

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Dapagliflozin/Metformin Krka 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
Dapagliflozin/Metformin Krka 5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Dapagliflozin/Metformin Krka 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg dapagliflozin (som dapagliflozin-propandiol-monohydrat) och 850 mg metforminhydroklorid.

Dapagliflozin/Metformin Krka 5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter  
Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg dapagliflozin (som dapagliflozin-propandiol-monohydrat) och 1 000 mg metforminhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Dapagliflozin/Metformin Krka 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
Orange, oval, bikonvex, filmdragerad tablett, märkt med K1 på ena sidan av tabletten.  
Tablettdimensioner: 20 x 10 mm.

Dapagliflozin/Metformin Krka 5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter  
Gul, oval, bikonvex, filmdragerad tablett, märkt med K2 på ena sidan av tabletten.  
Tablettdimensioner: 22 x 11 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Dapagliflozin/Metformin Krka är avsett för vuxna för behandling av diabetes mellitus typ 2 som ett tillägg till kost och motion:

- hos patienter som inte är tillräckligt kontrollerade på sin maximalt tolererade dos av enbart metformin
- i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes hos patienter som inte är tillräckligt kontrollerade med metformin och dessa läkemedel
- hos patienter som redan behandlas med kombinationen dapagliflozin och metformin som separata tabletter.

För studieresultat vad gäller kombinationer med andra läkemedel, effekter på glykemisk kontroll och kardiovaskulära händelser, samt vilka populationer som har studerats, se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Vuxna med normal njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet [GFR]  $\geq$  90 ml/min)

Rekommenderad dos är en tablett två gånger dagligen. Varje tablett innehåller en fast dos dapagliflozin och metformin (se avsnitt 2).

*För patienter som inte är tillräckligt kontrollerade på monoterapi med metformin eller metformin i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes*

Patienter som inte är tillräckligt kontrollerade på metformin som monoterapi eller i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes bör få en total daglig dos Dapagliflozin/Metformin Krka som motsvarar dapagliflozin 10 mg, plus den totala dagliga dosen metformin eller närmaste terapeutiskt lämpliga dos, som de redan tar. När Dapagliflozin/Metformin Krka används i kombination med insulin eller en insulinsekretagog såsom sulfonureid kan en lägre dos insulin eller sulfonureid övervägas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.5 och 4.8).

*För patienter som byter från separata tabletter med dapagliflozin och metformin*

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

### Särskilda populationer

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

Den maximala dagliga dosen av metformin bör företrädesvis delas upp i 2-3 dagliga doser. Faktorer som kan öka risken för laktacidosis (se avsnitt 4.4) bör beaktas innan man överväger initiering av metforminbehandling hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Om ingen lämplig styrka av Dapagliflozin/Metformin Krka finns tillgänglig ska enskilda monokomponenter användas i stället för den fasta doskombinationen.

**Tabell 1. Dosering hos patienter med nedsatt njurfunktion**

GFR (ml/min)	Metformin	Dapagliflozin
60-89	Maximal dygnsdos är 3000 mg. Dosreduktion kan övervägas i förhållande till försämring av njurfunktionen.	Maximal dygnsdos är 10 mg.
45-59	Maximal dygnsdos är 2000 mg. Startdosen är som högst halva den maximala dosen.	Maximal dygnsdos är 10 mg.
30-44	Maximal dygnsdos är 1000 mg. Startdosen är som högst halva den maximala dosen.	Maximal dygnsdos är 10 mg. Den glukossänkande effekten hos dapagliflozin är reducerad.
< 30	Metformin är kontraindicerat.	Maximal dygnsdos är 10 mg. På grund av begränsad erfarenhet är det inte rekommenderat att initiera behandling med dapagliflozin hos patienter med GFR < 25 ml/min. Den glukossänkande effekten hos dapagliflozin saknas sannolikt.

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

#### *Äldre (≥ 65 år)*

Eftersom metformin delvis elimineras via njurarna, och eftersom sannolikheten är större för att äldre patienter har nedsatt njurfunktion, bör detta läkemedel användas med försiktighet med stigande ålder. Övervakning av njurfunktionen är nödvändig för att förhindra metforminassocierad laktatacidos, särskilt hos äldre patienter (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### *Pediatrisk population*

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

#### Administreringsätt

Dapagliflozin/Metformin Krka ska ges två gånger dagligen i samband med måltider för att minska de gastrointestinala biverkningarna som är förknippade med metformin.

### **4.3 Kontraindikationer**

Dapagliflozin/Metformin Krka är kontraindicerat till patienter med:

- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1;
- alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidos, diabetisk ketoacidosis);
- diabetisk prekoma;
- svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2);
- akuta tillstånd som kan förändra njurfunktionen, till exempel:
  - dehydrering,
  - svår infektion,
  - chock;
- akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi, till exempel:
  - hjärt- eller andningssvikt,
  - nyligen genomgången myokardinfarkt,
  - chock;
- nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2);
- akut alkoholförgiftning, alkoholism (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Laktatacidos

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

Vid dehydrering (kraftig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska behandlingen med Dapagliflozin/Metformin Krka tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

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

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

*Patienter med kända eller misstänkta mitokondriella sjukdomar*

Metformin rekommenderas inte till patienter med kända mitokondriella sjukdomar, såsom mitokondriell encefalomyopati med laktacidosis och stroke-liknande episoder (MELAS-syndrom) och maternellt nedärvd diabetes och dövhet (MIDD), på grund av risken för exacerbation av laktacidosis och neurologiska komplikationer som kan förvärra sjukdomen.

Vid tecken och symtom som tyder på MELAS-syndrom eller MIDD efter intag av metformin ska behandlingen med metformin sättas ut omedelbart och patienten utvärderas diagnostiskt utan dröjsmål.

#### Njurfunktion

Den glukossänkande effekten av dapagliflozin är beroende av njurfunktionen och är reducerad hos patienter med GFR < 45 ml/min och saknas sannolikt hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2).

Metformin utsöndras av njuren, och måttligt till gravt nedsatt njurfunktion ökar risken för laktacidosis (se avsnitt 4.4). Njurfunktionen ska bedömas innan behandling inleds och därefter regelbundet (se avsnitt 4.2). Metformin är kontraindicerat för patienter med GFR < 30 ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen (se avsnitt 4.3).

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

#### Användning till patienter med risk för volymförlust och/eller hypotoni

På grund av sin verkningsmekanism ger dapagliflozin ökad diures vilket kan leda till den måttliga sänkning av blodtrycket som har observerats i kliniska studier (se avsnitt 5.1). Den kan vara mer uttalad hos patienter med höga glukoskoncentrationer i blodet.

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

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

#### Diabetesketoacidosis

Sällsynta fall av diabetesketoacidosis (DKA), inklusive livshotande och fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2)-hämmare, inklusive dapagliflozin. Vissa fall var atypiska med endast måttligt förhöjda blodglukosvärden, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det är inte känt om DKA uppträder med större sannolikhet vid högre doser av dapagliflozin.

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

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

Behandlingen ska avbrytas för patienter som är inlagda på sjukhus för större kirurgiska ingrepp eller akuta allvarliga medicinska tillstånd. Provtagning av ketoner rekommenderas för dessa patienter. Mätning av ketonnivåer i blodet istället för urinen är att föredra. Behandlingen med dapagliflozin återupptas när ketonvärdena är normala och patientens tillstånd har stabiliserats.

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

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

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

Säkerhet och effekt för Dapagliflozin/Metformin Krka hos patienter med typ 1-diabetes har inte fastställts och Dapagliflozin/Metformin Krka bör inte användas för behandling av patienter med typ 1-diabetes. I studier på diabetes mellitus typ 1 rapporterades DKA med frekvensen vanligt förekommande.

#### Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)

Fall av nekrotiserande fasciit i perineum (s.k. Fourniers gangrän) har rapporterats efter godkännande för försäljning hos kvinnliga och manliga patienter som tagit SGLT2-hämmare (se avsnitt 4.8). Detta är en sällsynt men allvarlig och potentiellt livshotande biverkning som kräver ett kirurgiskt akutgrepp och antibiotikabehandling.

Patienter ska rådas att söka läkarhjälp om de upplever en kombination av symtom som smärta, ömhet, erytem eller svullnad i genital- eller perinealområdet, tillsammans med feber eller sjukdomskänsla. Observera att urogenital infektion eller perineal abscess kan föregå nekrotiserande fasciit. Vid misstanke om Fourniers gangrän ska Dapagliflozin/Metformin Krka sättas ut och omedelbar behandling (såsom antibiotika och kirurgisk debridering) sättas in.

#### Urinvägsinfektioner

Utsöndring av glukos i urinen kan vara associerat med en ökad risk för urinvägsinfektion. Därför ska ett tillfälligt avbrott av behandlingen övervägas vid behandling av pyelonefrit eller urosepsis.

#### Äldre (≥ 65 år)

Äldre patienter kan ha högre risk för volymförlust och det är mer sannolikt att de behandlas med diuretika.

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

#### Hjärtsvikt

Erfarenheten med dapagliflozin i New York Heart Association (NYHA) klass IV är begränsad.

#### Förhöjd hematokrit

Förhöjd hematokrit har observerats vid behandling med dapagliflozin (se avsnitt 4.8). Patienter med kraftigt förhöjda hematokritvärden ska övervakas och undersökas för underliggande hematologisk sjukdom.

#### Amputationer av nedre extremitet

En ökning av antalet fall av amputationer i de nedre extremiteterna (främst av tår) har observerats i pågående kliniska långtidsstudier med en annan SGLT2-hämmare. Det är inte känt om det utgör en

klasseffekt. Liksom för alla diabetespatienter är det viktigt att ge patienten råd om regelbunden förebyggande fotvård.

#### Laboratorieanalyser av urin

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

#### Administrering av joderade kontrastmedel

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

#### Kirurgi

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

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

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

#### Vitamin B<sub>12</sub>-minskning/-brist

Metformin kan minska serumnivåerna av vitamin B<sub>12</sub>. Risken för låga nivåer av vitamin B<sub>12</sub> ökar med ökande metformindos, behandlingstid och/eller hos patienter med riskfaktorer som är kända för att orsaka vitamin B<sub>12</sub>-brist. Vid misstanke om vitamin B<sub>12</sub>-brist (såsom anemi eller neuropati) ska serumnivåerna av vitamin B<sub>12</sub> övervakas. Periodisk vitamin B<sub>12</sub>-övervakning kan vara nödvändig hos patienter med riskfaktorer för vitamin B<sub>12</sub>-brist. Metforminbehandling ska fortsätta så länge den tolereras och inte är kontraindicerad och lämplig korrigerande behandling för vitamin B<sub>12</sub>-brist ges i enlighet med gällande kliniska riktlinjer.

#### Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

Inga interaktionsstudier har utförts för Dapagliflozin/Metformin Krka. Nedanstående uppgifter återger den tillgängliga informationen om de enskilda aktiva substanserna.

#### Dapagliflozin

##### Farmakodynamiska interaktioner

##### *Diuretika*

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

##### *Insulin och insulinsekretagoger*

Insulin och insulinsekretagoger, till exempel sulfonureider, orsakar hypoglykemi. Därför kan det krävas en lägre dos insulin eller en insulinsekretagog för att minska risken för hypoglykemi vid

användning i kombination med dapagliflozin (se avsnitt 4.2 och 4.8).

#### Farmakokinetiska interaktioner

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

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

#### Effekt av andra läkemedel på dapagliflozin

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

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

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

#### Effekt av dapagliflozin på andra läkemedel

Dapagliflozin kan öka renal utsöndring av litium och litiumnivåerna i blodet kan minska. Litiumkoncentration i serum ska övervakas oftare efter insättning av dapagliflozin. Hänvisa patienten till läkaren som förskrivit litium för övervakning av litiumkoncentration i serum.

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

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

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

#### Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

#### Metformin

##### Samtidig användning rekommenderas inte

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

### *Alkohol*

Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktatacidos, särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion pga. den aktiva substansen metformin i detta läkemedel (se avsnitt 4.4). Konsumtion av alkohol och läkemedel som innehåller alkohol bör undvikas.

### *Joderade kontrastmedel*

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

### Kombinationer som kräver försiktighet vid användning

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

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

### *Insulin och insulinsekretagoger*

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

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

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

### Amning

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

Detta läkemedel ska inte användas under amning.

### Fertilitet

Effekten av detta läkemedel eller dapagliflozin på fertiliteten hos människa har inte studerats. Hos han- och honråttor visade dapagliflozin inga effekter på fertiliteten vid någon av de doser som

testades. För metformin har djurstudier inte visat några reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

#### 4.8 Biverkningar

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

##### Dapagliflozin plus metformin

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en analys av 5 placebokontrollerade studier av dapagliflozin som tillägg till metformin, var säkerhetsresultaten likartade med resultaten från den förspecificerade poolade analysen av 13 placebokontrollerade dapagliflozin-studier (se Dapagliflozin, *Sammanfattning av säkerhetsprofilen* nedan). Inga ytterligare biverkningar identifierades för gruppen som fick dapagliflozin plus metformin jämfört med biverkningarna som rapporterats för de enskilda komponenterna. I den separata poolade analysen av dapagliflozin som tillägg till metformin, behandlades 623 försöksdeltagare med dapagliflozin 10 mg som tillägg till metformin och 523 behandlades med placebo plus metformin.

##### Dapagliflozin

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I de kliniska studierna på typ 2-diabetes har mer än 15 000 patienter behandlats med dapagliflozin.

Den primära bedömningen av säkerhet och tolerabilitet genomfördes i en förspecificerad poolad analys av 13 korttids- (upp till 24 veckor) placebokontrollerade studier med 2 360 försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin 10 mg och 2 295 försöksdeltagare som behandlades med placebo.

I den kardiovaskulära utfallsstudien med dapagliflozin (DECLARE, se avsnitt 5.1) fick 8 574 patienter dapagliflozin 10 mg och 8 569 fick placebo med en medianduration för exponering på 48 månader. Den totala exponeringen för dapagliflozin motsvarade 30 623 patientår.

De vanligaste rapporterade biverkningarna i de kliniska studierna var genitala infektioner.

##### Tabell över biverkningar

Nedanstående biverkningar har identifierats i de placebokontrollerade kliniska studierna av dapagliflozin plus metformin, kliniska studier av dapagliflozin och kliniska studier av metformin samt från rapporter efter godkännandet för försäljning. Ingen befanns vara dosrelaterad. Biverkningarna som listas nedan är indelade efter frekvens och organsystemklass. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 2. Biverkningar i kliniska studier av dapagliflozin och metformin med omedelbar frisättning samt data efter godkännandet för försäljning<sup>a</sup>**

Organsystem-klassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
<i>Infektioner och infestationer</i>		Vulvovaginit, balanit och relaterade genitala infektioner <sup>*b,c</sup>	Svamp-infektion <sup>**</sup>		Nekrotiserande fasciit i perineum

