

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Xigduo 5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Xigduo 5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Xigduo 5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur dapagliflozin propanediol einhýdrat sem jafngildir 5 mg af dapagliflozini og 850 mg af metformin hýdróklóríði.

Xigduo 5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur dapagliflozin propanediol einhýdrat sem jafngildir 5 mg af dapagliflozini og 1.000 mg af metformin hýdróklóríði.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Xigduo inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Xigduo 5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Brúnar, tvíkúptar 9,5 x 20 mm sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur með „5/850“ greypt í aðra hliðina og „1067“ í hina hliðina.

Xigduo 5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Gular, tvíkúptar 10,5 x 21,5 mm sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur með „5/1000“ greypt í aðra hliðina og „1069“ í hina hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Xigduo er ætlað fullorðnum til meðferðar á sykursýki af tegund 2 sem viðbót við sérstakt mataræði og æfingar:

- hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórn með hámarksmetforminskammti sem þolist
- ásamt öðrum lyfjum við sykursýki hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórn með metformini og þessum lyfjum
- hjá sjúklingum sem hafa þegar fengið meðferð með dapagliflozini og metformini í aðskildum töflum.

Fyrir niðurstöður rannsókna með tilliti til samsettra meðferða, áhrifa á blóðsykursstjórn, aukaverkana á hjarta og æðakerfi, og rannsóknabýði, sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir með edlilega nýrnastarfsemi (GFR \geq 90 ml/mín.)

Ráðlagður skammtur er ein tafla tvisvar sinnum á sólarhring. Hver tafla inniheldur fastan skammt af dapagliflozini og metformini (sjá kafla 2).

Fyrir sjúklinga með ófullnægjandi stjórn með metformini einu sér eða metformini í samsettri meðferð með öðrum lyfjum við sykursýki

Sjúklingar með ófullnægjandi stjórn með metformini einu sér eða í samsettri meðferð með öðrum lyfjum við sykursýki eiga að fá heildar sólarhringsskammt af Xigduo sem jafngildir dapagliflozini 10 mg, auk heildar sólarhringsskammts af metformini, eða sem næst honum, sem hefur verið tekinn. Þegar Xigduo er notað í samsettri meðferð með insúlíni eða lyfi sem örvar insúlínseytingu eins og súlfónylúrealyfi má hafa í huga að nota minni skammt af insúlíni eða súlfónylúrealyfi til þess að draga úr hættu á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Fyrir sjúklinga sem skipta úr meðferð með dapagliflozini og metformini í tveimur aðskildum töflum
Sjúklingar sem skipta úr meðferð með dapagliflozini (10 mg heildar sólarhringsskammtur) og metformini í aðskildum töflum í Xigduo eiga að fá sömu skammta af dapagliflozini og metformini sem þegar er verið að taka eða sem næst þeim.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Mæla skal GFR áður en meðferð með lyfjum sem innihalda metformin er hafin og að minnsta kosti árlega eftir það. Hjá sjúklingum í aukinni hættu á frekari versnun á nýrnastarfsemi og hjá öldruðum skal meta nýrnastarfsemi oftár, t.d. á 3-6 mánaða fresti.

Hámarksskammti á sólarhring af metformini skal helst skipta í 2–3 skammta á sólarhring. Þættir sem geta aukið hættu á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.4) skal skoða áður en íhugað er að hefja meðferð með metformini hjá sjúklingum með GFR < 60 ml/mín.

Ef enginn hentugur styrkleiki Xigduo er í boði skal nota stök lyf með einu virku efni í stað samsetts lyfs í ákveðnum skömmtum.

Tafla 1. Skammtar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

GFR ml/mín.	Metformin	Dapagliflozin
60-89	Hámarksskammtur á sólarhring er 3000 mg. Íhuga má skammtaminnkun í tengslum við minnkandi nýrnastarfsemi.	Hámarksheildarskammtur á sólarhring er 10 mg.
45-59	Hámarksskammtur á sólarhring er 2000 mg. Upphafsskammtur er að hámarki hálfur hámarksskammtur.	Ekki skal hefja meðferð með dapagliflozini. Hámarksheildarskammtur á sólarhring er 10 mg.
30-44	Hámarksskammtur á sólarhring er 1000 mg. Upphafsskammtur er að hámarki hálfur hámarksskammtur.	Notkun dapagliflozins er ekki ráðlögð.
< 30	Ekki má nota metformin.	Notkun dapagliflozins er ekki ráðlögð.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfið má ekki nota hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Aldraðir (≥ 65 ára)

Þar sem metformin skilst að hluta út um nýru, og þar sem auknar líkur eru á skertri nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum, á að nota lyfið með varúð með hækkuðum aldri. Eftirlit með nýrnastarfsemi er nauðsynlegt til að koma í veg fyrir mjólkursýrumyndun af völdum metformins, sérstaklega hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.3 og 4.4). Einnig þarf að hafa í huga hættu á vökvaskorti við notkun dapagliflozins (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Xigduo hjá börnum og unglingum á aldrinum 0 til <18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Xigduo á að gefa tvisvar á dag með máltíðum til þess að draga úr aukaverkunum frá meltingarvegi í tengslum við metformin.

4.3 Frábendingar

Xigduo er ekki ætlað sjúklingum með:

- ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1;
- allar gerðir af bráðri efnaskiptablóðsýringu (svo sem mjólkursýrublóðsýringu, ketónblóðsýringu af völdum sykursýki;
- fordá (pre-coma) af völdum sykursýki;
- alvarlega nýrnabilun (gaukulsíunarhraði < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2);
- bráðaástand sem getur breytt nýrnastarfsemi, svo sem:
 - vökvaskort,
 - alvarlega sýkingu,
 - lost;
- bráðan eða langvinnan sjúkdóm sem getur valdið súrefnisskort í vefjum, svo sem:
 - hjarta- eða öndunarfærabilun,
 - nýlegt hjartadrep,
 - lost;
- skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2);
- bráða áfengiseitrun, áfengissýki (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mjólkursýrublóðsýring

Mjólkursýrublóðsýring, sem kemur örsjaldan fyrir en er alvarlegur efnaskiptakvilli, kemur oftast fram við bráða versnandi nýrnastarfsemi eða hjarta- og öndunarfærasjúkdóma eða blóðsýkingu. Þegar bráð versnun nýrnastarfsemi á sér stað safnast metformin upp og eykur hættuna á mjólkursýrublóðsýringu.

Ef um vökvaskort er að ræða (alvarlegan niðurgang eða uppköst, hita eða skerta inntöku vökva) skal hætta tímabundið meðferð með Xigduo og ráðlagt er að hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá metformin þegar hefja á meðferð með lyfjum sem geta valdið bráðri skerðingu á nýrnastarfsemi (t.d. blóðþrýstingslækkandi lyf, þvagræsilyf og bólgueyðandi verkjalyf [NSAID]). Aðrir áhættuþættir mjólkursýrublóðsýringar eru óhófleg áfengisneysla, skert lifrarstarfsemi, óviðunandi stjórn á sykursýki, ketóneitrun, langvarandi fasta og hvers kyns ástand sem tengist súrefnisskort í vefjum, sem og samhliðanotkun lyfja sem geta valdið mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Upplýsa skal sjúklinga og/eða umönnunaraðila um hættuna á mjólkursýrublóðsýringu.

Mjólkursýrublóðsýring einkennist af mæði (acidotic dyspnoea), kviðverkjum, sinadrætti og hitalækkun sem síðan fylgir dá. Ef grunur leikur á þessum einkennum ætti sjúklingurinn að hætta að taka Xigduo og leita tafarlaust til læknis. Niðurstöður greininga á rannsóknarstofu sýna fram á lækkað sýrustigs blóðs (< 7,35), hækkun mjólkursýrugildi í plasma (>5 mmól/l og aukið hlutfall anjóna-bils og laktats/pyruvats.

Nýrnastarfsemi

Verkun dapagliflozins á blóðsykur er háð nýrnastarfsemi og verkun er minni hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi og er líklega engin hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Ekki skal hefja meðferð með Xigduo hjá sjúklingum með GFR < 60 ml/mín. og stöðva skal meðferð með Xigduo ef GFR er viðvarandi undir 45 ml/mín. (sjá kafla 4.2).

Metformin skilst út um nýru, og miðlungsmikið skert til verulega skert nýrnastarfsemi eykur hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.4).

