

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Xigduo 5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

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

Xigduo 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

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

Hjelpestoff med kjent effekt

Xigduo inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som “natriumfritt”.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Xigduo 5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

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

Xigduo 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Xigduo er indisert til voksne for behandling av diabetes mellitus type 2, som et supplement til diett og fysisk aktivitet

- hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med den maksimalt tolererte dosen av metformin alene
- i kombinasjon med andre legemidler til behandling av diabetes hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med metformin og disse legemidlene.
- hos pasienter som allerede blir behandlet med kombinasjonen av dapagliflozin og metformin som separate tabletter.

For resultater fra studier med henblikk på kombinasjonsbehandlinger, effekter på glykemisk kontroll og kardiovaskulære hendelser samt undersøkte populasjoner, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne med normal nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet [GFR] $\geq$ 90 ml/min)

Anbefalt dose er én tablett to ganger daglig. Hver tablett inneholder en fast dose med dapagliflozin og metformin (se pkt. 2).

For pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert på monoterapi med metformin eller metformin i kombinasjon med andre legemidler til behandling av diabetes

Pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med metformin alene eller i kombinasjon med andre legemidler til behandling av diabetes, bør få en total daglig dose med Xigduo tilsvarende 10 mg dapagliflozin, pluss den totale daglige dosen med metformin eller nærmeste terapeutisk passende dose som allerede er benyttet. Når Xigduo brukes i kombinasjon med insulin eller et insulinstimulerende middel som sulfonylurea, kan en lavere dose insulin eller sulfonylurea vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.5 og 4.8).

For pasienter som bytter fra separate tabletter med dapagliflozin og metformin

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

Maksimal døgndose av metformin bør helst deles opp i 2-3 daglige doser. Faktorer som kan øke risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4) bør tas i betraktning før eventuell oppstart av metforminbehandling hos pasienter med GFR < 60 ml/min.

Dersom ingen passende styrke av Xigduo er tilgjengelig, bør enkeltkomponenter brukes i stedet for fastdose-kombinasjonen.

Tabell 1 Dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

GFR ml/min	Metformin	Dapagliflozin
60-89	Maksimal døgndose er 3000 mg. Dosereduksjon kan vurderes i forbindelse med avtagende nyrefunksjon.	Maksimal døgndose er 10 mg.
45-59	Maksimal døgndose er 2000 mg. Startdosen er maksimalt halvparten av maksimal dose.	Maksimal døgndose er 10 mg.
30-44	Maksimal døgndose er 1000 mg. Startdosen er maksimalt halvparten av maksimal dose.	Maksimal døgndose er 10 mg. Den glukosesenkende effekten til dapagliflozin er redusert.
<30	Metformin er kontraindisert.	Maksimal døgndose er 10 mg. På grunn av begrenset erfaring anbefales det ikke å innlede behandling med dapagliflozin hos pasienter med GFR < 25 ml/min. Den glukosesenkende effekten av dapagliflozin er mest sannsynlig fraværende.

Nedsatt leverfunksjon

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

Eldre (≥ 65 år)

Da metformin delvis blir utskilt via nyrene, og da eldre pasienter er mer utsatt for å ha nedsatt nyrefunksjon, bør dette legemidlet brukes med forsiktighet ved økende alder. Kontroll av nyrefunksjonen er nødvendig for å bidra til å forebygge metforminassosiert laktacidose, særlig hos eldre pasienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

Xigduo er kontraindisert hos pasienter med:

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Laktacidose

Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig metabolsk komplikasjon, og forekommer oftest ved akutt forverring av nyrefunksjonen eller ved kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis. Metforminakkumulering oppstår ved akutt forverring av nyrefunksjonen, og dette øker risikoen for laktacidose.

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

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

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

Nyrefunksjon

Den glukosesenkende effekten av dapagliflozin avhenger av nyrefunksjonen og er redusert hos pasienter med GFR < 45 ml/min og er sannsynligvis fraværende hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

Metformin skilles ut gjennom nyrene, og moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon øker risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4). Nyrefunksjon bør undersøkes før oppstart med behandling og deretter regelmessig (se pkt. 4.2). Metformin er kontraindisert hos pasienter med GFR < 30 ml/min, og bør seponeres midlertidig dersom det foreligger tilstander som endrer nyrefunksjonen, se pkt. 4.3.

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

Pasienter med risiko for volumdeplesjon og/eller hypotensjon

På grunn av virkningsmekanismen øker dapagliflozin diuresen, som kan føre til en liten reduksjon av blodtrykket som observert i kliniske studier (se pkt. 5.1). Dette kan være mer uttalt hos pasienter med svært høye blodglukosekonsentrasjoner.

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

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

Diabetisk ketoacidose

Sjeldne tilfeller av diabetisk ketoacidose (DKA), inkludert livstruende og fatale tilfeller, er rapportert hos pasienter behandlet med natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2)-hemmere, inkludert dapagliflozin. I flere tilfeller var tilstanden atypisk, med kun moderat økte blodglukoseverdier, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det er ikke kjent om høyere doser av dapagliflozin gir økt sannsynlighet for DKA.

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

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

Behandling skal avbrytes hos pasienter som er innlagt på sykehus for større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige medisinske sykdommer. Overvåking av ketoner er anbefalt hos disse pasientene. Måling av ketoner i blod foretrekkes fremfor måling i urin. Behandlingen med dapagliflozin kan gjenopptas når ketonverdiene er normale og pasientens tilstand er stabilisert.

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

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

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

Sikkerhet og effekt av Xigduo hos pasienter med diabetes type 1 er ikke fastslått, og Xigduo skal ikke brukes til behandling av pasienter med diabetes type 1. I studier på diabetes mellitus type 1, ble DKA rapportert med frekvensen «vanlig».

Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren)

Tilfeller av nekrotiserende fasciitt av perineum (også kjent som Fourniers gangren) etter markedsføring, har blitt rapportert hos kvinnelige og mannlige pasienter som har brukt SGLT2-hemmere (se pkt. 4.8). Dette er en sjelden, men alvorlig og potensielt livstruende tilstand som krever umiddelbar kirurgisk intervensjon og behandling med antibiotika.

Pasienter bør rådes til å oppsøke lege dersom de opplever en kombinasjon av symptomer som smerte, ømhet, erytem, eller hevelse i genital- eller perinealområdet, med feber eller malaise. Vær oppmerksom på at enten urogenital infeksjon eller perineal abscess kan innlede nekrotiserende fasciitt. Hvis Fourniers gangren mistenkes, bør Xigduo seponeres og umiddelbar behandling (inkludert antibiotika og kirurgisk debridement) igangsettes.

Urinveisinfeksjoner

Glukoseekskresjon i urin kan være forbundet med en økt risiko for infeksjon i urinveiene. Derfor bør det vurderes midlertidig seponering av behandlingen ved behandling av pyelonefritt eller urosepsis.

Eldre (≥ 65 år)

Eldre pasienter kan ha større risiko for volumdepleksjon, og det er større sannsynlighet for at de blir behandlet med diuretika.

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

Hjertesvikt

Erfaring med dapagliflozin ved NYHA-klasse IV er begrenset.

Amputasjoner av nedre ekstremitet

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

Laboratorieevaluering av urin

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

Administrering av joderte kontrastmidler

Intravaskulær administrering av joderte kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan medføre metforminakkumulering og økt risiko for laktacidose. Metformin skal seponeres før

avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Kirurgi

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

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

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

Dapagliflozin

Farmakodynamiske interaksjoner

Diuretika

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

Insulin og insulinstimulerende legemidler

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

Farmakokinetiske interaksjoner

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

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

Effekt av andre legemidler på dapagliflozin

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

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

Etter samtidig administrasjon av dapagliflozin og mefenaminsyre (en hemmer av UGT1A9) ble det observert 55 % økning i systemisk eksponering for dapagliflozin, men ingen klinisk meningsfull effekt

på 24-timers utskillelse av glukose i urinen. Det anbefales ingen dosejustering.

