "diabetisk ketoacidose" – en komplikation, du kan få ved diabetes på grund af forhøjet niveau af "ketonstoffer" i urinen eller blodet, som kan ses i laboratorieanalyser. Risikoen for at udvikle diabetisk ketoacidose kan være forøget ved længerevarende faste, overdreven alkoholindtagelse, dehydrering, pludselig nedsættelse af insulindosis eller øget behov for insulin på grund af større operationer eller alvorlig sygdom.
- hvis du oplever "laktacidose": metformin, som er et af de aktive indholdsstoffer i dette lægemiddel, kan forårsage en sjælden, men alvorlig bivirkning, som kaldes laktacidose (en ophobning af mælkesyre i blodet), som kan medføre død. Symptomerne omfatter kvalme eller opkastning, mavesmerter, muskelkramper, udtalt træthed eller vejrtrækningsbesvær. Laktacidose er en medicinsk krisesituation, som skal behandles på hospitalet. Hvis dette sker for dig, kan du have behov for akut medicinsk behandling, da laktacidose kan medføre koma. Du skal omgående stoppe med at tage dette lægemiddel og straks kontakte en læge eller nærmeste hospital (se punkt 4). Tag lægemiddelpakningen med dig.
- hvis du har problemer med nyrerne. Lægen vil undersøge din nyrefunktion.
- hvis du har meget høje niveauer af glukose (sukker) i blodet, som kan gøre dig dehydreret (få dig til at tabe for meget kropsvæske). Mulige tegn på dehydrering er anført øverst i punkt 4. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis du får et af disse symptomer.
- hvis du tager medicin, der skal sænke dit blodtryk (antihypertensiva) og har en sygehistorie med for lavt blodtryk (hypotension). Herom yderligere oplysninger under "Brug af anden medicin sammen med Xigduo".
- hvis du har en sygehistorie med alvorlig hjertesygdom, eller hvis du har haft et slagtilfælde.
- hvis du har eller senere får kvalme, opkastning eller feber, eller hvis du ikke er i stand til at spise eller drikke. I så fald kan du komme i væskeunderskud (blive dehydreret). For at forebygge dehydrering vil din læge måske bede dig om at stoppe med dette lægemiddel, indtil du får det bedre.



- hvis du ofte får urinvejsinfektioner. Denne medicin kan give dig urinvejsinfektioner, og lægen vil måske overvåge dig mere intenst. Lægen kan overveje kortvarigt at ændre din behandling, hvis du udvikler en alvorlig infektion.
- hvis du er 75 år eller derover, bør du ikke begynde at tage dette lægemiddel. Det skyldes, at du kan være mere tilbøjelig til at få nogle bivirkninger.
- hvis du tager et andet lægemiddel mod diabetes, der indeholder pioglitazon, bør du ikke begynde at tage dette lægemiddel.
- hvis du har fået taget blodprøver, som viste et forhøjet antal røde blodlegemer i dit blod.
- hvis du skal have foretaget en operation under bedøvelse. Du skal stoppe med at tage Xigduo mindst 48 timer inden en planlagt operation med helbedøvelse og må ikke starte igen før mindst 48 timer efter. Følg lægens instruktioner, inden du stopper og starter på din medicin igen.
- hvis du skal have en indsprøjtning med et lægemiddel, der kaldes et kontrastmiddel, som indeholder jod, for eksempel før du skal have taget et røntgenbillede eller skal scannes. Du skal fortælle det til lægen og stoppe med at tage dette lægemiddel i et stykke tid og mindst 2 dage derefter, afhængig af hvordan dine nyrer fungerer. Sørg for at spørge din læge til råds om, hvornår du kan starte din behandling igen.

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

### **Nyrefunktionen**

Dine nyrer skal kontrolleres, før du begynder at tage dette lægemiddel og mindst én gang hvert år, mens du tager det.

### **Glukose i urinen**

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

### **Børn og unge**

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

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

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

Fortæl det især til lægen:

- hvis du tager vanddrivende medicin (diuretika). Din læge kan bede dig om at stoppe med dette lægemiddel. Mulige tegn på overdrevent væsketab fra kroppen er anført øverst i punkt 4, "Bivirkninger".
- hvis du tager anden medicin, som sænker sukkerindholdet i blodet, såsom insulin eller et "sulfonylurinstof". Din læge kan ønske at nedsætte dosen af disse andre lægemidler for at undgå, at du får et for lavt blodsukkerniveau (hypoglykæmi).
- hvis du tager cimetidin, der er en medicin mod maveproblemer.
- hvis du tager bronchodilatorer (beta-2 agonister), der bruges til behandling af astma.
- hvis du bruger kortikosteroider, der bruges til behandling af betændelseslignende reaktioner i forbindelse med sygdomme som astma og leddegigt.