Eftirlit með nýrnastarfsemi:

Meta skal nýrnastarfsemi:

- Áður en meðferð hefst og reglulega eftir það (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).
- Að minnsta kosti 2 til 4 sinnum á ári ef GFR < 60 ml/mín. og hjá öldruðum sjúklingum.
- Áður en samhliða meðferð með lyfjum sem geta skert nýrnastarfsemi hefst og reglulega eftir það.
- Ef nýrnastarfsemi fer viðvarandi undir GFR 45 ml/mín., skal stöðva meðferð.
- Metformin er ekki ætlað sjúklingum með GFR < 30 ml/mín. og hætta skal meðferð tímabundið þegar um er að ræða ástand sem hefur áhrif á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum er algeng og án einkenna. Gæta skal sérstakrar varúðar við aðstæður þar sem skerðing getur orðið á nýrnastarfsemi, til dæmis við upphaf háþrýstings- eða þvagræsimeðferðar eða þegar meðferð hefst með bólgueyðandi gigtarlyfi.

Notkun hjá sjúklingum í hættu á vökvaskorti og/eða lágþrýstingi

Í klínískum rannsóknum kom fram að vegna verkunar sinnar eykur dapagliflozin þvagræsingu sem getur valdið vægri blóðþrýstingslækkun (sjá kafla 5.1). Þetta getur verið greinilegra hjá sjúklingum með mjög háa blóðsykursþéttni.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum þar sem lækkun blóðþrýstings af völdum dapagliflozins getur verið varhugaverð, eins og hjá sjúklingum sem taka blóðþrýstingslækkandi lyf með sögu um lágþrýsting eða hjá öldruðum sjúklingum.

Ef upp koma tilfallandi sjúkdómar sem geta leitt til vökvaskorts (t.d. sjúkdómur í meltingarfærum) er ráðlagt að hafa náði eftirlit með vökvajafnvægi (t.d. líkamsskoðun, blóðþrýstingsmælingar, blóðpróf þ.m.t. blóðkornaskil og eftirlit með blóðsöltum). Ráðlagt er að gera tímabundið hlé á meðferð með lyfinu hjá sjúklingum sem verða fyrir vökvaskorti þar til skorturinn hefur verið leiðréttur (sjá kafla 4.8).

Ketónblóðsýring

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæf tilvik af ketónblóðsýringu af völdum sykursýki, þ.m.t. lífshættuleg og banvæn tilvik, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með samflutningspróteins natríumglúkósa 2 (SGLT2) hemlum (sodium glucose co-transporter 2 inhibitor), dapagliflozin meðtalið. Í þó nokkrum þessara tilvika voru einkennin ódæmigerð, með aðeins í meðallagi mikla hækkun á blóðsykursgildum, eða undir 14 mmól/l (250 mg/dl). Ekki er vitað hvort stærri skammtar af dapagliflozini auka líkur á ketónblóðsýringu.

Hafa verður í huga hættuna á ketónblóðsýringu ef ósértæk einkenni koma fram, svo sem ógleði, uppköst, lysterleysi, kviðverkir, mikill þorsti, öndunarferðleikar, ringlun, óvanaleg þreyta eða syfja. Tafarlaust skal meta sjúklinga með tilliti til ketónblóðsýringar ef þeir fá þessi einkenni, óháð blóðsykursgildum.

Stöðva skal meðferð með dapagliflozini strax hjá sjúklingum þar sem grunur leikur á ketónblóðsýringu eða þar sem ketónblóðsýring er staðfest.

Gera skal hlé á meðferð hjá sjúklingum sem leggjast inn á sjúkrahús vegna stórra aðgerða eða skyndilegra alvarlegra veikinda. Ráðlagt er að fylgjast með ketóngildum hjá þessum sjúklingum. Ketóngildi á frekar að mæla í blóði en í þvagi. Hefja má meðferð með dapagliflozini aftur þegar ketóngildi eru eðlileg og ástand sjúklings er orðið stöðugt.

Áður en meðferð með dapagliflozini er hafin skal fara yfir þætti í sjúkrasögu sjúklings sem gætu aukið hættu á ketónblóðsýringu.

Sjúklingar sem geta verið í meiri hættu á að fá ketónblóðsýringu eru meðal annars sjúklingar með takmarkaða betafrumuvirkni (t.d. sjúklingar með sykursýki af tegund 2 með lágt magn C-peptíða, eða mótetnatengda sykursýki hjá fullorðnum (latent autoimmune diabetes in adults (LADA)) eða sjúklingar með sögu um brisbólgu), sjúklingar með sjúkdóma sem leiða til takmörkunar á inntöku

fæðu eða verulegrar ofþornunar, sjúklingar þar sem insúlínskammtur hefur verið minnkaður og sjúklingar með aukna insúlínþörf vegna skyndilegra veikinda, skurðaðgerðar eða misnotkunar áfengis. Nota skal SGLT2 hemla með varúð hjá þessum sjúklingum.

Ekki er ráðlagt að hefja að nýju meðferð með SGLT2 hemli hjá sjúklingum sem fengu ketónblóðsýringu meðan þeir voru á meðferð með SGLT2 hemli, nema að kennsl hafi verið borin á annan skýran áhættuþátt og hann lagfærður.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Xigduo hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og ekki skal nota Xigduo til meðferðar hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1. Í rannsóknnum á sykursýki af tegund 1 var algengt að greint væri frá ketónblóðsýringu.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik drepmyndandi fellsbólgu í spöng (einnig kallað Fourniers drep) hjá sjúklingum af báðum kynjum sem taka SGLT2-hemla (sjá kafla 4.8). Þetta er mjög sjaldgæf en alvarleg aukaverkun sem getur verið lífshættuleg og þarfnast skurðaðgerðar og sýklalyfjameðferðar.

Sjúklingum skal ráðlagt að leita til læknis ef þeir finna fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða spangarsvæði (perineal area) ásamt hita eða lasleika. Hafa verður í huga að annaðhvort sýking í þvag- og kynfærum eða graftarkýli við spöng geta verið undanfari drepmyndandi fellsbólgu. Ef grunur vaknar um drepmyndandi fellsbólgu (Fourniers drep) á að hætta meðferð með Xigduo og hefja tafarlaust meðferð (þ.m.t. sýklalyfjameðferð og skurðaðgerð) við fellsbólgu.

Þvagfærasýkingar

Útskilnaður glúkósa með þvagi getur tengst aukinni hættu á þvagfærasýkingu. Þess vegna skal íhuga tímabundið hlé á meðferð, þegar verið er að meðhöndla nýrnaskjóðubólgu eða þvaggraftarsótt (urosepsis).

Aldraðir (≥ 65 ára)

Aldraðir sjúklingar geta verið í meiru hættu á vökvaskorti og eru líklegri til að vera á meðferð með þvagræsilyfjum.

Meiri líkur eru á að aldraðir sjúklingar séu með skerta nýrnastarfsemi og/eða séu á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem geta valdið breytingum á nýrnastarfsemi, eins og ACE-hemlum eða angiotensin II viðtakablokkum. Sömu ráðleggingar varðandi nýrnastarfsemi eiga við um aldraða sjúklinga og aðra sjúklinga (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Hjartabilun

Engin reynsla er af notkun dapagliflozins í klínískum rannsóknum hjá einstaklingum með hjartabilun af NYHA flokki IV.

Aflimun neðri útlims

Aukning á tilvikum aflimunar neðri útlims (fyrst og fremst tá) hefur sést í langtíma klínískum rannsóknum sem enn eru í gangi með öðrum SGLT2 hemli. Ekki er hægt að draga ályktun um hvort þetta eru áhrif tengd öllum lyfjaflokknum. Eins og á við um alla sykursýkisjúklinga er mikilvægt að veita sjúklingum ráðgjöf um reglubundna fyrirbyggjandi umhirðu fóta.

Þvagpróf

Vegna verkunar lyfsins eru próf fyrir glúkósa í þvagi jákvæð hjá sjúklingum sem taka þetta lyf.

Gjöf joðskuggaefnis

Lyfjagjöf joðskuggaefna í æð getur leitt til nýrakvilla af völdum skuggaefnis sem leiðir til metforminuppsöfnunar og aukinnar hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun Xigduo og ekki hefja notkun á ný fyrr en eftir að minnsta kosti 48 klst.,

að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Skurðaðgerðir

Við skurðaðgerð með svæfingu, mænu- eða utanbastsdeyfingu verður að gera hlé á meðferð með Xigduo. Meðferðina skal ekki hefja að nýju fyrr en 48 klukkustundum eftir aðgerð eða þegar sjúklingur getur nærst á ný og að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og að hún sé stöðug.