Effekt av dapagliflozin på andre legemidler

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

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

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

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført med voksne.

Metformin

Samtidig bruk anbefales ikke

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

Alkohol

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

Joderte kontrastmidler

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

Kombinasjoner som krever forholdsregler for bruk

Glukokortikosteroider (gitt systemisk og lokalt), β_2 -agonister og diuretika har en hyperglykemisk egenaktivitet. Pasienten bør informeres, og det bør gjennomføres hyppigere kontroll av blodglukose, spesielt ved begynnelsen av behandlingen med slike legemidler. Dersom det er nødvendig, bør dosen glukosesenkende legemiddel justeres under behandlingen med det andre legemidlet og når det seponeres.

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

Insulin og insulinstimulerende legemidler

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

Amming

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

Dette legemidlet bør ikke brukes ved amming.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

Dapagliflozin sammen med metformin

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I en analyse av 5 placebokontrollerte studier med dapagliflozin som tillegg til metformin, var resultatene vedrørende sikkerhet omtrent som for den forhåndsspesifiserte samlede analysen av 13 placebokontrollerte studier med dapagliflozin (se "Dapagliflozin, *Oppsummering av sikkerhetsprofilen*" nedenfor). Ingen nye bivirkninger ble identifisert for gruppen på dapagliflozin pluss metformin, sammenlignet med de som ble rapportert for de individuelle komponentene. I den separate samlede analysen av dapagliflozin som tillegg til metformin, ble 623 pasienter behandlet med dapagliflozin 10 mg som tillegg til metformin, og 523 ble behandlet med placebo pluss metformin.

Dapagliflozin

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I de kliniske studiene av diabetes type 2, ble over 15 000 pasienter behandlet med dapagliflozin.

Den primære vurderingen av sikkerhet og toleranse ble utført ved en forhåndsdefinert samlet analyse av 13 kortvarige (opptil 24 uker) placebokontrollerte studier med 2360 personer behandlet med

dapagliflozin 10 mg og 2295 behandlet med placebo.

I dapagliflozinstudien på kardiovaskulære utfall (DECLARE, se pkt. 5.1) fikk 8574 pasienter 10 mg dapagliflozin, og 8569 pasienter fikk placebo, i en median eksponeringsperiode på 48 måneder. Totalt ble 30 623 pasientår eksponert for dapagliflozin.

Den hyppigst rapporterte bivirkningen på tvers av de kliniske studiene var genitale infeksjoner.

Tabell over bivirkninger

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

Tabell 2. Bivirkninger i kliniske studier av dapagliflozin og metformin med umiddelbar frisetting og data etter markedsføring^a

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>		Vulvovaginit, balanitt og relaterte genitale infeksjoner ^{*,b,c} Infeksjoner i urinveiene ^{*,b,d}	Sopp-infeksjon ^{**}		Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren) ^{b,k}
<i>Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer</i>	Hypo-glykemi (når brukt med SU eller insulin) ^b		Volum-deplesjon ^{b,e} Tørste ^{**}	Diabetisk ketoacidose ^{b,k,l}	Laktacidose Vitamin B12-mangel ^{h,§}
<i>Nevrologiske sykdommer</i>		Smaks-forstyrrelser [§] Svimmelhet			
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Gastro-intestinale symptomer ^{i,§}		Forstoppelse ^{**} Munntørhet ^{**}		
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>					Lever-funksjons-sykdom [§] Hepatitt [§]
<i>Hud- og underhuds-sykdommer</i>		Utslett ^m			Urtikaria [§] Erytem [§] Kløe [§]
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>		Ryggsmerter [*]			
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Dysuri [*] Polyuri ^{*,f}	Nokturi ^{**}		
<i>Lidelser i kjønnsorganer eller brystsykdommer</i>			Vulvovaginal kløe ^{**} Genital kløe ^{**}		
<i>Undersøkelser</i>		Økt hematokrit-verdi ^g Nedsatt renal kreatinin-clearance ved behandlings-start ^b Dyslipidemi ^j	Forhøyet kreatininnivå i blodet ved behandlings-start ^{*,b} Forhøyet ureanivå i blodet ^{**} Redusert vekt ^{**}		

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

^bSe tilsvarende underpunkt nedenfor for ytterligere informasjon.

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

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

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

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

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

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

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

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

^kSe pkt. 4.4.

^lRapportert i studien på kardiovaskulære utfall hos pasienter med diabetes type 2 (DECLARE). Frekvensen er basert på årlig rate.

^mBivirkninger ble identifisert ved overvåkning etter markedsføring. Utslett inkluderer følgende foretrukne terminologi, nevnt etter frekvens i kliniske studier: utslett, generalisert utslett, kløende utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, pustulært utslett, vesikulært utslett og erytematøst utslett. I aktive og placebokontrollerte kliniske studier (dapagliflozin, N=5936, alle kontrollgrupper, N=3403), var frekvensen av utslett tilsvarende for dapagliflozin (1,4 %) som for alle kontrollgrupper (1,4 %).

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

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Dapagliflozin pluss metformin

Hypoglykemi

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

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

Dapagliflozin

Vulvovaginitt, balanitt og relaterte genitale infeksjoner

I de 13 samlede sikkerhetsstudiene ble vulvovaginitt, balanitt og relaterte genitale infeksjoner rapportert hos 5,5 % og 0,6 % av personene som fikk henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. De fleste infeksjonene var milde til moderate og personene responderte på en innledende standardbehandling, og førte sjelden til seponering av dapagliflozinbehandling. Disse infeksjonene forekom oftere hos kvinner (8,4 % og 1,2 % for hhv. dapagliflozin og placebo) og personer med tidligere infeksjoner hadde større sannsynlighet for å få tilbakefall.

I DECLARE-studien var antall pasienter med alvorlige uheldige hendelser med genitale infeksjoner få og balanserte: 2 pasienter i hver av gruppene med dapagliflozin og placebo.

Tilfeller av fimose/ervertet fimose er rapportert med dapagliflozin samtidig med genitale infeksjoner, og i noen tilfeller var omskjæring nødvendig.

Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren)

Tilfeller av Fourniers gangren har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter som har brukt SGLT2-hemmere inkl. dapagliflozin (se pkt. 4.4).

I DECLARE-studien med 17 160 type 2 diabetes mellitus-pasienter og en median eksponeringsperiode på 48 måneder, ble totalt 6 tilfeller av Fourniers gangren rapportert, ett i gruppen behandlet med dapagliflozin og 5 i placebogruppen.

Hypoglykemi

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

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

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

I DECLARE-studien ble det ikke observert noen økt risiko for alvorlig hypoglykemi med dapagliflozinbehandling sammenlignet med placebo. Alvorlige hypoglykemiske hendelser ble rapportert hos 58 pasienter (0,7 %) som ble behandlet med dapagliflozin og 83 pasienter (1,0 %) som ble behandlet med placebo.

Volumdepleksjon

I de 13 samlede sikkerhetsstudiene ble reaksjoner som indikerte volumdepleksjon (inkludert rapportering om dehydrering, hypovolemi eller hypotensjon) rapportert hos 1,1 % og 0,7 % av personene som fikk henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. Det oppstod alvorlige reaksjoner hos < 0,2 % av personene, og disse var jevnt fordelt mellom dapagliflozin 10 mg og placebo (se pkt. 4.4).

I DECLARE-studien var antall pasienter med hendelser som indikerte volumdepleksjon balansert mellom behandlingsgruppene: 213 (2,5 %) og 207 (2,4 %) i henholdsvis gruppene med dapagliflozin og placebo. Alvorlige uheldige hendelser ble rapportert hos 81 (0,9 %) og 70 (0,8 %) i henholdsvis gruppene som fikk dapagliflozin og placebo. Hendelsene var generelt balansert mellom behandlingsgruppene på tvers av undergruppene alder, bruk av diuretika, blodtrykk og bruk av ACE-I/ARB. Hos pasienter med baseline eGFR <60 ml/min/1,73 m² var det 19 alvorlige hendelser som indikerte volumdepleksjon i gruppen som fikk dapagliflozin og 13 hendelser i gruppen som fikk placebo.