### **Brug af Xigduo sammen med alkohol**

Undgå alkohol, også medicin der indeholder alkohol, mens du tager dette lægemiddel, da alkohol kan øge risikoen for laktatacidose (se punkt 4 Bivirkninger).

### **Graviditet og amning**

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

gravid.

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

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

### **3. Sådan skal du tage Xigduo**

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

#### **Så meget skal du tage**

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

#### **Sådan indtager du medicinen**

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

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

#### **Diæt og motion**

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

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

Hvis du har taget flere Xigduo-tabletter end du skulle, kan du få laktatacidose. Symptomerne på laktatacidose omfatter kvalme eller opkastning, mavesmerter, muskelkramper, udtalt træthed eller vejrtrækningsbesvær. Hvis det sker for dig, kan du have behov for akut medicinsk behandling, da laktatacidose kan medføre koma. Du skal omgående stoppe med at tage dette lægemiddel og straks kontakte en læge eller nærmeste hospital (se punkt 4). Tag lægemiddelpakningen med dig.

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

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

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

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

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

#### 4. Bivirkninger

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

##### **Stop med at tage Xigduo og kontakt straks en læge, hvis du bemærker nogen af følgende alvorlige eller potentielt alvorlige bivirkninger:**

- **Laktatacidose.** Metformin, et af de aktive stoffer i dette lægemiddel, kan forårsage en meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer), men alvorlig bivirkning, der hedder "laktatacidose". Dette er en ophobning af mælkesyre i blodet, som kan medføre dødsfald. Laktatacidose er en medicinsk krisesituation der skal behandles på hospitalet. Det påvirker især patienter, hvis nyrer ikke fungerer ordentligt.

Tegnene på "laktatacidose" er:

- voldsom kvalme eller opkastning
- opkastning eller mavepine
- muskelkramper
- udtalt træthed
- vejrtrækningsbesvær.

Hvis det sker for dig, kan du have behov for akut medicinsk behandling, da laktatacidose kan medføre koma. Du skal omgående stoppe med at tage dette lægemiddel og straks kontakte en læge eller nærmeste hospital. Tag lægemiddelpakningen med dig.

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

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

Følgende er tegn på dehydrering:

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

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

Følgende er tegn på en alvorlig urinvejsinfektion:

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

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

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

- diabetisk ketoacidose, ses sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

Nedenstående symptomer er tegnene på diabetisk ketoacidose (se også punkt 2 Advarsler og forsigtighedsregler):

forhøjet niveau af "ketonstoffer" i urinen eller blodet

- hurtigt vægttab
- kvalme eller opkastning
- mavesmerter
- udtalt tørst
- hurtig og dyb vejrtrækning
- forvirring
- usædvanlig søvnighed eller træthed

- dine ånde lugter sødligt, en sød eller metallisk smag i munden eller en forandret lugt af din urin eller sved.

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

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

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

Følgende er tegn på lavt blodsukker:

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

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

### **Andre bivirkninger omfatter:**

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

- kvalme, opkastning
- diarré eller mavepine
- appetitløshed

#### **Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)**

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

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

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

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

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

### **Indberetning af bivirkninger**

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

## 5. Opbevaring

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

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Xigduo indeholder

- Aktive stoffer: dapagliflozin og metforminhydrochlorid (metformin HCl). Hver Xigduo 5 mg/850 mg filmovertrukket tablet (tablet) indeholder dapagliflozinpropandiolmonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid. Hver Xigduo 5 mg/1000 mg filmovertrukket tablet (tablet) indeholder dapagliflozinpropandiolmonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin og 1000 mg metforminhydrochlorid.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - tabletkerne: hydroxypropylcellulose (E463), mikrokrystallinsk cellulose (E460(i)), magnesiumstearat (E470b), natriumstivelsesglycolat.
  - filmovertræk: polyvinylalkohol (E1203), macrogol 3350 (E1520(iii)), talcum (E553b), titandioxid (E171), jernoxider (E172).

### Udseende og pakningsstørrelser

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### Fremstiller

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Tyskland

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

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

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

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

**Polska**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

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

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

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