Breytingar á sjúkdómsástandi sjúklinga sem áður voru með sykursýki af tegund 2 í jafnvægi

Þar sem lyfið inniheldur metformín á að meta með hraði hvort vísbendingar séu um ketónblóðsýringu eða mjólkursýrublóðsýringu ef sjúklingur með sykursýki af tegund 2 sem hefur verið í jafnvægi með lyfinu þróar með sér frávik frá rannsóknastofugildum eða veikindi (einkum óljós og illa skilgreind veikindi). Mat þetta á að taka til blóðsalta og ketóna í sermi, blóðsykurs og ef þurfa þykir sýrustigs í blóði, laktats, pyruvats og metformíns. Komi fram annað hvort form blóðsýringar verður að stöðva meðferð tafarlaust og gera aðrar viðeigandi ráðstafanir til leiðréttingar.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliðalyfjagjöf endurtekinna skammta af dapagliflozini og metformíni veldur ekki teljandi breytingum á lyfjahvörfum dapagliflozins eða metformíns hjá heilbrigðum einstaklingum.

Rannsóknir á milliverkunum Xigduo hafa ekki verið gerðar. Eftirfarandi staðhæfingar endurspeglar þær upplýsingar sem eru fyrirbyggjandi um hvort virka efnið fyrir sig.

Dapagliflozin

Lyfhrifamilliverkanir

Þvagræsilyf

Lyfið getur aukið þvagræsiáhrif thíaziða og hávirknipvagræsilyfja og getur aukið hættu á vökvaskorti og lágþrýstingi (sjá kafla 4.4).

Insúlín og lyf sem örva insúlínseytingu

Insúlín og lyf sem örva insúlínseytingu, eins og súlfónýlúrealyf, valda blóðsykursfalli. Til þess að draga úr hættu á blóðsykursfalli getur því þurft að nota minni skammta af insúlíni eða lyfi sem örvar insúlínseytingu þegar það er notað samhliða dapagliflozini (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Lyfjahvarfamilliverkanir

Umbrot dapagliflozins verða fyrst og fremst vegna glúkúróníðtengingar fyrir tilstilli UDP-glúkúrónósýltransferasa 1A9 (UGT1A9).

Í *in vitro* rannsóknum hamlaði dapagliflozin ekki cytókróm P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, eða örvaði CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4. Þess vegna er ekki talið að lyfið breyti úthreinsun lyfja sem gefin eru samhliða og umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma.

Áhrif annarra lyfja á dapagliflozin

Rannsóknir á milliverkunum hjá heilbrigðum einstaklingum, sem aðallega voru með stakskammtasniði, benda til þess að pioglitazon, sitagliptín, glimepiríð, voglibos, hýdróklóróthíazíð, bumetaníð, valsartan og simvastatín breyti ekki lyfjahvörfum dapagliflozins.

Eftir samhliðagjöf dapagliflozins og rifampícins (örvi ýmissa virkra flutnings- og umbrotsensíma) sást 22% minnkun á altækri útsetningu (AUC) fyrir dapagliflozini en án klínískt mikilvægra áhrifa á 24-klst. úthreinsun glúkósa með þvagi. Skammtaaðlögun er ekki ráðlögð. Ekki er búist við klínískum áhrifum, sem skipta máli, með öðrum örvum (t.d. karbamazepíni, fenýtóíni, fenóbarbitáli).

Eftir samhliðagjöf dapagliflozins og mefenamicsýru (UGT1A9 hemill) sást 55% aukning á altækri útsetningu fyrir dapagliflozini en engin klínískt mikilvæg áhrif á 24-klst. úthreinsun glúkósa með þvagi. Skammtaaðlögun er ekki ráðlögð.

Áhrif dapagliflozins á önnur lyf

Í rannsóknum á milliverkunum hjá heilbrigðum einstaklingum, sem aðallega voru með stakskammtasniði, breytti dapagliflozin ekki lyfjahlöfnum pioglitazons, sitagliptins, glimepiríðs, hýdróklóróthíazíðs, bumetaníðs, valsartans, digoxins (P-gp hvarfefni) og warfarins (S-warfarin, CYP2C9 hvarfefni) eða blóðsegaleysandi verkun warfarins samkvæmt INR mælingu. Samsett meðferð með stökum 20 mg skammti af dapagliflozini og simvastatini (CYP3A4 hvarfefni) leiddi til 19% aukningar á AUC simvastatins og 31% aukningar á AUC simvastatinsýru. Þessi aukning á útsetningu fyrir simvastatini og simvastatinsýru er ekki talin hafa klíníska þýðingu.

Truflanir á mælingu á vatnsfríu 1,5-glúsítóli (1,5-anhydroglucitol (AG))

Ekki er mælt með að fylgjast með blóðsykursstjórn með mælingu á 1,5-AG vegna þess að mælingar á 1,5-AG eru óáreiðanlegar sem mælikvarði á blóðsykursstjórn hjá sjúklingum sem nota SGLT2 hemla. Mælt er með notkun annarra aðferða til að fylgjast með blóðsykursstjórn.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Metformin

Ekki er mælt með samhliða notkun

Katjónísk efni sem skiljast út með nýrnapipluseytingu (t.d. cimetidin) geta haft víxláhrif á metformin með samkeppni um sameiginleg flutningskerfi í nýrnapiplum. Í rannsókn sem gerð var á sjö heilbrigðum sjálfboðaliðum var sýnt fram á að þegar cimetidin var gefið sem 400 mg tvisvar á dag, jók það altæka útsetningu fyrir metformini (AUC) um 50% og C_{max} um 81%. Því skal íhuga náið eftirlit með blóðsykursstjórn, aðlögun skammta á ráðlögðu skammtabili og breytingar á sykursýkimeðferð þegar katjónísk lyf sem eru skilin út með nýrnapipluseytingu eru gefin samhliða.

Áfengi

Áfengiseitrun tengist aukinni hættu á mjólkursýrublóðsýringu, einkum í þeim tilvikum sem um föstu, vannæringu eða skerta lifrarstarfsemi er að ræða vegna virka efnisins metformins sem er í lyfinu (sjá kafla 4.4). Forðast skal neyslu áfengis og lyfja sem innihalda alkóhól.

Joðskuggaefni

Lyfjagjöf joðskuggaefna í æð getur leitt til nýrakvilla af völdum skuggaefnis sem leiðir til metforminuppsöfnunar og aukinnar hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun Xigduo og ekki hefja notkun á ný fyrr en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Samsetning sem krefst varúðarráðstafana

Sykursterar (til altæktrar og staðbundinnar notkunar), beta-2-örvar og þvagræsilyf hafa áhrif til hækkunar blóðsykurs. Upplýsa á sjúklinginn um þetta og auka tíðni eftirlits með blóðsykri, einkum í upphafi meðferðar með slíkum lyfjum. Ef þurfa þykir á að aðlaga skammt blóðsykurslækkandi lyfsins meðan á meðferð með hinu lyfinu stendur og þegar henni lýkur.

Sum lyf geta haft neikvæð áhrif á nýrnastarfsemi, sem getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu, t.d. bólgueyðandi verkjalyf, þar með taldir sértækir cýkló-oxýgenasa (COX) II-hemlar, ACE-hemlar, angíótensín II-viðtakablokkar og þvagræsilyf, einkum hávirkni þvagræsilyf. Nauðsynlegt er að fylgjast náið með nýrnastarfsemi þegar notkun slíkra lyfja samhliða metformini er hafin eða við samhliða notkun þeirra og metformins.

Insúlín og lyf sem örva insúlínseytingu

Insúlín og lyf sem örva insúlínseytingu, eins og súlfónýlúrealyf, valda blóðsykursfalli. Því getur verið að minnka þurfi skammt af insúlíni eða lyfi sem örvar insúlínseytingu til þess að draga úr hættu á blóðsykursfalli þegar þau eru notuð samhliða metformini (sjá kafla 4.2 og 4.8).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Xigduo eða dapagliflozins á meðgöngu. Rannsóknir á rottum sem fengu dapagliflozin hafa sýnt eiturverkun á þroska nýrna á tímabili sem svarar til annars og síðasta þriðjungs meðgöngu hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Því er ekki mælt með notkun lyfsins á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Takmörkuð gögn um notkun metformins á meðgöngu benda ekki til aukinnar hættu á vansköpun. Dýrarrannsóknir á metformini benda ekki til skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Ef þungun er fyrirhuguð og á meðgöngu, er mælt með að sykursýkin sé ekki meðhöndluð með þessu lyfi, heldur skal nota insúlín til að halda þéttni blóðsykurs eins nálægt eðlilegu gildi og hægt er, til að minnka hættuna á vansköpun hjá fóstri sem tengist óeðlilegum blóðsykursgildum.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort lyfið eða dapagliflozin (og/eða umbrotsefni þess) skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturverkanir hjá dýrum sýna að dapagliflozin/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk og jafnframt lyfjafræðileg áhrif á afkvæmi á spena (sjá kafla 5.3). Metformin skilst út í litlu magni í mjólk hjá mönnum. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn.