Diabetisk ketoacidose

I DECLARE-studien, som hadde en median eksponeringstid på 48 måneder, ble DKA rapportert hos 27 pasienter i gruppen som fikk dapagliflozin 10 mg og 12 pasienter i gruppen som fikk placebo. Hendelsene som oppstod var jevnt fordelt over studieperioden. Av de 27 pasientene med DKA-hendelser i gruppen med dapagliflozin, fikk 22 pasienter samtidig insulinbehandling da hendelsen oppstod. Utløsende faktorer for DKA var som forventet hos populasjonen med diabetes mellitus type 2 (se pkt. 4.4).

Urinveisinfeksjoner

I de 13 samlede sikkerhetsstudiene var urinveisinfeksjoner rapportert hyppigere for dapagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo (hhv. 4,7 % versus 3,5 %, se pkt. 4.4). De fleste infeksjonene var milde til moderate og personene responderte på en innledende standardbehandling, og de førte sjelden til seponering av dapagliflozin-behandling. Disse infeksjonene forekom oftere hos kvinner, og personer med tidligere infeksjoner hadde større sannsynlighet for å få en tilbakevendende infeksjon.

I DECLARE-studien var alvorlige uheldige hendelser med urinveisinfeksjoner mindre hyppig hos gruppen med dapagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo, henholdsvis 79 hendelser (0,9 %) versus 109 hendelser (1,3 %).

Økt kreatinin

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

Videre evaluering av pasienter som hadde nyrerelaterte bivirkninger viste at de fleste hadde endringer i serumkreatinin på ≤ 44 mikromol/l ($\leq 0,5$ mg/dl) fra baseline. Økning i kreatinin var generelt forbigående ved kontinuerlig behandling eller reversibel etter seponering av behandling.

I DECLARE-studien, inkludert eldre pasienter og pasienter med nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), ble eGFR redusert over tid i begge behandlingsgruppene. Etter 1 år var gjennomsnittlig eGFR noe lavere, og etter 4 år var gjennomsnittlig eGFR noe høyere i gruppen som fikk dapagliflozin sammenlignet med gruppen som fikk placebo.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

Dapagliflozin

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

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

Metformin

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Dapagliflozin

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

Hemming av SGLT2 av dapagliflozin reduserer reabsorpsjon av glukose fra glomerulærfiltratet i proksimale renale tubuli med en samtidig reduksjon i reabsorpsjon av natrium, som fører til utskillelse av glukose i urinen og osmotisk diurese. Dapagliflozin øker derfor tilførselen av natrium til distale tubuli, som øker tubuloglomerulær feedback og senker intraglomerulært trykk. Kombinert med osmotisk diurese fører dette til en reduksjon i volumoverbelastning, redusert blodtrykk og lavere preload og afterload, som kan ha gunstig effekt på remodellering av hjertet og på å ivareta nyrefunksjonen. Andre effekter omfatter en økning i hematokritt og reduksjon i kroppsvekt. Nyten av dapagliflozin for hjertet og nyrer er ikke kun avhengig av den blodglukosesenkende effekten.

Dapagliflozin forbedrer både fastende og postprandiale nivåer av plasmaglukose ved å redusere nyrenes reabsorpsjon av glukose, noe som fører til utskillelse av glukose i urinen. Glukoseekskresjonen (glukuretisk effekt) kan observeres etter den første dosen, er kontinuerlig i doseringsintervallet på 24 timer og vedvarer gjennom hele behandlingen. Mengden glukose som fjernes av nyrene gjennom denne mekanismen, avhenger av konsentrasjonen av blodglukose og GFR. Dapagliflozin har derfor lav tilbøyelighet til å forårsake hypoglykemi hos personer med normal blodglukose. Dapagliflozin reduserer ikke normal endogen glukoseproduksjon som respons på hypoglykemi. Dapagliflozin virker uavhengig av insulinsekresjon og insulinvirkning. I kliniske studier med dapagliflozin er det observert forbedring i betacellefunksjonen (HOMA-betacelle) vurdert vha. homeostasemodellen.

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

Metformin

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

Metformin kan virke via tre mekanismer:

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

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

Farmakodynamiske effekter

Dapagliflozin

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

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

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

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

Metformin

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Både bedring av glykemisk kontroll og reduksjon av kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er en viktig del av behandlingen av diabetes type 2.

Samtidig administrering av dapagliflozin og metformin er undersøkt hos pasienter med type 2 diabetes som ikke er tilfredsstillende kontrollert med kosthold og trening alene, og hos pasienter som ikke er tilfredsstillende kontrollert med metformin alene eller i kombinasjon med DPP-4-hemmer (sitagliptin), sulfonylurea eller insulin. Behandling med dapagliflozin og metformin ved alle doser ga klinisk relevante og statistisk signifikante forbedringer i HbA1c og fastende plasmaglukose (FPG) sammenlignet med kontrollgruppen. Klinisk relevante glykemiske effekter ble opprettholdt i utvidede langtidsstudier i opptil 104 uker. Reduksjoner i HbA1c ble sett i alle undergrupper inkludert kjønn, alder, rase, sykdomsvarighet og baseline for kroppsmasseindeks (BMI). Ved uke 24 ble det i tillegg sett en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring i gjennomsnittlig endring i kroppsvekt fra baseline med kombinasjonsbehandling med dapagliflozin og metformin sammenlignet med kontroll. Reduksjon i kroppsvekt vedvarte i utvidede langtidsstudier på opptil 208 uker. Behandling med dapagliflozin to ganger daglig i tillegg til metformin viste seg også å være effektivt og sikkert hos pasienter med type 2 diabetes. I tillegg ble det utført to 12-ukers, placebokontrollerte studier hos pasienter med type 2 diabetes og hypertensjon som ikke var tilstrekkelig kontrollert.

I DECLARE-studien reduserte dapagliflozin, som supplement til standardbehandling, kardiovaskulære og renale hendelser hos pasienter med diabetes type 2.

Glykemisk kontroll

Kombinert tilleggsbehandling

I en 52 ukers non-inferiority-studie med aktiv kontroll (med en forlengelsesperiode på 52 og 104 uker) ble dapagliflozin 10 mg som tilleggsbehandling til metformin vurdert og sammenlignet med et sulfonylurea (glipizid) som tilleggsbehandling til metformin hos personer med utilstrekkelig

glykemisk kontroll (HbA1c > 6,5 % og ≤ 10 %). Resultatene viste en tilsvarende gjennomsnitts-reduksjon i HbA1c fra baseline ved uke 52 sammenlignet med glipizid, og demonstrerte dermed non-inferiority (tabell 3). Ved uke 104 var den justerte gjennomsnittlige endringen i HbA1c på henholdsvis -0,32 % fra baseline for dapagliflozin og -0,14 % for glipizid. Ved uke 208 var den justerte gjennomsnittlige endringen i HbA1c på -0,10 % fra baseline for dapagliflozin og 0,20 % for glipizid. Ved uke 52, 104 og 208 opplevde en signifikant lavere andel av personene i gruppen som ble behandlet med dapagliflozin (henholdsvis 3,5 %, 4,3 % og 5,0 %) minst ett tilfelle av hypoglykemi sammenlignet med gruppen som ble behandlet med glipizid (henholdsvis 40,8 %, 47,0 % og 50,0 %). Andelen av gjenværende personer i studien ved uke 104 og uke 208 var 56,2 % og 39,7 % for gruppen som ble behandlet med dapagliflozin og 50,0 % og 34,6 % for gruppen som ble behandlet med glipizid.