		Urinvägsinfektion <sup>*,b,d</sup>			(Fourniers gangrän) <sup>b,j</sup>
<i>Metabolism och nutrition</i>	Hypoglykemi (vid användning tillsammans med SU eller insulin) <sup>b</sup>	Vitamin B <sub>12</sub> -minskning/-brist <sup>i,§</sup>	Volymförlust <sup>b,e</sup> Törst <sup>**</sup>	Diabetes-ketoacidosis <sup>b,j,k</sup>	Laktatacidos
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Smakrubbing <sup>§</sup> Yrsel			
<i>Magtarmkanalen</i>	Gastrointestinala symtom <sup>h,§</sup>		Förstoppning <sup>**</sup> Muntorrhet <sup>**</sup>		
<i>Lever och gallvägar</i>					Leverfunktionsstörningar <sup>§</sup> Hepatit <sup>§</sup>
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Utslag <sup>l</sup>			Urtikaria <sup>§</sup> Erytem <sup>§</sup> Klåda <sup>§</sup>
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		Ryggsmärta <sup>*</sup>			
<i>Njurar och urinvägar</i>		Dysuri Polyuri <sup>*,f</sup>	Nokturi <sup>**</sup>		Tubulointerstitiell nefrit
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			Vulvovaginal klåda <sup>**</sup> Genital klåda <sup>**</sup>		
<i>Undersökningar</i>		Förhöjd hematokrit <sup>g</sup> Sänkt renal kreatininclearance under initial behandling <sup>b</sup> Dyslipidemi <sup>i</sup>	Förhöjt blodkreatinin under initial behandling <sup>*,b</sup> Förhöjd blodurea <sup>**</sup> Viktminskning <sup>**</sup>		

<sup>a</sup> I tabellen visas biverkningar som identifierats från upp till 24 veckors (korttids) data oavsett tilläggsbehandling på grund av bristande glykemisk kontroll (glycaemic rescue), utom de som markerats med § (se nedan).

<sup>b</sup> Se motsvarande underavsnitt nedan för mer information.

<sup>c</sup> Vulvovaginit, balanit och relaterade genitala infektioner innefattar t.ex. de fördefinierade rekommenderade termerna: vulvovaginal mykotisk infektion, vaginal infektion, balanit, genital svampinfektion, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginit, candida balanit, genital candidiasis, genital infektion, genital infektion hos män, penisinfektion, vulvit, bakteriell vaginit, vulvaabscess.

<sup>d</sup> Urinvägsinfektion omfattar följande rekommenderade termer, ordnade efter rapporteringsfrekvens: urinvägsinfektion, cystit, *Escherichia*-infektion i urinvägarna, urogenital infektion, pyelonefrit, trigonit, uretrit, njurinfektion och prostatit

<sup>e</sup> Volymförlust inkluderar t.ex. de fördefinierade rekommenderade termerna: dehydrering, hypovolemi, hypotoni.

<sup>f</sup> Polyuri inkluderar de rekommenderade termerna: pollakiuri, polyuri, ökad urinproduktion.

<sup>g</sup> Genomsnittliga förändringar från baslinjen för hematokrit var 2,30 % för dapagliflozin 10 mg jämfört med -0,33 % för placebo. Hematokritvärden på > 55 % rapporterades hos 1,3 % av försöksdeltagarna som behandlades med dapagliflozin 10 mg och hos 0,4 % av försöksdeltagarna som fick placebo.

<sup>h</sup> Gastrointestinala symtom som illamående, kräkningar, diarré, buksmärta och nedsatt aptit förekommer oftast när behandling inleds och upphör i de flesta fall spontant.

<sup>i</sup> Genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen för dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo var: total kolesterol 2,5 % respektive 0,0 %; HDL-kolesterol 6,0 % respektive 2,7 %; LDL-kolesterol 2,9 % respektive -1,0 %; triglycerider -2,7 % respektive -0,7 %.

<sup>j</sup> Se avsnitt 4.4

<sup>k</sup> Rapporterat i den kardiovaskulära utfallsstudien hos patienter med typ 2-diabetes (DECLARE). Frekvensen är baserad på årlig förekomst.

<sup>1</sup> Biverkningen identifierades genom övervakning efter godkännande för försäljning. Utslag inkluderar följande föredragna termer, listade i frekvensordning i kliniska studier: utslag, generaliserat utslag, pruritiskt utslag, makulärt utslag, makulopapulärt utslag, pustulärt utslag, vesikulärt utslag och erytematöst utslag. I kliniska studier med aktiva kontroller och placebokontroller (dapagliflozin, N = 5 936, Alla kontroller, N = 3 403) var frekvensen för utslag likartad med frekvenserna för dapagliflozin (1,4 %) respektive alla kontroller (1,4 %).

\* Rapporterat hos  $\geq 2$  % av försöksdeltagarna och  $\geq 1$  % fler och hos minst tre fler försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo.

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

§ Biverkning och frekvenskategorier för metformin baseras på information från produktresumén för metformin som är tillgänglig inom EU.

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### Dapagliflozin plus metformin

#### *Hypoglykemi*

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

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

#### Dapagliflozin

##### *Vulvovaginit, balanit och relaterade genitala infektioner*

I sammanlagda säkerhetsdata från de 13 studierna rapporterades vulvovaginit, balanit och relaterade genitala infektioner hos 5,5 % och 0,6 % av försöksdeltagarna som fått dapagliflozin 10 mg respektive placebo. De flesta infektioner var lindriga till måttliga, och försöksdeltagarna svarade på initial standardbehandling, och ledde sällan till att behandling med dapagliflozin avbröts. Dessa infektioner förekom oftare hos kvinnor (8,4 % och 1,2 % för dapagliflozin respektive placebo), och det var mer sannolikt att försöksdeltagare som tidigare hade haft infektion fick en återkommande infektion.

I DECLARE-studien var antalet patienter med genitala infektioner som allvarliga biverkningar få och balanserade; 2 patienter i var och en av grupperna med dapagliflozin och placebo.

Vid behandling med dapagliflozin har fall av fimos/förvärvad fimos rapporterats samtidigt med genitala infektioner, och i vissa fall krävdes omskärelse.

##### *Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)*

Fall av Fourniers gangrän har rapporterats efter godkännande för försäljning hos patienter som tagit SGLT2-hämmare, inklusive dapagliflozin (se avsnitt 4.4).

I DECLARE-studien med 17 160 patienter med diabetes mellitus typ 2 med en medianduration för exponering på 48 månader, rapporterades totalt 6 fall med Fourniers gangrän, ett i dapagliflozin-gruppen och 5 i placebo-gruppen.

#### *Hypoglykemi*

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

När det gäller studier av dapagliflozin som tillägg till metformin eller som tillägg till sitagliptin (med eller utan metformin), var frekvensen för lindriga hypoglykemiepisoder likartad ( $< 5$  %) för behandlingsgrupperna, inklusive placebo upp till 102 veckors behandling. I samtliga studier var allvarligare hypoglykemihändelser mindre vanliga och jämförbara för grupperna som behandlades

med dapagliflozin eller placebo. I en studie med insulin som tilläggsbehandling var frekvenserna för hypoglykemi högre (se avsnitt 4.5).

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

I DECLARE-studien observerades ingen förhöjd risk för allvarlig hypoglykemi med dapagliflozinbehandling jämfört med placebo. Händelser av allvarlig hypoglykemi rapporterades hos 58 (0,7 %) patienter behandlade med dapagliflozin och 83 (1,0 %) patienter behandlade med placebo.

#### *Volymförlust*

I säkerhetsdata från de 13 studierna rapporterades reaktioner som tyder på volymförlust (inklusive rapporter om dehydrering, hypovolemi eller hypotoni) hos 1,1 % och 0,7 % av försöksdeltagarna som fått dapagliflozin 10 mg respektive placebo. Allvarliga reaktioner inträffade hos < 0,2 % av försöksdeltagarna jämnt fördelade mellan dapagliflozin 10 mg och placebo (se avsnitt 4.4).

I DECLARE-studien var antalet patienter med händelser som tyder på volymförlust balanserade mellan de två behandlingsgrupperna: 213 (2,5 %) och 207 (2,4 %) i dapagliflozin- respektive placebogruppen. Allvarliga biverkningar rapporterades hos 81 (0,9 %) och 70 (0,8 %) patienter i dapagliflozin- respektive placebogruppen. Händelserna var generellt balanserade mellan behandlingsgrupperna i undergrupperna för ålder, användning av diuretikum, blodtryck och användning av ACE-I/ARB. Hos patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vid baslinjen förekom 19 händelser med allvarliga biverkningar som tyder på volymförlust i dapagliflozingruppen och 13 händelser i placebogruppen.