Lyfið má ekki nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Áhrif lyfsins eða dapagliflozins á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð. Hjá karl- og kvenkyns rottum hafði dapagliflozin engin áhrif á frjósemi í þeim skömmtum sem voru prófaðir. Rannsóknir á dýrum með metformini hafa ekki sýnt fram á eiturverkun á æxlun (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Xigduo hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vara skal sjúklinga við hættu á blóðsykursfalli þegar lyfið er notað í samsettri meðferð með öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum sem vitað er að valda blóðsykursfalli.

4.8 Aukaverkanir

Sýnt hefur verið fram á að Xigduo er jafngilt og samhliðagjöf dapagliflozins og metformins (sjá kafla 5.2). Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar með Xigduo töflum.

Dapagliflozin ásamt metformini

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Í greiningu á 5 samanburðarrannsóknum með lyfleysu og dapagliflozini sem viðbótarmeðferð við metformin voru niðurstöður varðandi öryggi svipaðar og í fyrirfram tilgreindri safngreiningu á 13 samanburðarrannsóknum með lyfleysu og dapagliflozini (sjá Dapagliflozin, *Samantekt á upplýsingum um öryggi*, hér fyrir neðan). Engar viðbótaraukaverkanir við þær sem greint var frá fyrir hvort lyf fyrir sig komu fram í hópnum sem fékk dapagliflozin ásamt metformini. Í aðskildri safngreiningu þar sem dapagliflozin var viðbótarmeðferð við metformin fengu 623 einstaklingar dapagliflozin 10 mg til viðbótar við metformin og 523 fengu lyfleysu ásamt metformini.

Dapagliflozin

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Í klínískum rannsóknum á sykursýki af tegund 2 hafa yfir 15.000 sjúklingar fengið meðferð með dapagliflozini.

Frummat á öryggi og þoli var gert í fyrirfram tilgreindri safngreiningu á 13 skammtíma (allt að 24 vikur) samanburðarrannsóknnum með lyfleysu með 2.360 einstaklingum sem fengu meðferð með dapagliflozini 10 mg og 2.295 fengu lyfleysu.

Í rannsókn á áhrifum dapagliflozins á hjarta og æðar (sjá kafla 5.1) fengu 8.574 sjúklingar dapagliflozin 10 mg og 8.569 fengu lyfleysu þar sem miðgildistími útsetningar var 48 mánuðir. Alls var útsetning fyrir dapagliflozini 30.623 sjúklingaár.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í öllum klínísku rannsóknunum voru sýkingar í kynfærum.

Tafla með aukaverkunum

Í klínísku samanburðarrannsóknunum með lyfleysu á dapagliflozini ásamt metformini, klínískum rannsóknnum á dapagliflozini og klínískum rannsóknnum á metformini og eftir markaðssetningu hafa eftirfarandi aukaverkanir komið fram. Engar þeirra reyndust skammtaháðar. Aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér fyrir neðan eru flokkaðar eftir tíðni og líffærakerfum. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$), og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirleggjandi gögnum).

Tafla 2. Aukaverkanir í klínískum rannsóknnum á dapagliflozin og metformin töflum með hraða losun og eftir markaðssetningu^a

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>		Skapa- og leggangabólga, húfubólga (balanitis), og tengdar sýkingar í kynfærum ^{*,b,c} Þvagfærasýking ^{*,b,d}	Sveppasýking ^{**}		Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep) ^{b,k}
<i>Efnaskipti og næring</i>	Blóðsykursfall (við notkun samhliða súlfónýlúrealyfi eða insúlíni) ^b		Vökvaskortur ^{b,e} Þorsti ^{**}	Ketónblóðsýring af völdum sykursýki ^{b,k,l}	Mjólkursýru-blóðsýring B12 vítamín skortur ^{h,§}
<i>Taugakerfi</i>		Truflanir á bragðskyni [§] Sundl			
<i>Meltingarfæri</i>	Einkenni frá meltingarfærum ^{l,§}		Hægðatregða ^{**} Munnþurrkur ^{**}		
<i>Lifur og gall</i>					Truflun á lifr starfsemi [§] Skorpulifur [§]
<i>Húð og undirhúð</i>		Útbrot ^m			Ofsakláði [§] Roðapot [§] Kláði [§]
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>		Bakverkur [*]			
<i>Nýru og þvagfæri</i>		Þvaglátatregða Ofsamiga ^{*,f}	Næturmiga ^{**}		
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>			Kláði í sköpum og leggöngum ^{**} Kláði í kynfærum ^{**}		

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Rannsóknarniðurstöður		Hækkun blóðkorna skila ^g Minnkuð kreatínin-úthreinsun við upphafsmeðferð ^b Blóðfituröskun ^j	Aukning á kreatínini í blóði við upphafsmeðferð ^{a,b} Aukning þvagefnis í blóði ^{**} Þyngdartap ^{**}		

^aTaflan sýnir upplýsingar varðandi allt að 24 vikna meðferð (skammtíma) burtséð frá neyðarmeðferð til að leiðrétta blóðsykur, að undanteknu því sem merkt er §, þar byggjast aukaverkanir og tíðni á upplýsingum úr SmPC fyrir metformin innan Evrópusambandsins.

^bSjá viðeigandi undirkafla varðandi nánari upplýsingar.

^cSkapa- og leggangabólga, húfubólga (balanitis), og tengdar sýkingar í kynfærum, eiga t.d. við um fyrirfram skilgreindu hugtökin: sveppasýking í sköpum og kynfærum, sýking í leggöngum, húfubólga, sveppasýking í kynfærum, hvítsveppasýking í sköpum og leggöngum, skapa- og leggangabólga, hvítsveppasýking í húfu, hvítsveppasýking í kynfærum, sýking í kynfærum, sýking í kynfærum karla, reðursýking, skapabólga, skapabólga vegna bakteríusýkingar, graftarkýli á sköpum.

^dÞvagfærasýking felur í sér eftirfarandi hugtök, raðað eftir tíðni: þvagfærasýking, blöðrubólga, þvagfærasýking af völdum kóligerla, þvag- og kynfærasýking, nýra- og skjóðubólga, blöðruþríhrynbólga, þvagrásarbólga, nýmasýking og blöðruhálskirtilsbólga.

^eVökvaskortur felur t.d. í sér fyrirfram skilgreindu hugtökin: vökvaskortur, blóðmagnsskortur, lágþrýstingur.

^fOfsamiga felur í sér hugtökin: óeðlilega tíð þvaglát, ofmiga, aukinn þvagútskilnaður.

^gMeðalbreytingar frá grunnildi á blóðkornaskilum voru 2,30% fyrir dapagliflozin 10 mg á móti -0,33% fyrir lyfleysu. Tilkynnt var um blóðkornaskilagildi >55% hjá 1,3% þátttakenda sem fengu dapagliflozin 10 mg á móti 0,4% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

^hLangtímameðferð með metformini hefur verið tengd minnkuðu frásogi á B12 vítamíni sem getur í örfáum tilvikum valdið klínískt marktækum B12 vítamín skorti (t.d. risakímfrumublóðleysi (megaloblastic anaemia)).

ⁱEinkenni frá meltingarfærum eins og ógleði, uppköst, niðurgangur, kvíðverkir og lystarleysi koma yfirleitt fram í upphafi meðferðar og ganga yfirleitt til baka sjálfkrafa.

^jMeðalbreyting á prósentugildi frá grunnildi fyrir dapagliflozin 10 mg á móti lyfleysu, talið í sömu röð, var:

heildarkólesteról 2,5% á móti 0,0%; HDL kólesteról 6,0% á móti 2,7%; LDL kólesteról 2,9% á móti -1,0%; þriglýseríð -2,7% á móti -0,7%.

^kSjá kafla 4.4

^lGreint frá í rannsókn á áhrifum á hjarta og æðar hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Tíðnin er byggð á árshlutfalli.

^mAukaverkunin kom fram við eftirlit eftir markaðssetningu. Útbrot fela í sér eftirfarandi hugtök, talin upp eftir tíðni í klínískum rannsóknum: útbrot, útbreidd útbrot, útbrot með kláða, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, útbrot með graftarbólum, blöðruútbrot og roðaútbrot. Í klínískum rannsóknum með virkum samanagerð og lyfleysu (dapagliflozin, N=5.936, allur viðmiðunarhópur, N=3.403), var tíðni útbrot fyrir dapagliflozin (1,4%) og allan viðmiðunarhóp (1,4%) svipuð.

*Tilkynnt hjá $\geq 2\%$ þátttakenda og $\geq 1\%$ fleirum og a.m.k. 3 fleiri þátttakendum sem fengu dapagliflozin 10 mg samanagerð við lyfleysu.