Tabell 3. Resultater ved uke 52 (LOCF^a) i en aktiv kontrollert studie som sammenlignet dapagliflozin med glipizid som tillegg til metformin

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

^aLOCF: Siste observasjon videreført

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

^cMinste kvadrater gjennomsnitt justert for baselineverdien

^dNon-inferior for glipizid + metformin

*p-verdi < 0,0001

Dapagliflozin som tillegg til enten metformin, metformin i kombinasjon med sitagliptin, sulfonyleurea eller insulin (med eller uten orale glukosesenkende legemidler i tillegg, inkludert metformin) førte til statistisk signifikante reduksjoner i HbA1c ved 24 uker sammenlignet med personer som fikk placebo (p < 0,0001, tabell 4, 5 og 6). Dapagliflozin 5 mg to ganger daglig førte til statistisk signifikant reduksjon i HbA1c ved 16 uker sammenlignet med personer som fikk placebo (p < 0,0001, tabell 4).

Reduksjonene i HbA1c som ble observert ved uke 24 vedvarte i studiene av tilleggskombinasjoner. HbA1c-reduksjonene vedvarte ut uke 102 i studien av tillegg til metformin (-0,78 % og 0,02 % justert gjennomsnittsendring fra baseline for henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo). I studie med metformin i tillegg til sitagliptin, var justert gjennomsnittsendring fra baseline på -0,44 % og 0,15 % ved uke 48 for henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. For insulin (med eller uten orale glukosereduserende legemidler inkludert metformin) var den justerte gjennomsnittlige endringen i HbA1c fra baseline på -0,71 % og -0,06 % ved uke 104 for henholdsvis dapagliflozin 10 mg og placebo. Ved uke 48 og 104 var insulindosen fortsatt stabil sammenlignet med baseline hos personene som ble behandlet med dapagliflozin 10 mg med en gjennomsnittlig dose på 76 IE/dag. I placebogruppen var det en gjennomsnittlig økning på 10,5 IE/dag og 18,3 IE/dag fra baseline (gjennomsnittlig dose på 84 og 92 IE/dag) ved henholdsvis uke 48 og 104. Andelen av gjenværende personer i studien ved uke 104 var 72,4 % for gruppen som ble behandlet med dapagliflozin 10 mg og 54,8 % for placebogruppen.

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

Tabell 4. Resultater fra 24 ukers (LOCF^a) placebokontrollerte studier av dapagliflozin som tilleggskombinasjon med metformin eller metformin pluss sitagliptin

N ^c	Tilleggskombinasjon					
	Metformin ¹		Metformin ^{1, b}		Metformin ¹ + sitagliptin ²	
	Dapagliflozin 10 mg QD	Placebo QD	Dapagliflozin 5 mg BID	Placebo BID	Dapagliflozin 10 mg QD	Placebo QD
	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Baseline (gjennomsnitt)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Endringer fra baseline ^d	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Forskjell fra placebo ^d (95 % KI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,35* (-0,52, -0,18)		-0,40* (-0,58, -0,23)	
Personer (%) som oppnådde: HbA1c < 7 %						
Justert for baseline	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
Kroppsvekt (kg)						
Baseline (gjennomsnitt)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Endringer fra baseline ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Forskjell fra placebo ^d (95 % KI)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,88*** (-2,52, -1,24)		-1,87* (-2,61, -1,13)	

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

¹Metformin ≥ 1500 mg/dag

²Sitagliptin 100 mg/dag

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

^bPlacebokontrollert 16 ukers studie

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

^dMinste kvadrater gjennomsnitt justert for baselineverdien

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

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

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

Tabell 5. Resultater fra en 24-ukers placebokontrollert studie av dapagliflozin som tilleggskombinasjon til metformin og et sulfonylurea

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

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

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

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

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for baselineverdien

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

Tabell 6. Resultater ved uke 24 (LOCF^a) i en placebokontrollert studie av dapagliflozin i kombinasjon med insulin (alene eller med orale glukosesenkende legemidler, inkludert metformin)

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

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

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

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

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

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

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

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

I kombinasjon med metformin hos legemiddelnaive pasienter

Totalt 1236 legemiddelnaive pasienter med utilstrekkelig kontrollert type 2 diabetes (HbA1c ≥ 7,5 % og ≤ 12 %) deltok i to aktivt kontrollerte studier med en varighet på 24 uker for å evaluere effekt og sikkerhet av dapagliflozin (5 mg eller 10 mg) i kombinasjon med metformin hos legemiddelnaive pasienter sammenlignet med behandling med enkeltkomponentene.

Behandling med dapagliflozin 10 mg i kombinasjon med metformin (opptil 2000 mg per dag) ga signifikant forbedring i HbA1c sammenlignet med enkeltkomponentene (tabell 7), og førte til større reduksjon i FPG (sammenlignet med enkeltkomponentene) og kroppsvekt (sammenlignet med metformin).

Tabell 7: Resultater ved uke 24 (LOCF^a) i en aktivt kontrollert studie av dapagliflozin i kombinasjon med metformin hos legemiddelnåive pasienter

	Dapagliflozin 10 mg +	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
Parameter	metformin		
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Baseline (gjennomsnitt)	9,10	9,03	9,03
Endring fra baseline ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Forskjell fra dapagliflozin ^c (95 % KI)	-0,53* (-0,74, -0,32)		
Forskjell fra metformin ^c (95 % KI)	-0,54* (-0,75, -0,33)	-0,01 (-0,22, 0,20)	

^aLOCF: Siste observasjon (før akutt behandling av forsøkspersoner) videreført

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

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for baselineverdien

*p-verdi < 0,0001.

Kombinasjonsbehandling med depotformulering av eksenatid

I en dobbeltblindet, aktiv komparator-kontrollert studie på 28 uker, ble kombinasjonen av dapagliflozin og depotformulering av eksenatid (en GLP-1-reseptoragonist), sammenlignet med dapagliflozin alene og depotformulering av eksenatid alene hos individer med utilstrekkelig glykemisk kontroll med kun metformin (HbA1c ≥ 8 % og ≤ 12 %). Alle behandlingsgrupper hadde en reduksjon i HbA1c sammenlignet med baseline. Gruppen som fikk kombinasjonsbehandling med 10 mg dapagliflozin og depotformulering av eksenatid viste overlegne reduksjoner i HbA1c fra baseline, sammenlignet med dapagliflozin alene og depotformulering av eksenatid alene (tabell 8).

Tabell 8. Resultater fra en 28-ukers studie på dapagliflozin og depotformulering av eksenatid versus dapagliflozin alene og depotformulering av eksenatid alene, i kombinasjon med metformin (Intent to treat-pasienter)

Parameter	10 mg dapagliflozin QD + depotformulering av 2 mg eksenatid QW	10 mg dapagliflozin QD + placebo QW	Depotformulering av 2 mg eksenatid QW + placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Baseline (gjennomsnitt)	9,29	9,25	9,26
Endring fra baseline ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Gjennomsnittsforskjellen i endring fra baseline mellom kombinasjon og enkeltvirkende stoff (95 % KI)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
Personer (%) som opnådde HbA1c < 7 %	44,7	19,1	26,9
Kroppsvekt (kg)			
Baseline (gjennomsnitt)	92,13	90,87	89,12
Endring fra baseline ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Gjennomsnittsforskjellen i endring fra baseline mellom kombinasjon og enkeltvirkende stoff (95 % KI)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

QD=én gang daglig, QW=én gang ukentlig, N=antall pasienter, KI=konfidensintervall.

^aJusterte minste kvadraters gjennomsnittsverdier (LS means) og forskjeller i behandlingsgruppene for endring fra baselineverdier ved uke 28, er utformet ved å bruke en sammensatt modell med repeterte målinger (MMRM), inkludert behandling, region, HbA1c ved baseline (< 9,0 % eller ≥ 9,0 %), uke, og interaksjoner ved behandling per uke som fastsatte faktorer og baselineverdi som en kovariant.

*p < 0,001, **p < 0,01.

Alle p-verdier er justerte p-verdier for multiple sammenligninger.

Analysene ekskluderer målinger i etterkant ved tilleggsbehandling og i etterkant ved prematur seponering av legemidlene i studien.