#### *Diabetisk ketoacidosis*

I DECLARE-studien med en medianduration för exponering på 48 månader rapporterades händelser av DKA hos 27 patienter i dapagliflozin 10 mg-gruppen och 12 patienter i placebogruppen. Händelserna inträffade jämnt fördelade över studieperioden. Av de 27 patienterna med DKA-händelser i dapagliflozingruppen behandlades 22 patienter samtidigt med insulin vid tillfället för händelsen. Utlösande faktorer för DKA var som förväntade i en diabetes mellitus typ 2-population (se avsnitt 4.4).

#### *Urinvägsinfektioner*

I säkerhetsdata från de 13 studierna rapporterades urinvägsinfektioner oftare för dapagliflozin jämfört med placebo (4,7 % respektive 3,5 %; se avsnitt 4.4). De flesta infektioner var lindriga till måttliga, och försöksdeltagarna svarade på initial standardbehandling, och ledde sällan till att behandling med dapagliflozin avbröts. Dessa infektioner förekom oftare hos kvinnor, och det var mer sannolikt att försöksdeltagare som tidigare hade haft infektion fick en återkommande infektion.

I DECLARE-studien rapporterades allvarliga händelser av urinvägsinfektion mer sällan för dapagliflozin 10 mg jämfört med placebo, 79 (0,9 %) händelser respektive 109 (1,3 %) händelser.

#### *Förhöjt kreatininvärde*

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

Fortsatt utvärdering av patienter med njurrelaterade biverkningar visade att de flesta förändringarna av serumkreatininvärdet var  $\leq 44$  mikromol/l ( $\leq 0,5$  mg/dl) jämfört med baslinjen. Kreatininökningarna var i allmänhet övergående vid fortsatt behandling eller reversibla efter utsatt behandling.

I DECLARE-studien, som inkluderade äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), minskade eGFR över tid i båda behandlingsgrupperna. Efter 1 år var genomsnittligt eGFR något lägre och efter 4 år var genomsnittligt eGFR något högre i dapagliflozingruppen jämfört med placebogruppen.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

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

#### Dapagliflozin

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

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

#### Metformin

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

#### Verkningsmekanism

Dapagliflozin/Metformin Krka kombinerar två antihyperglykemiska läkemedel med olika och kompletterande verkningsmekanismer för att förbättra glykemisk kontroll hos patienter med typ 2-diabetes: dapagliflozin, en SGLT2-hämmare, och metforminhydroklorid, som tillhör biguanidklassen.

### Dapagliflozin

Dapagliflozin är en mycket potent ( $K_i$ : 0,55 nM), selektiv och reversibel hämmare av SGLT2.

Hämning av SGLT2 med dapagliflozin minskar återabsorptionen av glukos från den glomerulära filtrationen i proximala renala tubuli med en samtidig minskning av återabsorption av natrium som leder till utsöndring av glukos via urinen och osmotisk diures. Dapagliflozin ökar därför tillförseln av natrium till distala tubuli, vilket ökar tubuloglomerulär feedback och minskar intraglomerulärt tryck. Detta i kombination med osmotisk diures leder till en minskning av volymöverbelastning, minskat blodtryck och lägre pre- och afterload, vilket kan ha fördelaktiga effekter på kardiell remodelering och diastolisk funktion och för att bibehålla njurfunktionen. De kardiella och renala fördelarna med dapagliflozin är inte enbart beroende av den blodglukossänkande effekten. Andra effekter inkluderar en ökning av hematokrit och minskning av kroppsvikt.

Dapagliflozin förbättrar plasmaglukosnivåerna både vid fasta och postprandiellt genom att minska återabsorptionen av glukos i njurarna, vilket leder till utsöndring av glukos via urinen. Denna glukosutsöndring (glukuretisk effekt) observeras efter den första dosen, fortsätter under det 24 timmar långa doseringsintervallet och bibehålls under hela behandlingstiden. Mängden glukos som avlägsnas via njuren genom den här mekanismen är beroende av blodglukoskoncentrationen och GFR. Således har dapagliflozin låg benägenhet att orsaka hypoglykemi hos personer med normalt blodglukos. Dapagliflozin minskar inte den normala endogena glukosproduktionen som respons på hypoglykemi. Dapagliflozin verkar oberoende av insulinsekretion och insulineffekt. I kliniska studier med dapagliflozin har en förbättring vid bedömning med homeostasmodellen av betacellsfunktion (HOMA-betacell) observerats.

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

### Metformin

Metformin är en biguanid med antihyperglykemiska effekter, vilken sänker både den basala och postprandiala glukosnivån i plasma. Det stimulerar inte insulins utsöndring och orsakar därför inte hypoglykemi. Metformin kan verka via tre mekanismer:

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

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

### Farmakodynamisk effekt

#### Dapagliflozin

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

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

övergående ökning av natriumutsöndring i urinen som inte var associerad med förändringar av natriumkoncentrationen i serum.

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

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

### Metformin

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

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

### Klinisk effekt och säkerhet

Både förbättring av glykemisk kontroll och reduktion av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet ingår i behandlingen av typ 2-diabetes.

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

I DECLARE-studien minskade dapagliflozin som tillägg till standardbehandling kardiovaskulära och renala händelser hos patienter med typ 2-diabetes.

### Glykemisk kontroll

#### Tilläggskombinationsbehandling

I en 52 veckor lång, aktivt kontrollerad non-inferiority-studie (med förlängningsperioder på 52 och 104 veckor) utvärderades dapagliflozin 10 mg som tilläggsbehandling till metformin jämfört med en sulfonureid (glipizid) som tilläggsbehandling till metformin hos försöksdeltagare med otillräcklig glykemisk kontroll (HbA1c > 6,5 % och ≤ 10 %). Resultaten visade en liknande genomsnittlig sänkning av HbA1c från baslinjen till vecka 52 som för glipizid, och således påvisades non-inferiority (tabell 3). Vid vecka 104 var den justerade genomsnittliga förändringen från baslinjen av HbA1c -0,32 % för dapagliflozin respektive -0,14 % för glipizid. Vid vecka 208 var den justerade genomsnittliga förändringen från baslinjen av HbA1c -0,10 % för dapagliflozin och 0,20 % för glipizid. Vid vecka 52, 104 och 208 var andelen försöksdeltagare som behandlades med dapagliflozin (3,5 %, 4,3 % respektive 5,0 %) och som fick minst en episod med hypoglykemi påtagligt lägre än motsvarande andel i gruppen som behandlades med glipizid (40,8, 47 % respektive 50,0 %). Andelen försöksdeltagare som var kvar i studien vid vecka 104 och vecka 208 var 56,2 % respektive 39,7 % för gruppen som behandlades med dapagliflozin och 50,0 % respektive 34,6 % för gruppen som behandlades med glipizid.

**Tabell 3. Resultat vid vecka 52 (LOCF<sup>a</sup>) i en aktivt kontrollerad studie där dapagliflozin jämfördes med glipizid som tillägg till metformin**

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

<sup>a</sup> LOCF: LOCF = Last Observation Carried Forward (sista observerade värde).

<sup>b</sup> Randomiserade och behandlade försöksdeltagare med mätning vid baslinjen och minst en senare mätning av effekt.

<sup>c</sup> Minsta kvadratmedelvärdet justerat för baslinjen.

<sup>d</sup> Ekvivalent med glipizid + metformin.

\* p-värde < 0,0001.

Dapagliflozin som tillägg till antingen metformin som monoterapi, metformin i kombination med sitagliptin, sulfonureid eller insulin (med eller utan ytterligare perorala glukossänkande läkemedel, inklusive metformin) resulterade i statistiskt signifikanta genomsnittliga sänkningar av HbA1c vid 24 veckor jämfört med försöksdeltagare som fick placebo (p < 0,0001; tabell 4, 5 och 6). Dapagliflozin 5 mg två gånger dagligen gav statistiskt signifikanta sänkningar av HbA1c vid 16 veckor jämfört med försöksdeltagare som fick placebo (p < 0,0001; Tabell 4).