**Tilkynnt af rannsakanda sem hugsanlega tengt, líklega tengt eða tengt rannsóknarmeðferð og tilkynnt hjá $\geq 0,2\%$ þátttakenda og $\geq 0,1\%$ fleirum og að minnsta kosti 3 fleiri þátttakendum sem meðhöndlaðir voru með dapagliflozini 10 mg, samanagerð við lyfleysu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Dapagliflozin ásamt metformini

Blóðsykursfall

Í rannsóknum á dapagliflozini sem viðbótarmeðferð við metformin var greint frá minniháttar tilvikum blóðsykursfalls með svipaðri tíðni og hjá hópnum sem fékk dapagliflozin 10 mg ásamt metformini (6,9%) og hópnum sem fékk lyfleysu ásamt metformini (5,5%). Ekki var greint frá meiriháttar tilvikum blóðsykursfalls. Svipaðar niðurstöður sáust fyrir samsetninguna dapagliflozin ásamt metformini hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið lyfjameðferð áður.

Í rannsókn á viðbótarmeðferð við metformin og súlfónýlúrealyf í allt að 24 vikur, var greint frá tilvikum minni háttar blóðsykursfalls hjá 12,8% einstaklinga sem fengu meðferð með dapagliflozini 10 mg ásamt metformini og súlfónýlúrealyfi, og hjá 3,7% einstaklinga sem fengu meðferð með lyfleysu ásamt metformini og súlfónýlúrealyfi. Ekki var greint frá tilvikum alvarlegs blóðsykursfalls.

Dapagliflozin

Skapa- og leggangabólga, húfubólga og tengdar sýkingar í kynfærum

Í sameinuðum öryggisupplýsingum úr rannsóknunum 13 var greint frá skapa- og leggangabólgu, húfubólgu og tengdum sýkingum í kynfærum hjá 5,5% og 0,6% þátttakenda sem fengu

dapagliflozin 10 mg og lyfleysu, talið í sömu röð. Flestar sýkingarnar voru vægar til miðlungsslæmar og þátttakendur svöruðu hefðbundinni upphafsmeðferð og þær leiddu mjög sjaldan til stöðvunar dapagliflozinmeðferðar. Þessar sýkingar voru algengari hjá konum (8,4% fyrir dapagliflozin og 1,2% fyrir lyfleysu), og þátttakendur með fyrri sögu voru líklegri til að fá endurtekna sýkingu.

Í rannsókn á áhrifum dapagliflozins á hjarta og æðar var fjöldi sjúklinga með alvarlegu aukaverkanirnar sýkingar á kynfærum lítill og jafnt skipt á milli hópa: 2 sjúklingar í dapagliflozinhópnum og 2 í lyfleysuhópnum.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá Fourniers drep hjá sjúklingum sem nota SGLT2 hemla, þ.m.t. dapagliflozin (sjá kafla 4.4).

Í rannsókn á áhrifum dapagliflozins á hjarta og æðar með 17.160 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og þar sem miðgildi útsetningar var 48 mánuðir var greint frá alls 6 tilvikum af Fourniers drep, einu í hópnum sem fékk dapagliflozin og 5 í lyfleysuhópnum.

Blóðsykursfall

Tíðni blóðsykursfalls var háð bakgrunnsmeðferð í hverri rannsókn fyrir sig.

Í rannsóknnum á dapagliflozini sem viðbótarmeðferð við metformin eða sem viðbótarmeðferð við sitagliptin (með eða án metformins) var tíðni minni háttar tilvika blóðsykursfalls svipuð (< 5%) í meðferðarhópnum, þ.m.t. í lyfleysuhópnum, fyrir allt að 102 vikna meðferð. Í öllum rannsóknunum voru meiriháttar tilvik blóðsykursfalls sjaldgæf og sambærileg milli hópa sem meðhöndlaðir voru með dapagliflozini eða lyfleysu. Í rannsóknnum með viðbótarmeðferð við insúlín var tíðni blóðsykursfalls hærri (sjá kafla 4.5).

Í rannsókn á viðbótarmeðferð við insúlín í allt að 104 vikur, var greint frá tilvikum alvarlegs blóðsykursfalls hjá 0,5% og 1,0% einstaklinga sem fengu meðferð með dapagliflozini 10 mg ásamt insúlíni, í 24. viku og 104. viku, talið í sömu röð, og hjá 0,5% einstaklinga sem fengu meðferð með lyfleysu ásamt insúlíni, í 24. viku og 104. viku. Í 24. viku hafði verið greint frá vægum tilvikum blóðsykursfalls hjá 40,3% einstaklinga sem fengu dapagliflozin 10 mg ásamt insúlíni og hjá 53,1% einstaklinga í 104. viku, í 24. viku hafði verið greint frá vægum tilvikum blóðsykursfalls hjá 34,0% einstaklinga sem fengu lyfleysu ásamt insúlíni og hjá 41,6% einstaklinga í 104. viku.

Í rannsókn á áhrifum dapagliflozins á hjarta og æðar varð ekki vart við aukna hættu á alvarlegu blóðsykursfalli við meðferð með dapagliflozini samanborið við lyfleysu. Greint var frá alvarlegum tilvikum blóðsykursfalls hjá 58 (0,7%) sjúklingum sem fengu dapagliflozin og 83 (1,0%) sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Vökvaskortur

Í sameinuðum öryggisupplýsingum úr rannsóknunum 13 var tilkynnt um tilvik sem benda til vökvaskorts (þ.m.t. tilkynningar um vökvaskort, blóðmagnsskort eða lágþrýsting) hjá 1,1% og 0,7% þátttakenda sem fengu dapagliflozin 10 mg og lyfleysu, talið í sömu röð; alvarleg tilvik komu fyrir hjá < 0,2% þátttakenda og var jafnvægi milli tilkynninga í dapagliflozin 10 mg og lyfleysuhópnum (sjá kafla 4.4).

Í rannsókn á áhrifum dapagliflozins á hjarta og æðar var fjöldi sjúklinga með tilvik sem benda til vökvaskorts jafnt skipt á milli meðferðarhópa: 213 (2,5%) í dapagliflozinhópnum og 207 (2,4%) í lyfleysuhópnum. Greint var frá alvarlegum aukaverkunum hjá 81 (0,9%) í dapagliflozinhópnum og 70 (0,8%) í lyfleysuhópnum. Yfirleitt var fjöldi tilvika svipaður hjá meðferðarhópnum með tilliti til allra undirhópa hvað varðar aldur, notkun þvagaræsilyfja, blóðþrýsting og notkun ACE-hemla/angiotensin II viðtakablokka. Hjá sjúklingum með upphafsgildi eGFR < 60 ml/mín./1,73 m² voru 19 tilvik alvarlegra aukaverkana sem bentu til vökvaskorts í dapagliflozinhópnum og 13 tilvik í lyfleysuhópnum.

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki

Í rannsókn á áhrifum dapagliflozins á hjarta og æðar þar sem miðgildi útsetningar var 48 mánuðir var greint frá ketónblóðsýringu hjá 27 sjúklingum sem fengu dapagliflozin 10 mg og 12 sjúklingum í lyfleysuhópnum. Tilvikin dreifðust jafnt yfir rannsóknartímabilið. Af þeim 27 sjúklingum með ketónblóðsýringu í dapagliflozinhópnum voru 22 á meðferð með insúlíni samhliða þegar tilvikið kom fram. Áhættuþættir ketónblóðsýringar voru eins og gert var ráð fyrir hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (sjá kafla 4.4).

Þvagfærasýkingar

Í sameinuðum öryggisupplýsingum úr rannsóknunum 13 var oftast greint frá þvagfærasýkingum fyrir dapagliflozin 10 mg samanborið við lyfleysu (4,7% á móti 3,5%, talið í sömu röð, sjá kafla 4.4). Flestar sýkingarnar voru vægar til miðlungsslæmar, og þátttakendur svöruðu hefðbundinni upphafsmeðferð og þær leiddu mjög sjaldan til stöðvunar dapagliflozins meðferðar. Þessar sýkingar voru algengari hjá konum, og þátttakendur með fyrri sögu voru líklegri til að fá endurtekna sýkingu.

Í rannsókn á áhrifum dapagliflozins á hjarta og æðar var sjaldnar greint frá alvarlegum þvagfærasýkingum með dapagliflozini 10 mg samanborið við lyfleysu, 79 (0,9%) tilvik samanborið við 109 (1,3%) tilvik.