Fastende plasmaglukose

Behandling med dapagliflozin som tillegg til enten metformin alene (dapagliflozin 10 mg QD eller dapagliflozin 5 mg BID) eller metformin sammen med sitagliptin, sulfonylurea eller insulin, førte til statistisk signifikante reduksjoner i FPG (-1,90 til -1,20 mmol/l [-34,2 til -21,7 mg/dl]) sammenlignet med placebo (-0,58 til 0,18 mmol/l [-10,4 til 3,3 mg/dl]) ved uke 16 (5 mg BID) eller ved uke 24. Denne effekten ble observert ved uke 1 av behandlingen og ble opprettholdt i studier som ble forlenget ut uke 104.

Kombinasjonsbehandling med 10 mg dapagliflozin og depotformulering av eksenatid resulterte i signifikant større reduksjoner i FPG ved uke 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), sammenlignet med -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) for dapagliflozin alene (p < 0,001) og -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) for eksenatid alene (p < 0,001).

I en dedikert studie hos pasienter med diabetes med eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min/1,73 m², viste behandling med dapagliflozin reduksjoner i FPG ved uke 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) sammenlignet med -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) for placebo (p = 0,001).

Postprandial glukose

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

Kombinasjonsbehandling med 10 mg dapagliflozin og depotformulering av eksenatid resulterte i signifikant større reduksjoner av 2-timers postprandial glukose ved uke 28 sammenlignet med hver av stoffene alene.

Kroppsvekt

Dapagliflozin som tillegg til metformin alene eller metformin sammen med sitagliptin, sulfonylurea eller insulin (med eller uten oralt glukosesenkende legemiddel i tillegg, inkludert metformin), førte til statistisk signifikant reduksjon i kroppsvekt ved uke 24 ($p < 0,0001$, tabell 4, 5 og 6). Disse effektene vedvarte i langtidsstudiene. Ved uke 48 var differansen for dapagliflozin som tillegg til metformin pluss sitagliptin sammenlignet med placebo på -2,07 kg. Ved uke 102 var forskjellene for dapagliflozin som tillegg til metformin sammenlignet med placebo, eller som tillegg til insulin sammenlignet med placebo, på henholdsvis -2,14 og -2,88 kg.

Som tilleggsbehandling til metformin i en non-inferiority-studie med aktiv kontroll, ga dapagliflozin en statistisk signifikant reduksjon i kroppsvekt sammenlignet med glipizid på -4,65 kg ved uke 52 ($p < 0,0001$, tabell 3), som vedvarte ved uke 104 og uke 208 (henholdsvis -5,06 kg og -4,38 kg).

Kombinasjon av 10 mg dapagliflozin og depotformulering av eksenatid viste signifikant større vektreduksjoner sammenlignet med hver av stoffene alene (tabell 8).

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

Blodtrykk

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

Kombinasjonsbehandling med 10 mg dapagliflozin og depotformulering av eksenatid resulterte i en signifikant større reduksjon i systolisk blodtrykk ved uke 28 (-4,3 mmHg) sammenlignet med dapagliflozin alene (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) og depotformulering av eksenatid alene (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

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

I en dedikert studie hos pasienter med diabetes med $eGFR \geq 45$ til < 60 ml/min/1,73 m², viste behandling med dapagliflozin reduksjoner i systolisk blodtrykk i sittende posisjon ved uke 24: -4,8 mmHg sammenlignet med -1,7 mmHg for placebo ($p < 0,05$).

Pasienter med baseline HbA1c ≥ 9 %

I en forhåndsspesifisert analyse av personer med baseline HbA1c $\geq 9,0$ % resulterte behandling med dapagliflozin 10 mg som tillegg til metformin, i en statistisk signifikant reduksjon i HbA1c ved uke 24

(justert gjennomsnittlig forandring fra baseline: -1,32 % og 0,53 % for henholdsvis dapagliflozin og placebo).

Glykemisk kontroll hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon CKD 3A (eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min / $1,73 \text{ m}^2$)

Effekten av dapagliflozin ble evaluert i en dedikert studie hos pasienter med diabetes med eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ som hadde utilstrekkelig glykemisk kontroll ved standardbehandling.

Behandling med dapagliflozin resulterte i reduksjoner av HbA1c og kroppsvekt sammenlignet med placebo (tabell 9).

Tabell 9. Resultater ved uke 24 av en placebokontrollert studie med dapagliflozin hos pasienter med diabetes med eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Baseline (gjennomsnitt)	8,35	8,03
Endring fra baseline ^b	-0,37	-0,03
Forskjell fra placebo ^b	-0,34*	
(95 % KI)	(-0,53, -0,15)	
Kroppsvekt (kg)		
Baseline (gjennomsnitt)	92,51	88,30
Prosentvis endring fra baseline ^c	-3,42	-2,02
Forskjell i prosentvis endring fra placebo ^c	-1,43*	
(95 % KI)	(-2,15, -0,69)	

^a Metformin eller metforminhydroklorid var en del av standardbehandling hos henholdsvis 69,4 % og 64,0 % av pasientene for gruppene med dapagliflozin og placebo.

^b Minste kvadraters gjennomsnitt justert for baselineverdien.

^c Utledet fra minste kvadraters gjennomsnitt justert for baselineverdien.

* $p < 0,001$

Kardiovaskulære og renale utfall

Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) var en internasjonal, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie som ble utført for å fastslå effekten av dapagliflozin på kardiovaskulære utfall sammenlignet med placebo, når det ble lagt til eksisterende bakgrunnsbehandling. Alle pasientene hadde diabetes mellitus type 2 og enten minst to ytterligere kardiovaskulære risikofaktorer (aldersgruppe ≥ 55 år hos menn, eller ≥ 60 år hos kvinner, og én eller flere av dyslipidemi, hypertensjon eller nåværende tobakksbruk) eller påvist kardiovaskulær sykdom.

Av 17 160 randomiserte pasienter var det 6974 (40,6 %) som hadde påvist kardiovaskulær sykdom og 10 186 (59,4 %) som ikke hadde påvist kardiovaskulær sykdom. 8582 pasienter ble randomisert til å få dapagliflozin 10 mg og 8578 pasienter ble randomisert til å få placebo. Disse pasientene ble fulgt opp i median 4,2 år.

Gjennomsnittlig alder i studiepopulasjonen var 63,9 år hvor 37,4 % var kvinner. Totalt hadde 22,4 % hatt diabetes i ≤ 5 år. Gjennomsnittlig varighet av diabetes var 11,9 år. Gjennomsnittlig HbA1c var 8,3 % og gjennomsnittlig BMI var $32,1 \text{ kg/m}^2$.

10,0 % av pasientene hadde hatt tidligere hjertesvikt ved baseline. Gjennomsnittlig eGFR var $85,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, 7,4 % av pasientene hadde eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ og 30,3 % av pasientene hadde mikro- eller makroalbuminuri (forholdet mellom urinalbumin og kreatinin [UACR] var henholdsvis ≥ 30 til $\leq 300 \text{ mg/g}$ eller $> 300 \text{ mg/g}$).

De fleste pasientene (98 %) brukte én eller flere diabeteslegemidler ved baseline, inkludert metformin (82%), insulin (41%), og sulfonylurea (43%).

De primære endepunktene var tid til første hendelse for komponentene bestående av kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller iskemisk slag (MACE) og tid til første hendelse for sykehusinnleggelse på

grunn av hjertesvikt eller kardiovaskulær død. De sekundære endepunktene var et renalt komposittendepunkt og mortalitet uavhengig av årsak.