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

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

**Tabell 4. Resultat av 24 veckors (LOCF<sup>a</sup>) placebokontrollerade studier av dapagliflozin som tilläggs kombination med metformin eller metformin plus sitagliptin**

	Tilläggs kombination					
	Metformin <sup>1</sup>		Metformin <sup>1,b</sup>		Metformin <sup>1</sup> + sitagliptin <sup>2</sup>	
	Dapagliflozin 10 mg QD	Placebo QD	Dapagliflozin 5 mg BID	Placebo BID	Dapagliflozin 10 mg QD	Placebo QD
N <sup>c</sup>	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						

Baslinje (medel)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Ändring från baslinjen <sup>d</sup>	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Skillnad mot placebo <sup>d</sup> (95% KI)	-0,54*		-0,35*		-0,40*	
	(-0,74; -0,34)		(-0,52; -0,18)		(-0,58; -0,23)	
<b>Försöksdeltagare (%) som uppnådde: HbA1c &lt; 7%</b>						
Justerat för baslinjen	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
<b>Kroppsvikt (kg)</b>						
Baslinje (medel)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Ändring från baslinjen <sup>d</sup>	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Skillnad mot placebo <sup>d</sup> (95% KI)	-1,97*		-1,88***		-1,87*	
	(-2,63; -1,31)		(-2,52; -1,24)		(-2,61; -1,13)	

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

<sup>1</sup> Metformin  $\geq$  1 500 mg/dag.

<sup>2</sup> Sitagliptin 100 mg/dag.

<sup>a</sup> LOCF: Sista observerade värde (före tilläggsbehandling (rescue) på grund av bristande glykemisk kontroll hos dessa patienter).

<sup>b</sup> Placebokontrollerad 16-veckorsstudie.

<sup>c</sup> Alla randomiserade försöksdeltagare som tagit minst en dos av läkemedlet under den korta dubbelblinda studieperioden.

<sup>d</sup> Minsta kvadratmedelvärdet justerat för baslinjen.

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

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

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

**Tabell 5. Resultat från en 24 veckors placebokontrollerad studie av dapagliflozin som tilläggsbehandling i kombination med metformin och en sulfonureid**

	Tilläggsbehandling i kombination	
	Sulfonureid + metformin <sup>1</sup>	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
<b>N<sup>a</sup></b>	108	108
<b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b>		
Baslinje (medel)	8,08	8,24
Ändring från baslinjen <sup>c</sup>	-0,86	-0,17
Skillnad mot placebo <sup>c</sup> (95 % KI)	-0,69* (-0,89; -0,49)	
<b>Försöksdeltagare (%) som uppnådde: HbA1c &lt; 7 %</b>		
Justerat för baslinjen	31,8*	11,1
<b>Kroppsvikt (kg)</b>		
Baslinje (medel)	88,57	90,07
Ändring från baslinjen <sup>c</sup>	-2,65	-0,58
Skillnad mot placebo <sup>c</sup> (95 % KI)	-2,07* (-2,79; -1,35)	

- <sup>1</sup> Metformin (med omedelbar eller förlängd frisättning)  $\geq 1$  500 mg/dag plus maximal tolererad dos, som måste vara minst halva den maximala dosen, av en sulfonureid under minst 8 veckor före inskrivning i studien.
- <sup>a</sup> Randomiserade och behandlade patienter som har minst ett baslinjevärde och ett senare värde för effekt.
- <sup>b</sup> HbA1c analyserat med LRM (Longitudinal repeated measures analysis).
- <sup>c</sup> Minsta kvadratmedelvärdet justerat för baslinjen.
- \* p-värde  $< 0,0001$  jämfört med placebo plus ett eller flera perorala glukossänkande läkemedel.

**Tabell 6. Resultat vid vecka 24 (LOCF<sup>a</sup>) i en placebokontrollerad studie av dapagliflozin i kombination med insulin (enbart eller tillsammans med perorala glukossänkande läkemedel inklusive metformin)**

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + insulin ± perorala glukossänkande läkemedel <sup>2</sup>	Placebo + insulin ± perorala glukossänkande läkemedel <sup>2</sup>
<b>N<sup>b</sup></b>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
Baslinje (medel)	8,58	8,46
Ändring från baslinjen <sup>c</sup>	-0,90	-0,30
Skillnad mot placebo <sup>c</sup> (95 % KI)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
<b>Kroppsvikt (kg)</b>		
Baslinje (medel)	94,63	94,21
Ändring från baslinjen	-1,67	0,02
Skillnad mot placebo <sup>c</sup> (95 % KI)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
<b>Genomsnittlig daglig insulindos (IE)<sup>1</sup></b>		
Baslinje (medel)	77,96	73,96
Ändring från baslinjen	-1,16	5,08
Skillnad mot placebo <sup>c</sup> (95 % KI)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Försöksdeltagare med en genomsnittlig daglig sänkning av insulindosen på minst 10 % (%)	19,7**	11,0

<sup>a</sup> LOCF: Sista observerade värde (före eller på datumet för den första upptitreringen av insulin, om nödvändigt).

<sup>b</sup> Alla randomiserade försöksdeltagare som tagit minst en dos av läkemedlet under den korta dubbelblinda studieperioden.

<sup>c</sup> Minsta kvadratmedelvärdet justerat för baslinjen och närvaro av peroralt glukossänkande läkemedel.

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

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

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

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

#### *I kombination med metformin för läkemedelsnaiva patienter*

Totalt 1 236 läkemedelsnaiva patienter med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes (HbA1c  $\geq 7,5$  % och  $\leq 12$  %) deltog i två studier med aktiv kontroll som pågick i 24 veckor för att utvärdera effekten och säkerheten för dapagliflozin (5 mg eller 10 mg) i kombination med metformin hos läkemedelsnaiva patienter jämfört med behandling med monokomponenterna.

Behandling med dapagliflozin 10 mg i kombination med metformin (upp till 2 000 mg per dag) gav signifikanta förbättringar av HbA1c jämfört med de enskilda komponenterna (tabell 7), och ledde till större sänkningar av FPG (jämfört med de enskilda komponenterna) och kroppsvikt (jämfört med metformin).

**Tabell 7: Resultat vid vecka 24 (LOCF<sup>a</sup>) i en aktivt kontrollerad studie av dapagliflozin och metformin som kombinationsbehandling för läkemedelsnaiva patienter**

Parameter	Dapagliflozin 10 mg	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
-----------	---------------------	---------------------	-----------

	+		
	<b>Metformin</b>		
<b>N<sup>b</sup></b>	211 <sup>b</sup>	219 <sup>b</sup>	208 <sup>b</sup>
<b>HbA1c (%)</b>			
Baslinje (medelvärde)	9,10	9,03	9,03
Ändring från baslinje <sup>c</sup>	-1,98	-1,45	-1,44
Skillnad från dapagliflozin <sup>c</sup>	-0,53*		
(95 % KI)	(-0,74; -0,32)		
Skillnad från metformin <sup>c</sup>	-0,54*	-0,01	
(95 % KI)	(-0,75; -0,33)	(-0,22; 0,20)	

<sup>a</sup> LOCF: sist utförda observation (före rescue-behandling för patienter som fick rescue-behandling).

<sup>b</sup> Alla randomiserade försöksdeltagare som tagit minst en dos av det dubbelblinda studieläkemedlet under den korta dubbelblinda studieperioden.

<sup>c</sup> Minsta kvadratmedelvärde justerat för baslinje.

\* p-värde <0,0001.