Kreatínín-aukning

Aukaverkanir í tengslum við aukningu kreatíníns voru dregnar saman í hóp (t.d. minnkuð úthreinsun kreatíníns úr nýrum, skert nýrnastarfsemi, aukið kreatínín í blóði og minnkaður gaukulsíunarhraði). Tilkynnt var um einhverjar þessara aukaverkana hjá 3,2% sjúklinga sem fengu dapagliflozin 10 mg og 1,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum með eðlilega eða vægt skerta nýrnastarfsemi (grunnildi eGFR ≥ 60 ml/mín./1,73 m²) var tilkynnt um slíkar aukaverkanir hjá 1,3% sjúklinga sem fengu dapagliflozin 10 mg og 0,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Aukaverkanirnar voru algengari hjá sjúklingum með grunnildi eGFR ≥ 30 og < 60 ml/mín./1,73 m² (18,5% dapagliflozin 10 mg á móti 9,3% lyfleysu).

Frekara mat á sjúklingum sem fengu aukaverkanir tengdar nýrum, leiddi í ljós að hjá flestum breyttust gildi kreatíníns $\leq 0,5$ mg/dl frá grunnildum. Kreatínín-aukningin gekk venjulega yfir við áframhaldandi meðferð eða var afturkræf eftir að meðferð var hætt.

Í rannsókn á áhrifum dapagliflozins á hjarta og æðar, þ.m.t. aldraðir sjúklingar og sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (eGFR minna en 60 ml/mín./1,73 m²), lækkaði eGFR með tímanum hjá báðum meðferðarhópnum. Eftir 1 ár var meðalgildi eGFR lítið eitt lægra, og eftir 4 ár var meðalgildi eGFR lítið eitt hærra í dapagliflozinhópnum samanborið við lyfleysuhópinn.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ekki hefur verið rannsakað hvort hægt er að fjarlægja dapagliflozin með blóðskilun. Árangursríkasta aðferðin við að fjarlægja metformín og laktat er blóðskilun.

Dapagliflozin

Hjá heilbrigðum einstaklingum kom ekki fram eiturverkun eftir inntöku stakra skammta af dapagliflozini sem voru allt að 500 mg (50-faldur ráðlagður skammtur fyrir menn). Þessir einstaklingar voru með greinanlegt magn glúkósa í þvagi í skammtatengdan tíma (að minnsta kosti 5 daga eftir 500 mg skammt) og engar tilkynningar bárust um vökvaskort, lágþrýsting eða blóðsaltaójafnvægi og engin klínísk mikilvæg áhrif komu fram á QTc-bil. Tíðni blóðsykursfalls var svipuð samanborið við lyfleysu. Í klínískum rannsóknum þar sem skammtar allt að 100 mg voru gefnir heilbrigðum einstaklingum (10-faldur ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum) og einstaklingum

með sykursýki af tegund 2 einu sinni á dag í 2 vikur kom í ljós að tíðni blóðsykursfalls var örlítið hærrí en hjá þeim sem fengu lyfleysu og var ekki háð skammti. Tíðni aukaverkana þ.m.t. vökvaskortur og lágþrýstingur var svipuð hjá þeim sem fengu lyfleysu. Ekki voru klínískt mikilvægar breytingar á viðmiðunarþáttum rannsóknarniðurstaðna, þ.m.t. blóðsölt og mælingum á nýrnastarfsemi.

Komi til ofskömmunar skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð með hliðsjón af klínísku ástandi sjúklingsins.

Metformin

Mjög mikil ofskömmun eða samhliða hætta af völdum metformins getur leitt til mjólkursýrublóðsýringar. Mjólkursýrublóðsýring er bráðaástand og þarf að meðhöndla á sjúkrahúsi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkilyf, Blóðsykurslækkandi lyf til inntöku í blöndum, ATC-flokkur: A10BD15

Verkunarháttur

Xigduo er blanda tveggja blóðsykurslækkandi lyfja með mismunandi verkunarhátt og samlegðaráhrif til að bæta stjórn á blóðsykri hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2: dapagliflozin er SGLT2 hemill og metformin hýdróklóríð er af flokki bígúaníða.

Dapagliflozin

Dapagliflozin er mjög öflugur (K_i : 0,55 nM), sértækur og afturkræfur hemill SGLT2.

SGLT2 er tjáð sértækt í nýrum og hefur engin tjáning fundist í meira en 70 öðrum vefjum, þ.m.t. lifur, beinagrindarvöðvum, fituvef, brjóstum, blöðru og heila. SGLT2 er aðalflutningsprótein sem stuðlar að endurupptöku glúkósa úr gauksliun aftur í blóðrásina. Þótt of hár blóðsykur sé til staðar í sykursýki af tegund 2 heldur endurupptaka síaðs glúkósa áfram. Dapagliflozin hefur góð áhrif á bæði fastandi blóðsykur og blóðsykur eftir máltíð, með því að draga úr endurupptöku glúkósa í nýrum sem leiðir til útskilnaðar glúkósa með þvagi. Þessi útskilnaður glúkósa (verkun sem veldur útskilnaði með þvagi) kemur fram eftir fyrsta skammt og heldur áfram allt 24 klst. bilið sem er á milli skammta og er viðvarandi meðan á meðferð stendur. Magn glúkósa sem hverfur á brott um nýru með þessum verkunarhætti er háð þéttni glúkósa í blóði og GFR. Dapagliflozin skerðir ekki eðlilega glúkósamyndun í líkamanum sem svörun við blóðsykursfalli. Dapagliflozin verkar óháð insúlínseyti og insúlínáhrifum. Í klínískum rannsóknum á dapagliflozin hefur komið fram aukið jafnvægi í líkani fyrir mat á beta frumum (HOMA beta-frumur).

Útskilnaður glúkósa með þvagi örvaður af dapagliflozini tengist hitaeiningatapi og þyngdartapi. Hömlun dapagliflozins á samhliða flutningi á glúkósa og natríum tengist einnig vægri þvagræsandi verkun og skammvinnri natríummigu.

Dapagliflozin hamlar ekki öðrum flutningspróteinum sem eru mikilvæg fyrir flutning glúkósa í útlægan vef og er > 1.400 falt sértækara fyrir SGLT2 samanborið við SGLT1, sem er aðalflutningspróteinið í þörmum sem sér um frásog glúkósa.

Metformin

Metformin er bígúaníð með blóðsykurslækkandi áhrif, sem lækkar bæði grunn og eftirmáltíðar glúkósa í plasma. Það örvar ekki insúlínseytingu og veldur því ekki of lágum blóðsykri.

Verkunarháttur metformins getur verið þrenns konar:

- með minnkun á glúkósaframléiðslu í lifur með því að hamla nýmyndun glúkósa og glýkógensundrun;

- með því að auka lítillega insúlínnæmi og bæta þannig útlæga upptöku glúkósa og nýtingu í vöðvum;
- með því að tefja frásog glúkósa úr smáþörmum.

Metformin örvar glýkógenmyndun í frumum með áhrifum á glýkógensyntasa. Metformin eykur flutningsgetu sértækra glúkósaflutningspróteina í hinnum (GLUT-1 og GLUT-4).

Lyfhrif

Dapagliflozin

Aukning á magni glúkósa í þvagi kom fram hjá heilbrigðum einstaklingum og einstaklingum með sykursýki af tegund 2 eftir gjöf dapagliflozin. Um það bil 70 g af glúkósa skildust út með þvagi á sólarhring (sem svarar 280 hitaeningum/sólarhring), hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 við dapagliflozin skammt sem var 10 mg/sólarhring í 12 vikur. Vísbendingar um viðvarandi útskilnað glúkósa komu fram hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem fengu dapagliflozin 10 mg/sólarhring í allt að 2 ár.

Þessi útskilnaður glúkósa í þvagi við notkun dapagliflozins leiðir einnig til osmótískrar þvagræsingar og eykur þvagmagn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Aukning þvagmagns hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem meðhöndlaðir voru með dapagliflozini 10 mg var viðvarandi í 12. viku og nam u.þ.b. 375 ml/sólarhring. Aukning þvagmagns tengdist lítilli tímabundinni aukningu á útskilnaði natríums um nýru sem tengdist ekki breytingu á natríumgildum í sermi.

Útskilnaður þvagsýru með þvagi jókst einnig tímabundið (í 3-7 daga) og henni fylgdi viðvarandi minnkun á þéttni þvagsýru í sermi. Í 24. viku var minnkun á þéttni þvagsýru í sermi á bilinu -48,3 til -18,3 míkromól/l (-0,87 til -0,33 mg/dl).

Gerður var samanburður á lyfhrifum 5 mg dapagliflozins tvisvar á dag og 10 mg dapagliflozin einu sinni á dag hjá heilbrigðum einstaklingum. Hömlun endurfrásogs glúkósa í nýrum við stöðuga þéttni og útskilið magn glúkósa með þvagi á 24 klst. tímabili var það sama.