Alvorlige kardiovaskulære hendelser

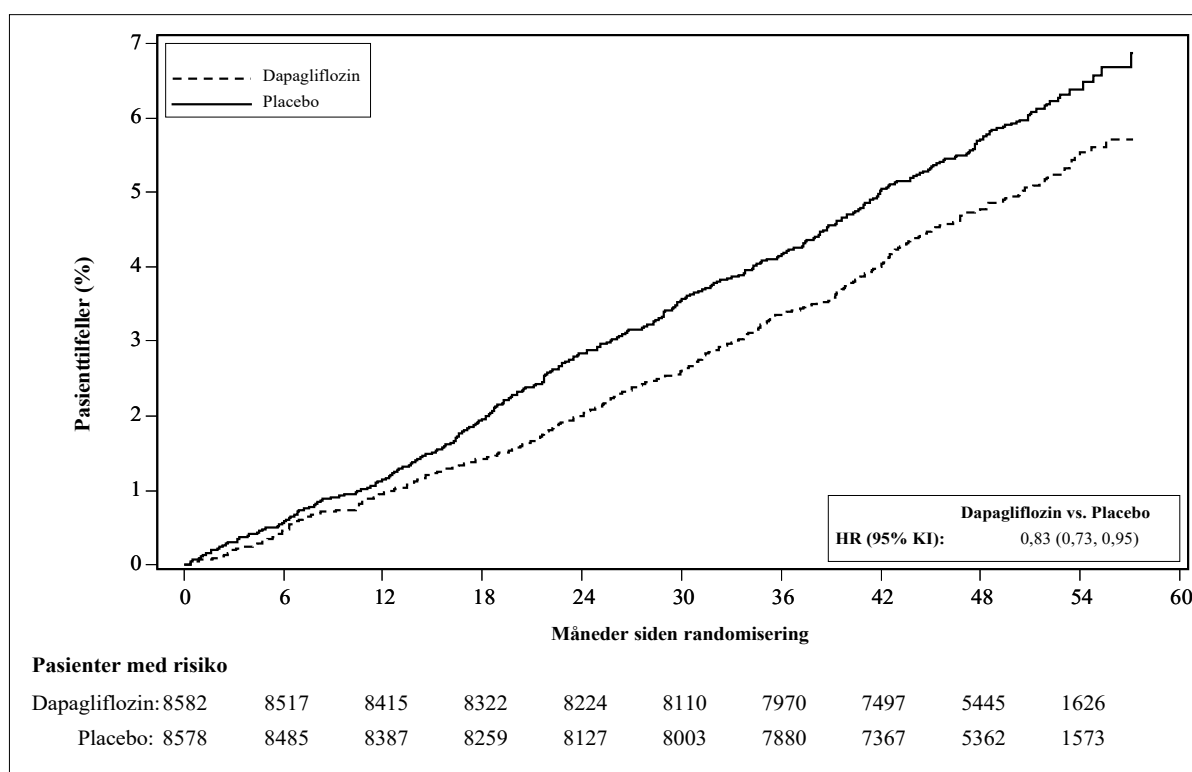
Dapagliflozin 10 mg demonstrerte non-inferiority versus placebo for komponentene bestående av kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller iskemisk slag (ensidig $p < 0,001$).

Hjertesvikt eller kardiovaskulær død

Dapagliflozin 10 mg var overlegen placebo i å forhindre sammensatt sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt eller kardiovaskulær død (figur 1). Forskjellen i behandlingseffekt skyldtes sykehusinnleggelse for hjertesvikt, uten forskjell i kardiovaskulær død (figur 2).

Behandlingsnyttens av dapagliflozin sammenlignet med placebo ble observert både hos pasienter med eller uten påvist kardiovaskulær sykdom, med eller uten hjertesvikt ved baseline, og var konsistent på tvers av undergrupper, inkludert alder, kjønn, nyrefunksjon (eGFR) og geografisk område.

Figur 1 Tid til første hendelse med sykehusinnleggelse for hjertesvikt eller kardiovaskulær død

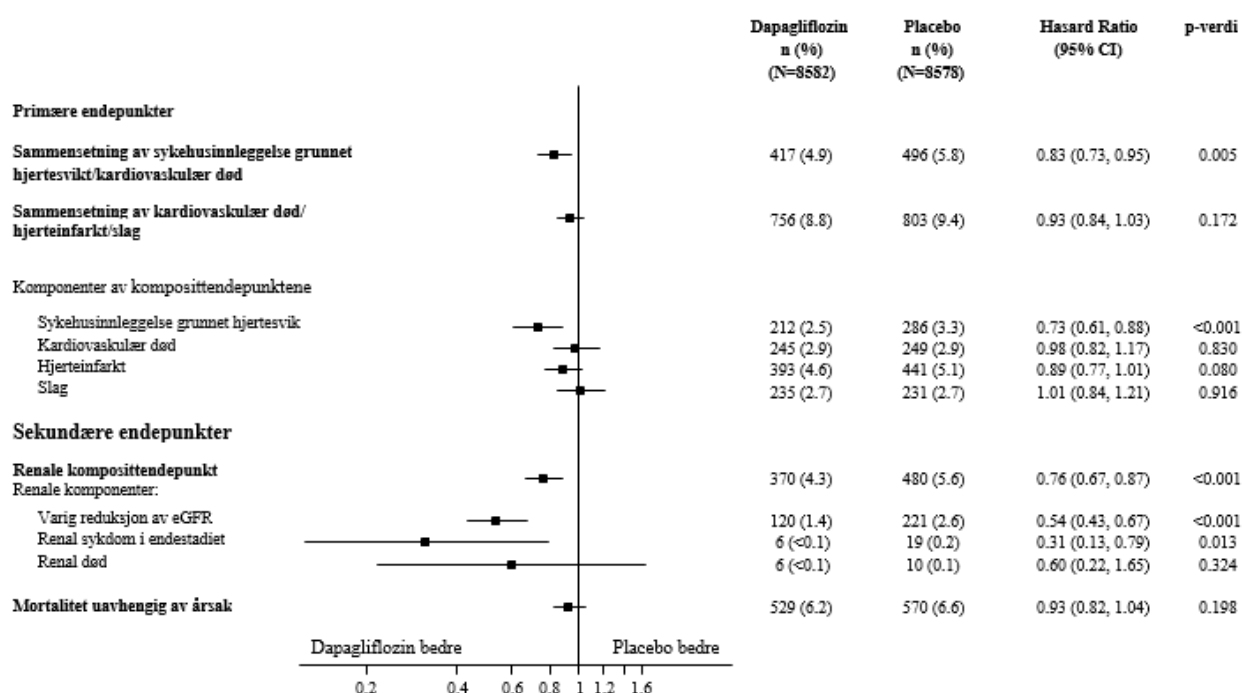


Pasienter med risiko, er antall pasienter med risiko i begynnelsen av perioden.

HR = hasardratio, KI = konfidensintervall.

Resultater for de primære og sekundære endepunktene er vist i figur 2. Dapagliflozins overlegenhet overfor placebo ble ikke vist for MACE ($p=0,172$). Det renale komposittendepunktet og mortalitet uavhengig av årsak ble derfor ikke testet som del av den bekreftende testprosedyren.

Figur 2: Behandlingseffekt for de primære komposittendepunktene og deres komponenter, og de sekundære endepunktene og deres komponenter



Renalt komposittendepunkt er definert som: vedvarende bekreftet reduksjon på $\geq 40\%$ for eGFR til < 60 ml/min/1,73 m² og/eller terminal nyresvikt (dialyse ≥ 90 dager eller nyretransplantasjon, vedvarende bekreftet eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) og/eller renal eller kardiovaskulær død.

p-verdiene er tosidige, p-verdi for de sekundære endepunktene og enkeltkomponenter er nominelle. Tid til første hendelse ble analysert i en Cox-proporsjonal hasardmodell. Antallet første hendelser for enkeltkomponentene er det faktiske tallet på første hendelser for hver komponent, og samsvarer ikke med antall hendelser for komposittendepunktet.

KI = konfidensintervall.

Nefropati

Dapagliflozin reduserte forekomsten av hendelser for komponentene som bestod av vedvarende reduksjon i eGFR, terminal nyresvikt, renal eller kardiovaskulær død. Forskjellen mellom gruppene skyldtes færre hendelser av de renale komponentene: vedvarende reduksjon i eGFR, terminal nyresvikt og renal død (figur 2).

Hasardratio for tid til nefropati (vedvarende eGFR-reduksjon, terminal nyresvikt og -død) var 0,53 (95 % KI 0,43, 0,66) for dapagliflozin versus placebo.