### *Kombinationsbehandling med exenatid depot*

I en 28-veckors, dubbelblind studie kontrollerad med aktiv komparator, jämfördes kombinationen av dapagliflozin och exenatid depot (en GLP-1-receptoragonist) med enbart dapagliflozin och enbart exenatid depot hos patienter med inadekvat glykemisk kontroll på enbart metformin (HbA1c  $\geq$  8 % och  $\leq$  12 %). Alla behandlingsgrupper hade en reduktion av HbA1c jämfört med baslinjen. Kombinationsbehandlingen i gruppen som fick dapagliflozin 10 mg och exenatid depot visade överlägsna reduktioner av HbA1c från baslinjen jämfört med enbart dapagliflozin och enbart exenatid depot (tabell 8).

**Tabell 8. Resultat av en 28-veckors prövning av dapagliflozin och exenatid depot jämfört med enbart dapagliflozin och enbart exenatid depot, i kombination med metformin (intent to treat-patienter)**

<b>Parameter</b>	<b>Dapagliflozin 10 mg</b>	<b>Dapagliflozin 10 mg</b>	<b>Exenatid depot</b>
	<b>QD</b>	<b>QD</b>	<b>2 mg QW</b>
	<b>+ Exenatid depot 2 mg QW</b>	<b>+ Placebo QW</b>	<b>+ Placebo QD</b>
<b>N</b>	228	230	227
<b>HbA1c (%)</b>			9,26
Baslinje (medelvärde)	9,29	9,25	
Ändring från baslinje <sup>a</sup>	-1,98	-1,39	-1,60
Medeldifferens i ändring från baslinjen mellan kombination och ensamt aktivt medel (95 % KI)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
<b>Patienter (%) som uppnår HbA1c &lt; 7 %</b>	44,7	19,1	26,9
<b>Kroppsvikt (kg)</b>			
Baslinje (medelvärde)	92,13	90,87	89,12
Ändring från baslinje <sup>a</sup>	-3,55	-2,22	-1,56
Medeldifferens i ändring från baslinjen mellan kombination och ensamt aktivt medel (95 % KI)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD=en gång dagligen, QW=en gång i veckan, N=antal patienter, KI=konfidensintervall.

<sup>a</sup> Justerat minstakvadratmedelvärde (LS Means) och behandlingsgruppsdifferens(er) i ändringen från baslinjerna vid vecka 28 modelleras med användning av en blandad modell med upprepade mått (MMRM) inklusive behandling, region, stratum för HbA1c-baslinje (< 9,0 % eller  $\geq$  9,0 %), vecka och behandling per vecka-interaktion som fasta faktorer, och baslinje som en kovariat.

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

P-värden är alla justerade p-värden för multiplicitet.

Analysen exkluderar mätningar efter rescue-behandling och efter förtida avbrott av studieläkemedel.

### Plasmaglukos vid fasta

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

Kombinationsbehandling med dapagliflozin 10 mg och exenatid depot resulterade i signifikant större sänkningar av FPG vid vecka 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), jämfört med -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) för enbart dapagliflozin ( $p < 0,001$ ) och -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) för enbart exenatid ( $p < 0,001$ ).

I en särskild studie av diabetespatienter med  $eGFR \geq 45$  till  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> visade behandling med dapagliflozin sänkningar av FPG vid vecka 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) jämfört med -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) för placebo ( $p=0,001$ ).

### Postprandiellt glukos

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

Kombinationsbehandling med dapagliflozin 10 mg och exenatid depot resulterade i signifikant större sänkningar av postprandiellt glukos efter två timmar vid vecka 28 jämfört med endera läkemedlet ensamt.

### Kroppsvikt

Dapagliflozin som tillägg till antingen metformin som monoterapi eller metformin plus sitagliptin, sulfonureid eller insulin (med eller utan ytterligare perorala glukossänkande läkemedel, inklusive metformin) resulterade i statistiskt signifikant viktninskning fram till 24 veckor ( $p < 0,0001$ ; tabell 4, 5 och 6). Dessa effekter kvarstod i prövningar under längre tid. Vid 48 veckor var skillnaden för dapagliflozin som tillägg till metformin plus sitagliptin jämfört med placebo -2,07 kg. Vid 102 veckor var skillnaden för dapagliflozin som tillägg till metformin jämfört med placebo eller som tillägg till insulin jämfört med placebo -2,14 respektive -2,88 kg.

Som tilläggsbehandling till metformin i en aktivt kontrollerad non-inferiority-studie gav dapagliflozin en statistiskt signifikant minskning av kroppsvikten jämfört med glipizid på -4,65 kg vid 52 veckor ( $p < 0,0001$ , tabell 3). Viktninskningen kvarstod vecka 104 och vecka 208 (-5,06 kg respektive -4,38 kg).

Kombinationen av dapagliflozin 10 mg och exenatid depot visade signifikant större viktninskningar jämfört med endera läkemedlet ensamt (tabell 8).

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

### Blodtryck

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

Kombinationsbehandling med dapagliflozin 10 mg och exenatid depot resulterade i en signifikant större sänkning av systoliskt blodtryck vid vecka 28 (-4,3 mmHg) jämfört med enbart dapagliflozin (-1,8 mmHg,  $p < 0,05$ ) och enbart exenatid depot (-1,2 mmHg,  $p < 0,01$ ).

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

I en särskild studie av diabetespatienter med  $eGFR \geq 45$  till  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> visade behandling med dapagliflozin sänkningar av systoliskt blodtryck i sittande läge vid vecka 24: -4,8 mmHg jämfört med -1,7 mmHg för placebo ( $p < 0,05$ ).

#### Patienter med baslinje för HbA1c $\geq 9$ %

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

#### Glykemisk kontroll hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion CKD 3A ( $eGFR \geq 45$ till $< 60$ ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

Effekten av dapagliflozin utvärderades i en särskild studie av diabetespatienter med  $eGFR \geq 45$  till  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> som hade otillräcklig glykemisk kontroll med standardbehandling. Behandling med dapagliflozin resulterade i minskningar av HbA1c och kroppsvikt jämfört med placebo (tabell 9).

**Tabell 9. Resultat vid vecka 24 i en placebokontrollerad studie av dapagliflozin hos diabetespatienter med  $eGFR \geq 45$  till  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

	Dapagliflozin <sup>a</sup> 10 mg	Placebo <sup>a</sup>
<b>N<sup>b</sup></b>	<b>159</b>	<b>161</b>
<b>HbA1c (%)</b>		
Baslinje (medelvärde)	8,35	8,03
Ändring från baslinje <sup>b</sup>	-0,37	-0,03
Skillnad från placebo <sup>b</sup> (95% KI)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
<b>Kroppsvikt (kg)</b>		
Baslinje (medelvärde)	92,51	88,30
Procentuell skillnad från baslinje <sup>c</sup>	-3,42	-2,02
Procentuell skillnad från placebo <sup>c</sup> (95% KI)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

<sup>a</sup> Metformin eller metforminhydroklorid var en del av den vardagliga vården hos 69,4 % av patienterna i dapagliflozingruppen respektive 64 % av patienterna i placebogruppen.

<sup>b</sup> Minstakvadratsmedelvärde justerat för värdet från baslinje.

<sup>c</sup> Beräknat från minstakvadratsmedelvärde justerat för värdet från baslinje.

\*  $p < 0,001$ .

#### Kardiovaskulära och renala utfall

Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) var en internationell multicenter randomiserad dubbelblind placebokontrollerad klinisk studie som utfördes för att fastställa effekten av dapagliflozin jämfört med placebo på kardiovaskulärt utfall när det ges som tillägg till aktuell bakgrundsbehandling. Alla patienter hade diabetes mellitus typ 2 och antingen minst två ytterligare kardiovaskulära riskfaktorer (ålder  $\geq 55$  år hos män eller  $\geq 60$  år hos kvinnor och en eller flera av dyslipidemi, hypertoni eller nuvarande användning av tobak) eller etablerad kardiovaskulär sjukdom.