Metformin

Hjá mönnum hefur metformin góð áhrif á fituefnaskipti, óháð verkun á hækkaðan blóðsykur. Sýnt hefur verið fram á þetta við lækningarlega skammta í löngum eða frekar löngum klínískum samanburðarrannsóknum: metformin lækkar heildarkólesteról, LDL kólesteról og magn þriglýseríða.

Í klínískum rannsóknum tengdist notkun metformins annaðhvort stöðugri líkamsþyngd eða lítillægri þyngdaraukningu.

Verkun og öryggi

Bæði bætt blóðsykurstjórn og lækkuð sjúkdóms- og dánartíðni vegna hjarta og æðasjúkdóma, eru órjúfanlegir þættir í meðferð við sykursýki af tegund 2.

Samhliðagjöf dapagliflozins og metformins hefur verið rannsökuð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2, þar sem ekki hefur náðst viðunandi stjórn með sérstöku mataræði og æfingum eingöngu, og hjá sjúklingum þar sem ekki hefur náðst viðunandi stjórn með metformini eingöngu eða í samsettri meðferð með DPP-4 hemli (sitagliptin), súlfónýlúrealyfi eða insúlíni. Meðferð með dapagliflozini ásamt metformini leiddi í ljós jákvæðar breytingar á HbA1c og fastandi plasmaglúkósa (FPG) sem höfðu klíniska þýðingu og voru tölfræðilega marktækar við alla skammta borið saman við samanburðarhóp. Klínískt mikilvægu áhrif á blóðsykur voru viðvarandi á langtímaframhaldstímabili í allt að 104 vikur. Lækkun á HbA1c varð hjá öllum undirhópum þ.á m. eftir kyni, aldri, kynþætti, sjúkdómslengd og grunnildi líkamsþyngdarstuðuls (BMI). Auk þess sást tölfræðilega marktæk og klínískt mikilvæg jákvæð þróun meðaltalsbreytinga frá grunnildi á líkamsþyngd í 24. viku við samsetta meðferð með dapagliflozini og metformini samanborið við hjá viðmiðunarhóp. Lækkun líkamsþyngdar hélst á langtímaframhaldstímabili í allt að 208 vikur. Auk þess var gjöf dapagliflozins tvisvar á dag sem viðbótarmeðferð við metformin áhrifarík og örugg hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Ennfremur fóru fram tvær 12 vikna samanburðarránnsóknir með lyfleysu hjá sjúklingum með háþrýsting og með sykursýki af tegund 2, sem ófullnægjandi stjórn var á.

Í rannsókn á áhrifum á hjarta og æðar (DECLARE) dró dapagliflozin, sem viðbót við hefðbundna meðferð, úr hjarta-, æða- og nýrnatilvikum hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Blóðsykursstjórn

Samsett viðbótarmeðferð

Í 52 vikna jafngildisrannsókn með virkum samanburði (með 52 og 104 vikna framlengingartímabilum) var dapagliflozin 10 mg metið sem viðbótarmeðferð við metformin samanborið við sulfónýlúrealyf (glipizíð) sem viðbótarmeðferð við metformin hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórn (HbA1c > 6,5% og ≤ 10%). Niðurstöðurnar sýndu svipaða meðallækkun á HbA1c frá grunnildi fram að 52. viku samanborið við glipizíð, og sýndu þannig fram á jafngildi (tafla 3). Í 104. viku var aðlöguð meðalbreyting HbA1c frá grunnildi -0,32% hjá þeim sem fengu dapagliflozin og -0,14% hjá þeim sem fengu glipizíð. Í 208. viku var aðlöguð meðalbreyting HbA1c frá grunnildi -0,10% hjá þeim sem fengu dapagliflozin og -0,20% hjá þeim sem fengu glipizíð. Eftir 52, 104 og 208 vikur, höfðu tilvik blóðsykursfalls í að minnsta kosti eitt skipti komið fyrir hjá marktækt lægra hlutfalli einstaklinga í hópnum sem meðhöndlaður var með dapagliflozini (3,5%, 4,3% og 5,0%, talið í sömu röð) samanborið við glipizíð (40,8%, 47,0% og 50,0%, talið í sömu röð). Hlutfall þeirra sem voru enn í rannsókninni í 104. og 208. viku var 56,2% og 39,7% hjá hópnum sem fékk meðferð með dapagliflozini og 50,0% og 34,6% hjá hópnum sem fékk meðferð með glipizíði.

Tafla 3. Niðurstöður í 52. viku (síðasta mat sem fór fram^a) í rannsókn með virkum samanburði, þar sem dapagliflozin var borið saman við glipizíð sem viðbótarmeðferð við metformin

Viðmiðunarþættir	Dapagliflozin + metformin	Glipizíð + metformin
N^b	400	401
HbA1c (%)		
Grunngildi (meðaltal)	7,69	7,74
Breyting frá grunnildi ^c	-0,52	-0,52
Mismunur miðað við glipizíð + metformin ^c (95% CI)	0,00 ^d (-0,11; 0,11)	
Líkamsþyngd (kg)		
Grunngildi (meðaltal)	88,44	87,60
Breyting frá grunnildi ^c	-3,22	1,44
Mismunur miðað við glipizíð + metformin ^c (95% CI)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^aSíðasta mat sem fór fram

^bSlembivaldir og meðhöndlaðir sjúklingar sem höfðu verið metnir við grunnildi og metnir að minnsta kosti einu sinni eftir grunnildi með tilliti til verkunar

^cMeðaltal aðlagð að grunnildi með aðferð minnstu fervika

^dJafngilt glipizíð + metformin

*p-gildi < 0,0001

Dapagliflozin sem viðbótarmeðferð við metformin eitt og sér, metformin ásamt sitagliptini, sulfónýlúrealyfi eða insúlíni (með eða án blóðsykurslækkandi lyfi til inntöku þ.m.t. metformin) leiddi til tölfræðilega marktækrar meðaltalslækkunar á HbA1c í 24. viku samanborið við þá sem fengu lyfleysu (p < 0,0001, tölur 4, 5 og 6). Tölfræðilega marktæk lækkun varð á HbA1c í 16. viku með dapagliflozin 5 mg tvisvar á dag samanborið við hjá þeim sem fengu lyfleysu (p < 0,0001, tafla 4).

Lækkun á HbA1c sem sást í 24. viku var viðvarandi í rannsóknnum á samsettri meðferð með viðbótarlyfi. Varðandi rannsókn á viðbótarmeðferð við metformin var lækkun á HbA1c viðvarandi út 102. viku (-0,78% og 0,02% aðlöguð meðalbreyting frá grunnildi fyrir dapagliflozin 10 mg og lyfleysu, talið í sömu röð). Fyrir metformin ásamt sitagliptin var í 48. viku aðlöguð meðalbreyting frá grunnildi fyrir 10 mg dapagliflozin -0,44% og 0,15% fyrir lyfleysu. Í 104. viku hjá þeim sem fengu insúlín (með eða án annarra blóðsykurslækkandi lyfja, þ.m.t. metformin) var lækkun HbA1c -0,71% aðlöguð meðalbreyting frá grunnildi hjá þeim sem fengu dapagliflozin 10 mg og -0,06% hjá þeim sem fengu lyfleysu. Í 48. og 104. viku var insúlínskammtur stöðugur samanborið við grunnildi hjá einstaklingum sem voru meðhöndlaðir með dapagliflozini 10 mg og var meðalskammtur

76 a.e./sólárhring. Í lyfleysuhópnum var aukning frá grunnildi um 10,5 a.e./sólárhring í 48. viku og um 18,3 a.e./sólárhring í 104. viku (meðalskammtur 84 og 92 a.e./sólárhring, talið í sömu röð). Hlutfall sjúklinga sem var ennþá í rannsókninni í 104. viku var 72,4% af þeim sem fengu dapagliflozin 10 mg og 54,8% af þeim sem fengu lyfleysu.

Í stakri greiningu á sjúklingum sem fengu insúlín ásamt metformini sást svipuð lækkun á HbA1c, og sást hjá öllum sjúklingunum, hjá þeim sem fengu dapagliflozin og insúlín ásamt metformini. Í 24. viku var breyting á HbA1c frá grunnildi -0.93% hjá þeim sem fengu dapagliflozin og insúlín ásamt metformini.