I tillegg reduserte dapagliflozin nytt utbrudd av vedvarende albuminuri (hasardratio 0,79 [95 % KI 0,72, 0,87]) og førte til større tilbakegang av makroalbuminuri (hasardratio 1,82 [95 % KI 1,51, 2,20]) sammenlignet med placebo.

Metformin

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

- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for alle diabetesrelaterte komplikasjoner i metformingruppen (29,8 tilfeller/1000 pasientår) versus diett alene (43,3 tilfeller/1000 pasientår), $p=0,0023$, og versus de kombinerte sulfonurea- og insulinmonoterapi-gruppene (40,1 tilfeller/1000 pasientår), $p=0,0034$;
- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for all diabetesrelatert mortalitet: metformin 7,5 tilfeller/1000 pasientår, diett alene 12,7 tilfeller/1000 pasientår, $p=0,017$;
- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for total mortalitet: metformin 13,5 tilfeller/1000 pasientår versus diett alene 20,6 tilfeller/1000 pasientår, ($p=0,11$), og versus

- de kombinerte sulfonurea- og insulinmonoterapi-gruppene 18,9 tilfeller/1000 pasientår ($p=0,021$);
- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for hjerteinfarkt: metformin 11 tilfeller/1000 pasientår, diett alene 18 tilfeller/1000 pasientår ($p=0,01$).

Pediatrisk populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

Interaksjon med mat

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

Pediatrisk populasjon

De farmakokinetiske egenskapene hos den pediatriske populasjonen er ikke undersøkt.

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

Dapagliflozin

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Den gjennomsnittlige terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) for dapagliflozin i plasma var 12,9 timer etter én oral dose av dapagliflozin 10 mg til friske personer. Gjennomsnittlig total systemisk clearance for

dapagliflozin administrert intravenøst var 207 ml/min. Dapagliflozin og relaterte metabolitter elimineres primært via urinutskillelse med mindre enn 2 % som uendret dapagliflozin. Etter administrering av 50 mg [¹⁴C]-dapagliflozin ble 96 % gjenfunnet, 75 % i urin og 21 % i fæces. I fæces ble ca. 15 % av dosen skilt ut som uendret legemiddel.

Linearitet

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Eldre (≥ 65 år)

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

Kjønn

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

Rase

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

Kroppsvekt

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

Pediatrisk populasjon

De farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskapene (glukosuri) hos barn i alderen 10-17 år med diabetes mellitus type 2 var tilsvarende de som ble observert hos voksne med diabetes mellitus type 2.

Metformin

Absorpsjon

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

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Samtidig administrasjon av dapagliflozin og metformin

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

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

Dapagliflozin

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

Reproduksjons- og utviklingstoksitet

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

Da det ble gitt dapagliflozin direkte til rotteunger fra postnatal dag 21 til postnatal dag 90 i en studie av juvenil toksisitet, ble det rapportert dilatasjon av nyrebekken og nyretubuli ved alle dosenivåer. Eksponeringen hos rotteunger ved den laveste dosen som ble testet, var ≥ 15 ganger den maksimale anbefalte dosen til mennesker. Disse funnene ble assosiert med doserelaterte økninger i nyrevekt og makroskopisk nyreforstørrelse observert ved alle doser. Dilatasjonene av nyrebekken og nyretubuli som ble observert hos unge dyr ble ikke fullstendig reversert i løpet av restitusjonsperioden på ca. 1 måned.

I en separat studie av pre- og postnatal utvikling ble rottemødre dosert fra gestasjonsdag 6 til og med postnatal dag 21, og ungene ble indirekte eksponert *in utero* og gjennom amming. (Det ble utført en satellittstudie for å evaluere dapagliflozineksponering i melk og hos unger.) Det ble observert økt forekomst eller høyere alvorlighetsgrad av nyrebekkendilatasjon hos voksent avkom av behandlede

mødre, men bare ved den høyeste dosen som ble testet (de assosierte dapagliflozineksponeringene hos mødre og unger var henholdsvis 1415 og 137 ganger de humane verdiene ved den maksimale anbefalte dosen til mennesker). Ytterligere utviklingstoksisitet var begrenset til doserelaterte reduksjoner i ungenes kroppsvekt og ble bare observert ved doser ≥ 15 mg/kg/dag (forbundet med eksponeringer hos unger som er ≥ 29 ganger de humane verdiene ved den maksimale anbefalte dosen til mennesker). Maternal toksisitet forekom bare ved den høyeste dosen som ble testet, og var begrenset til forbigående reduksjoner i kroppsvekt og matinntak ved dosering. Nivået for ingen observerte bivirkninger (NOAEL) for utviklingstoksisitet ved den laveste dosen som ble testet, forbindes med en maternell systemisk eksponering som er ca. 19 ganger den humane verdien ved den maksimale anbefalte dosen til mennesker.

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

Metformin

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

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

Filmdrasjering

Xigduo 5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

Polyvinylalkohol (E1203)
Makrogol 3350 (E1521)
Talkum (E553b)
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gult (E172)
Jernoksid, rødt (E172)

Xigduo 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

Polyvinylalkohol (E1203)
Makrogol 3350 (E1521)
Talkum (E553b)
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning av PVC/PCTFE/Alu

Pakningsstørrelser

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

60x1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endose-blistre.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Xigduo 5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

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

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

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

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

EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 tablett (endose)

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

Xigduo 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

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

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

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

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

EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 tablett (endose)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. januar 2014

Dato for siste fornyelse: 28 september 2018

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

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

Xigduo 5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
dapagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

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

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

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/13/900/001 Xigduo 5 mg/850 mg 14 tabletter
EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 tabletter
EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 tabletter
EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 60 tabletter
EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 tablett (endose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xigduo 5 mg/850 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG – DEL AV MULTIPAKNING - MED BLUE BOX****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xigduo 5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
dapagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

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

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

Multipakning: 196 (2 pakker på 98) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xigduo 5 mg/850 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**INDRE KARTONG – DEL AV MULTIPAKNING – UTEN BLUE BOX****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xigduo 5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
dapagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

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

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

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xigduo 5 mg/850 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

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

Xigduo 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
dapagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

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

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

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1000 mg 14 tabletter
EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1000 mg 28 tabletter
EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 tabletter
EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 tabletter
EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 tablett (endose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

xigduo 5 mg/1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG – DEL AV MULTIPAKNING - MED BLUE BOX****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xigduo 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
dapagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

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

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

Multipakning: 196 (2 pakker på 98) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xigduo 5 mg/1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**INDRE KARTONG – DEL AV MULTIPAKNING – UTEN BLUE BOX****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xigduo 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
dapagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

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

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

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xigduo 5 mg/1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

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

PERFORERT BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

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

IKKE-PERFORERT BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

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

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

PERFORERT BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

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

IKKE-PERFORERT BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

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

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

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

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Xigduo er og hva det brukes mot

Dette legemidlet inneholder to forskjellige virkestoffer som kalles dapagliflozin og metformin. Begge tilhører en gruppe legemidler som kalles orale antidiabetika. Dette er legemidler som tas gjennom munnen mot diabetes.

Xigduo brukes mot en type diabetes som kalles ”diabetes mellitus type 2” hos voksne pasienter (18 år og eldre) og oppstår vanligvis når du er eldre. Dersom du har diabetes type 2, produserer ikke bukspyttkjertelen nok insulin eller kroppen din er ikke i stand til å bruke insulinet den produserer på en riktig måte. Dette fører til et høyt sukkernivå (glukose) i blodet.

- Dapagliflozin virker ved å fjerne overskuddssukker fra kroppen via urinen og senker mengden sukker i blodet. Det kan også hjelpe med å forhindre hjertesykdom.
- Metformin virker hovedsakelig ved å hemme glukoseproduksjonen i leveren.