Av 17 160 randomiserade patienter hade 6 974 (40,6 %) etablerad kardiovaskulär sjukdom och 10 186 (59,4 %) hade inte etablerad kardiovaskulär sjukdom. 8 582 patienter randomiserades till dapagliflozin 10 mg och 8 578 till placebo och följdes under en mediantid på 4,2 år.

Genomsnittlig ålder i studiepopulationen var 63,9 år och 37,4 % var kvinnor. Sammanlagt hade 22,4 % haft diabetes i  $\leq 5$  år och genomsnittlig varaktighet av diabetes var 11,9 år. Genomsnittligt HbA1c var 8,3 % och genomsnittligt BMI var 32,1 kg/m<sup>2</sup>.

Vid baslinjen hade 10,0 % av patienterna anamnes på hjärtsvikt. Genomsnittligt eGFR var 85,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 7,4 % av patienterna hade eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> och 30,3 % av patienterna hade mikro- eller makroalbuminuri (urin albumin/kreatinin-kvot [UACR]  $\geq 30$  till  $\leq 300$  mg/g respektive > 300 mg/g).

De flesta patienterna (98 %) använde ett eller flera diabetesläkemedel vid baslinjen; inklusivemetformin (82 %), insulin (41 %) och sulfonureid (43 %).

De primära sammansatta effektmåten var tid till första händelse av något av följande utfall; kardiovaskulär död, myokardiell infarkt (MI) eller ischemisk stroke (MACE) samt tid till första händelse av något av följande utfall; sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död. De sekundära effektmåten var ett renalt sammansatt effektmått och total mortalitet (all cause mortality).

### Större kardiovaskulära händelser

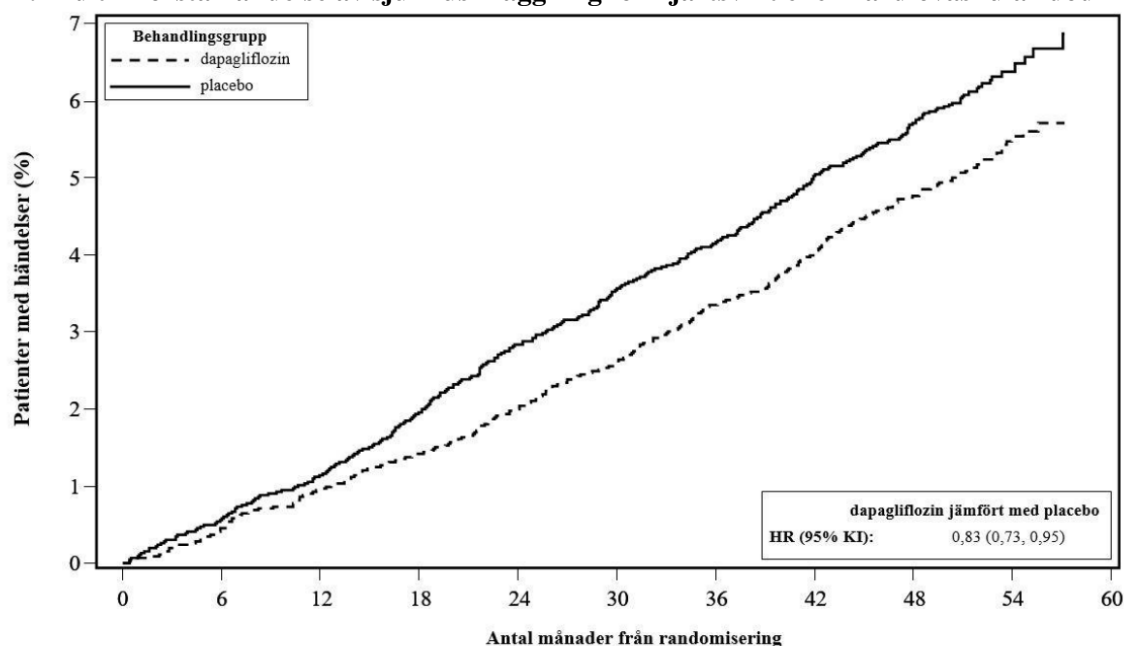
Dapagliflozin 10 mg visade non-inferiority jämfört med placebo för sammansättningen kardiovaskulär död, myokardiell infarkt eller ischemisk stroke (ensidigt p < 0,001).

### Hjärtsvikt och kardiovaskulär död

Dapagliflozin 10 mg visade överlägsenhet gentemot placebo i att förebygga för sammansatt sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död (figur 1). Skillnaden i behandlingseffekt drevs av sjukhusinläggning för hjärtsvikt medan ingen skillnad fanns för kardiovaskulär död (figur 2).

Fördelen med behandling med dapagliflozin jämfört med placebo observerades både hos patienter med och utan etablerad kardiovaskulär sjukdom, med och utan hjärtsvikt vid baslinjen och var konsekvent i de huvudsakliga undergrupperna inklusive ålder, kön och njurfunktion (eGFR) och region.

**Figur 1: Tid till första händelse av sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död**



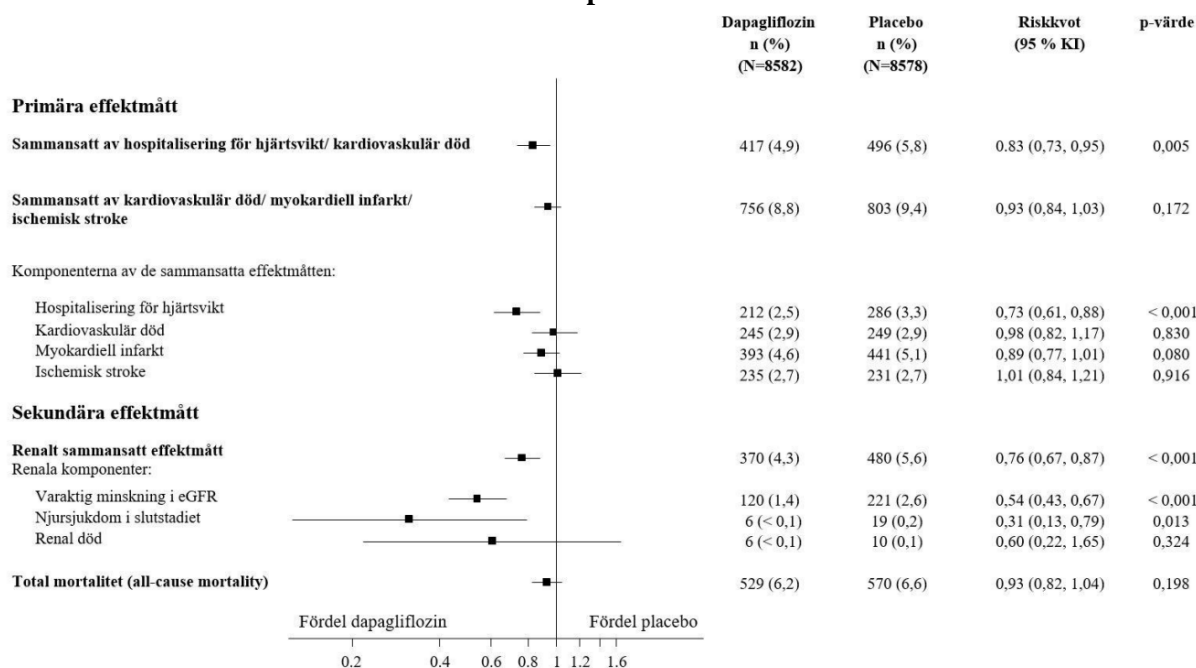
#### Riskpatienter

Dapagliflozin: 8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo: 8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Riskpatienter är antalet riskpatienter vid periodens början.  
HR = riskkvot, KI = konfidensintervall.