Til behandling av diabetes:

- Dette legemidlet brukes i kombinasjon med diett og trening.
- Dette legemidlet brukes hvis diabetesen din ikke kan kontrolleres med andre legemidler som brukes til å behandle diabetes.
- Legen kan be deg ta dette legemidlet alene eller sammen med andre legemidler for å behandle diabetes. Dette kan være et annet legemiddel som tas gjennom munnen, og/eller et legemiddel som gis ved injeksjon, slik som insulin eller en GLP-1-reseptoragonist (hjelper kroppen din med å øke produksjonen av insulin når blodsukkeret ditt er høyt).
- Dersom du allerede tar både dapagliflozin og metformin som separate tabletter, kan legen be deg om å bytte til dette legemidlet. For å unngå overdose, skal du ikke fortsette å ta dapagliflozin- og metformin-tabletter, hvis du tar Xigduo.

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

2. Hva du må vite før du bruker Xigduo

Bruk ikke Xigduo

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

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Risiko for laktacidose

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

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

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

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

Symptomer på laktacidose omfatter:

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

Laktacidose krever øyeblikkelig medisinsk behandling og må behandles på sykehus.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Xigduo og under behandling:

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

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

- dersom du har problemer med nyrene. Legen vil sjekke nyrefunksjonen.
- dersom du har svært høyt nivå av glukose i blodet, noe som kan gjøre deg dehydrert (du mister for mye kroppsvæske). Mulige tegn på dehydrering er listet opp i avsnitt 4. Informer legen før du begynner å ta dette legemidlet dersom du har noen av disse symptomene.
- dersom du tar blodtrykkssenkende legemidler (antihypertensiva) og tidligere har hatt lavt blodtrykk (hypotensjon). Mer informasjon finner du nedenfor under 'Andre legemidler og Xigduo'.
- dersom du ofte får infeksjoner i urinveiene. Denne medisinen kan forårsake urinveisinfeksjon og legen kan ønske å følge deg nære opp. Legen kan vurdere å midlertidig endre behandlingen din hvis du utvikler en alvorlig infeksjon.

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

Det er viktig at du sjekker føttene dine regelmessig og følger alle andre råd du får av helsepersonell om fotpleie.

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

Kontakt lege umiddelbart dersom du får en kombinasjon av symptomer på smerte, ømhet, rødhet, eller hevelse i underlivet eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen, sammen med feber eller generell sykdomsfølelse. Disse symptomene kan være et tegn på en veldig sjelden, men alvorlig eller til og med livstruende infeksjon som kalles nekrotiserende fasciitt i perineum eller Fourniers gangren som ødelegger vevet under huden og må behandles umiddelbart.

Nyrefunksjon

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

Uringlukose

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

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Xigduo

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

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

- dersom du tar legemidler som øker urinproduksjonen (diuretika).
- dersom du bruker andre legemidler som reduserer mengden sukker i blodet, slik som insulin eller et «sulfonylurea»-legemiddel. Legen vil kanskje redusere doseringen av de andre legemidlene for å hindre at du får for lavt blodsukknivå (hypoglykemi).

- dersom du tar cimetidin, et legemiddel som brukes for behandling av mageproblemer.
- dersom du bruker bronkodilatorer (beta-2 agonister) som brukes for behandling av astma.
- dersom du bruker kortikosteroider, (brukes til behandling av betennelsessykdommer som astma og artritt) som gis via munnen, som en injeksjon eller inhalasjon.
- dersom du bruker legemidler for behandling av smerter og betennelse (NSAIDs og COX-2-hemmere, som ibuprofen og celekoksib).
- dersom du bruker visse legemidler for behandling av høyt blodtrykk (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister).

Inntak av Xigduo sammen med alkohol

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

Graviditet og amming

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

Snakk med lege før du bruker dette legemidlet dersom du ønsker å amme eller ammer. Du bør ikke bruke dette legemidlet dersom du ammer. Metformin går over i morsmelk hos mennesker i små mengder. Det er ikke kjent hvorvidt dapagliflozin går over i morsmelk hos mennesker.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Xigduo inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Xigduo

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

Hvor mye du skal ta

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

Hvordan du tar dette legemidlet

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

Legen vil muligens foreskrive dette legemidlet sammen med ett eller flere legemidler for å senke mengden sukker i blodet ditt. Dette kan være legemidler som tas gjennom munnen eller som gis ved injeksjon, slik som insulin eller en GLP-1-reseptoragonist. Husk å ta det/de andre legemidlet/ene som

legen har foreskrevet. Det vil gi de beste resultatene for helsen din.

Diett og fysisk aktivitet

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

Dersom du tar for mye av Xigduo

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

Dersom du har glemt å ta Xigduo

Hvis du glemmer en dose, ta den så snart du husker det. Hvis du ikke husker det før det er tid for neste dose, hopp over den glemte dosen og gå tilbake til ditt normale doseringsregime. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Xigduo

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Slutt å ta Xigduo og oppsøk lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende alvorlige eller potensielt alvorlige bivirkninger:

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

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

- **Diabetisk ketoacidose**, sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)
Dette er tegn på diabetisk ketoacidose (se også avsnitt 2 Advarsler og forsiktighetsregler):
 - forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet
 - raskt vekttap
 - kvalme eller oppkast
 - magesmerter
 - overdreven tørste
 - rask og dyp pust
 - forvirring
 - uvanlig søvnighet eller tretthet (fatigue)
 - søtlig lukt fra pusten, søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten.

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

- **Nekrotiserende fasciitt av perineum** eller Fourniers gangren. Dette er en svært sjeldent sett alvorlig infeksjon i bløtvevet i kjønnsorganene, eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen.

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

- **Urinveisinfeksjon**, er vanlig (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).

Dette er tegn på alvorlig urinveisinfeksjon:

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

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

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

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

Dette er tegn på lavt blodsukker:

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

Legen vil fortelle deg hva du skal gjøre ved lavt blodsukkernivå, og hva du skal gjøre hvis du opplever noen av tegnene ovenfor. Hvis du har symptomer på lavt blodsukker, spis glukosetabletter, et mellommåltid med høyt sukkerinnhold eller drikk fruktjuice. Mål blodsukkeret ditt om mulig, og hvil.

Andre bivirkninger omfatter:

Svært vanlige

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

Vanlige

- underlivsinfeksjon (trøske) på penis eller i vagina (symptomer kan inkludere irritasjon, kløe, uvanlig utflod eller lukt)
- ryggsmarter
- ubehag ved urinering, større urinmengder eller hyppigere urinering enn vanlig
- endringer i kolesterol- eller fettmengden i blodet (vist i tester)
- økning av røde blodceller i blodet ditt (vist i tester)
- reduksjon i kreatininutskillelse via nyrene (vist i tester) i starten av behandlingen
- smaksforandringer
- svimmelhet
- utslett

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- tap av for mye kroppsvæske (dehydrering, tegn kan være svært tørr eller klebrig munn, for lite eller ingen urinering eller raske hjerteslag)
- tørste
- forstoppelse
- våkner om natten for å urinere
- munntørhet
- redusert vekt
- økning i kreatinin (vist i laboratorieblodprøver) i starten av behandlingen
- økning i urea (vist i laboratorieblodprøver)

Svært sjeldne

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Xigduo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisteret eller kartongen etter 'EXP'. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xigduo

- Virkestoffer er dapagliflozin og metforminhydroklorid (metformin-HCl).
Hver Xigduo 5 mg/850 mg filmdrasjerte tablett (tablett) inneholder dapagliflozinpropandiolmonohydrat tilsvarende 5 mg dapagliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.
Hver Xigduo 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tablett (tablett) inneholder dapagliflozinpropandiolmonohydrat tilsvarende 5 mg dapagliflozin og 1000 mg metforminhydroklorid.
- Andre innholdsstoffer er:
 - tablettkjerne: hydroksypropylcellulose (E463), mikrokrystallinsk cellulose (E460(i)), magnesiumstearat (E470b), natriumstivelsesglykolat (type A).
 - filmdrasjering: polyvinylalkohol (E1203), makrogol 3350 (E1521), talkum (E553b), titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172) (kun Xigduo 5 mg/850 mg).

Hvordan Xigduo ser ut og innholdet i pakningen

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i Norge.

Innehaver av marknadsföringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av marknadsföringstillatelsen for ytterligere informasjon og dette legemidlet:

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 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

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) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no