Resultat för primära och sekundära effektmått visas i figur 2. Dapagliflozins överlägsenhet över placebo visades inte för MACE ( $p = 0,172$ ). Det renala sammansatta effektmåttet och mortalitet av alla orsaker testades därför inte som en del av den konfirmerande testproceduren.

**Figur 2: Behandlingseffekter på de primära sammansatta effektmåtten och deras komponenter samt de sekundära effektmåtten och deras komponenter**



Det renala sammansatta effektmåttet definierades som:  $\geq 40\%$  varaktigt minskning i eGFR till eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> och/eller njursjukdom i slutstadiet (dialys  $> 90$  dagar eller njurtransplantation, varaktigt eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) och/eller renal eller kardiovaskulär död.

p-värdena är tvärsidiga. p-värdena för det sekundära effektmåttet och enskilda komponenter är nominella. Tid till första händelse analyserades i en Cox proportional hazards model. Antalet första händelser för de enskilda komponenterna är det faktiska antalet av första händelser för varje komponent och det sammansatta effektmåttet är inte summan av dessa.  
KI = konfidensintervall.

### Nefropati

Dapagliflozin reducerade förekomsten av komponenterna i det sammansatta renala effektmåttet; varaktigt minskning i eGFR, njursjukdom i slutstadiet, renal eller kardiovaskulär död. Skillnaden mellan grupperna drevs av färre antal händelser av renala komponenter; varaktigt minskning i eGFR, njursjukdom i slutstadiet och renal död (figur 2).

Riskkvoten för tid till nefropati (kvarstående eGFR-minskning, njursjukdom i slutstadiet och njurdöd) var 0,53 (95 % KI 0,43, 0,66) för dapagliflozin jämfört med placebo.

Dessutom reducerade dapagliflozin ny debut av ihållande albuminuri (riskkvot 0,79 [95 % KI 0,72, 0,87]) och ledde till större regression av makroalbuminuri (riskkvot 1,82 [95 % KI 1,51, 2,20]) jämfört med placebogruppen.

### Metformin

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

- en signifikant minskning av den absoluta risken för diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 händelser/1 000 patientår) jämfört med enbart kost (43,3 händelser/1 000 patientår),  $p=0,0023$ , och jämfört med de kombinerade grupperna med sulfonureid och insulin som monoterapi (40,1 händelser/1 000 patientår),  $p=0,0034$ ;

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

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller dapagliflozin/metformin för alla grupper av den pediatrika populationen för diabetes mellitus typ 2 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Dapagliflozin/Metformin Krka kombinationstabletter anses vara bioekvivalenta med samtidig administrering av motsvarande doser av dapagliflozin och metforminhydroklorid som individuella tabletter.

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

### Interaktion med mat

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

### Pediatrik population

Farmakokinetiken i den pediatrika populationen har inte studerats.

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

### Dapagliflozin

#### Absorption

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

#### Distribution

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

#### Metabolism

Dapagliflozin metaboliseras i stor utsträckning, i första hand för att producera dapagliflozin 3-O-glukuronid, som är en inaktiv metabolit. Dapagliflozin 3-O-glukuronid eller andra metaboliter bidrar inte till de glukossänkande effekterna. Bildandet av dapagliflozin 3-O-glukuronid medieras av

UGT1A9, ett enzym som finns i lever och njure, och CYP-medierad metabolism var en mindre viktig clearanceväg hos människa.

### Eliminering

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

### Linjäritet

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

### Särskilda populationer

#### Nedsatt njurfunktion

Vid steady state (20 mg dapagliflozin en gång dagligen i 7 dagar) hade försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 och lindrigt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (enligt bestämning av plasmaclearance av johexol) en genomsnittlig systemisk exponering för dapagliflozin som var 32 %, 60 % respektive 87 % högre än försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 och normal njurfunktion. Utsöndringen av glukos i urinen under 24 timmar vid steady state var starkt beroende av njurfunktionen och 85, 52, 18 och 11 g glukos/dag utsöndrades av försöksdeltagare med diabetes mellitus typ 2 och normal njurfunktion eller lindrigt, måttligt respektive gravt nedsatt njurfunktion. Påverkan av hemodialys på exponering för dapagliflozin är inte känd.

#### Nedsatt leverfunktion

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

#### Äldre ( $\geq 65$ år)

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

#### Kön

Genomsnittligt  $\text{AUC}_{\text{ss}}$  för dapagliflozin hos kvinnor beräknades vara cirka 22 % högre än hos män.

#### Etnisk tillhörighet

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

#### Kroppsvikt

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

#### Pediatrik population

Farmakokinetiken och farmakodynamiken (glukosuri) hos barn i åldern 10-17 år med diabetes mellitus typ 2 liknade dem som observerats hos vuxna med diabetes mellitus typ 2.

### Metformin

#### Absorption

Efter en peroral dos av metformin uppnås  $t_{\max}$  efter 2,5 timmar. Absolut biotillgänglighet för en 500 mg eller 850 mg metformintablett är ungefär 50-60 % hos friska försökspersoner. Efter en peroral dos var den icke-absorberade fraktion som återfanns i feces 20-30 %. Efter peroral administrering är absorptionen av metformin mättningsbar och ofullständig. Det antas att metformins absorptionsfarmakokinetik är icke-linjär. Vid vanliga metformindoser och doseringsintervall uppnås steady state för plasmakoncentrationer inom 24-48 timmar och dessa är i allmänhet lägre än 1 µg/ml. I kontrollerade kliniska studier översteg inte metformins maximala plasmanivåer ( $C_{\max}$ ) 5 µg/ml, inte ens vid maximala doser.

#### Distribution

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

#### Metabolism

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

#### Eliminering

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

#### Särskilda populationer

##### Nedsatt njurfunktion

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Samtidig administrering av dapagliflozin och metformin

Gångse studier avseende allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Nedanstående uppgifter återger de prekliniska säkerhetsuppgifterna för de enskilda aktiva substanserna i Dapagliflozin/Metformin Krka.

#### Dapagliflozin

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

#### Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

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

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

I en separat studie av pre- och postnatal utveckling doserades modersråttor från den 6:e gestationsdagen till den 21:a postnatala dagen, och ungarna exponerades indirekt *in utero* och under digivningen. (En satellitstudie genomfördes för att bedöma exponeringen för dapagliflozin i mjölk och

hos ungarna.) Ökad incidens eller svårighetsgrad av njurbäckendilatation observerades hos vuxen avkomma från behandlade mödrar, men bara vid den högsta testade dosen (associerad exponering för dapagliflozin av moder och ungar var 1 415 respektive 137 gånger högre än värdena hos människa vid maximal rekommenderad human dos). Ytterligare utvecklingstoxicitet var begränsad till dosrelaterad minskning av ungarernas kroppsvikt och observerades endast vid doser  $\geq 15$  mg/kg/dag (associerat med en exponering hos ungarna som är  $\geq 29$  gånger högre än värdena hos människa vid maximal rekommenderad human dos). Evidens för toxicitet hos modern uppvisades endast vid den högsta testade dosen, och begränsades till en övergående minskning av kroppsvikt och matkonsumtion vid dosen. Nivån för ingen observerad biverkning (NOAEL) för utvecklingstoxicitet, den lägsta testade dosen, är associerad med en maternell systemisk exponeringsmultipel som är cirka 19 gånger högre än värdet hos människa vid maximal rekommenderad human dos.

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

### Metformin

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Kopovidon  
Kroskarmellosnatrium  
Mikrokristallin cellulosa  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Poly(vinylalkohol)  
Kalciumkarbonat  
Makrogol  
Talk  
Järnoxid, gul (E172)  
Järnoxid, röd (E172) – endast för 5 mg/850 mg

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.  
Inga särskilda temperaturanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister (PVC/PVDC/PVC//Al) i en kartong innehållande 14, 28, 56, 60 eller 196 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenien

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg/850 mg: 66432

5 mg/1000 mg: 66433

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2025-08-28

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2025-08-28

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats

<http://www.lakemedelsverket.se>.