Tafla 4. Niðurstöður úr 24 vikna (síðasta mat sem fór fram^a) samanburðarrannsókn með lyfleysu með dapagliflozin sem viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með metformini eða metformini ásamt sitagliptini

N ^c	Viðbót í samsettri meðferð					
	Metformin ¹		Metformin ^{1, b}		Metformin ¹ + Sitagliptin ²	
	Dapagliflozin 10 mg QD	Lyfleysa QD	Dapagliflozin 5 mg BID	Lyfleysa BID	Dapagliflozin 10 mg QD	Lyfleysa QD
	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Grunngildi (meðaltal)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Breyting frá grunnildi ^d	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Mismunur miðað við lyfleysu ^d (95% CI)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,35* (-0,52; -0,18)		-0,40* (-0,58; -0,23)	
Einstaklingar (%) sem náðu: HbA1c < 7%						
Aðlagð miðað við grunnildi	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
Líkamsþyngd (kg)						
Grunngildi (meðaltal)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Breyting frá grunnildi ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Mismunur miðað við lyfleysu ^d (95% CI)	-1,97* (-2,63; 1,31)		-1,88*** (-2,52; -1,24)		-1,87* (-2,61; -1,13)	

QD: einu sinni á dag; BID: tvisvar á dag

¹ Metformin \geq 1.500 mg/dag,

² sitagliptin 100 mg/dag

^a Síðasta mat sem fór fram: Síðasta mat (fyrir neyðarmeðferð hjá sjúklingum sem fengu neyðarmeðferð) sem fór fram

^b Samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 16 vikur

^c Allir slembivaldir sjúklingar sem fengu að minnsta kosti einn skammt af tvíblindu rannsóknarlyfi á stutta tvíblinda tímabilinu

^d Aðlagð að grunnildi með aðferð minnstu fervika

* p-gildi < 0,0001 m.v. lyfleysu + blóðsykurslækkandi lyf til inntöku

** p-gildi < 0,05 m.v. lyfleysu + blóðsykurslækkandi lyf til inntöku

*** Breyting á prósentugildi líkamsþyngdar var greind sem lykil aukaendapunktur (p < 0,0001), algild breyting á líkamsþyngd (í kg) var greind með lágmarks p-gildi (p < 0,0001).

Tafla 5. Niðurstöður úr 24 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu á dapagliflozini í samsettri meðferð með metformini og súlfónýlúrealyfi

	Samsett meðferð	
	Súlfónýlúrealyf + Metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Lyfleysa
N^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Grunngildi (meðaltal)	8,08	8,24
Breyting frá grunngildi ^c	-0,86	-0,17
Mismunur miðað við lyfleysu ^c (95% CI)	-0,69* (-0,89, -0,49)	
Einstaklingar (%) sem náðu:		
HbA1c < 7%		
Aðlagð miðað við grunngildi	31,8*	11,1
Líkamsþyngd (kg)		
Grunngildi (meðaltal)	88,57	90,07
Breyting frá grunngildi ^c	-2,65	-0,58
Mismunur miðað við lyfleysu ^c (95% CI)	-2,07* (-2,79, -1,35)	

¹ Metformin (lyfjaform með hraða losun eða forðalyfjaform) ≥ 1.500 mg/sólarhring ásamt hámarksskammti sem þolist, sem verður að vera að minnsta kosti hálfur hámarksskammtur af súlfónýlúrealyfi í að minnsta kosti 8 vikur áður en þátttaka hófst.

^a Slembivaldir og meðhöndlaðir sjúklingar sem höfðu verið metnir við grunngildi og metnir að minnsta kosti einu sinni eftir grunngildi með tilliti til verkunar

^b HbA1c greint með því að nota LRM (Longitudinal repeated measures analysis)

^c Aðlagð að grunngildi með aðferð minnstu fervika

*p-gildi < 0.0001 m.v. lyfleysu + blóðsykurslækkandi lyf til inntöku

Tafla 6. Niðurstöður í 24. viku (síðasta mat sem fór fram^a) í samanburðarrannsókn með lyfleysu á dapagliflozini í samsettri meðferð með insúlíni (eingöngu eða ásamt blóðsykurslækkandi lyfi til inntöku, þ.m.t. metformini)

	Dapagliflozin 10 mg + insúlín ± blóðsykurslækkandi lyf til inntöku ²	Lyfleysa + insúlín ± blóðsykurslækkandi lyf til inntöku ²
Viðmiðunarþættir		
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Grunngildi (meðaltal)	8,58	8,46
Breyting frá grunngildi ^c	-0,90	-0,30
Mismunur miðað við lyfleysu ^c (95% CI)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Líkamsþyngd (kg)		
Grunngildi (meðaltal)	94,63	94,21
Breyting frá grunngildi ^c	-1,67	0,02
Mismunur miðað við lyfleysu ^c (95% CI)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Meðaldagsskammtur af insúlíni (a.e.)¹		
Grunngildi (meðaltal)	77,96	73,96
Breyting frá grunngildi ^c	-1,16	5,08
Mismunur miðað við lyfleysu ^c (95% CI)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Einstaklingar með		

meðalminnkun á dagsskömmtum insúlíns um að minnsta kosti 10% (%)	19,7**	11,0
--	--------	------

^aSíðasta mat sem fór fram: Síðasta mat (fyrir eða á þeim degi sem insúlínskammtur var fyrst aukinn, ef þörf var á) sem fór fram.

^bAllir slembivaldir sjúklingar sem fengu að minnsta kosti einn skammt af tvíblindu rannsóknarlyfi á stutta tvíblindu tímabilinu

^c Meðaltal aðlagð að grunnildi og miðað við notkun blóðsykurslækkandi lyfs til inntöku, með aðferð minnstu fervika

*p-gildi < 0,0001 m.v. lyfleysu + insúlín ± blóðsykurslækkandi lyf til inntöku

**p-gildi < 0,05 m.v. lyfleysu + insúlín ± blóðsykurslækkandi lyf til inntöku

¹Skammtaaukning í insúlínmeðferð (þ.m.t hraðvirk, miðlungshraðvirk, og grunninsúlín) var einungis leyfð ef sjúklingar náðu fyrirfram skilgreindum viðmiðunargildum fyrir fastandi plasmaglúkósa.

²Fimmtíu prósent þátttakenda voru á einlyfjameðferð með insúlíni við grunnildi; 50% voru á 1 eða 2 blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku auk insúlíns: Í síðarnefnda hópnum voru 80% eingöngu á metformini, 12% voru metformin ásamt súlfónýlúrealyfi, og hinir voru á öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku.

Í samsettri meðferð með metformini hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið lyfjameðferð áður

Alls tóku 1.236 sjúklingar sem höfðu ekki fengið lyf áður með sykursýki af tegund 2, sem ófullnægjandi stjórn var á (HbA1c ≥ 7,5% og ≤ 12%) þátt í tveimur 24 vikna rannsóknum með virkum samanburði til að meta verkun og öryggi dapagliflozins (5 mg eða 10 mg) í samsettri meðferð með metformini hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfjameðferð áður borið saman við meðferð með hvoru lyfi fyrir sig.

Tölfræðilega marktæk lækkun varð á HbA1c með samsettri meðferð með 10 mg af dapagliflozini og metformini (allt að 2.000 mg á sólarhring) samanborið við hvort lyf fyrir sig (tafla 7) og einnig lækkaði FPG meira (samanborið við hvort lyf fyrir sig) og líkamsþyngd (samanborið við metformin).

Tafla 7. Niðurstöður í 24. viku (síðasta mat sem fór fram^a) í rannsókn með virkum samanburði á samsettri meðferð með dapagliflozini og metformini hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfjameðferð áður

Viðmiðunarþættir	Dapagliflozin 10 mg + Metformin	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Grunngildi (meðaltal)	9,10	9,03	9,03
Breyting frá grunngildi ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Mismunur miðað við dapagliflozin ^c	-0,53*		
(95% CI)	(-0,74, -0,32)		
Mismunur miðað við metformin ^c	-0,54*	-0,01	
(95% CI)	(-0,75, -0,33)	(-0,22, 0,20)	

^aSíðasta mat sem fór fram: Síðasta mat (fyrir neyðarmeðferð hjá sjúklingum sem fengu neyðarmeðferð) sem fór fram.

^bAllir slembivaldir sjúklingar sem fengu að minnsta kosti einn skammt af tvíblindu rannsóknarlyfi á stutta tvíblindu tímabilinu.

^cAðlagð að grunnildi með aðferð minnstu fervika.

*p-gildi < 0,0001.

Samsett meðferð með exenatíði með forðaverkun

Í 28 vikna tvíblindri rannsókn með virkum samanburði var samsetning dapagliflozins og exenatíðs með forðaverkun (GLP-1 viðtakaörvi) borin saman við dapagliflozin eingöngu og exenatíð með forðaverkun eingöngu hjá einstaklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórn á metformini eingöngu (HbA1c > 8% og ≤ 12%). Hjá öllum meðferðarhópnum lækkaði HbA1c miðað við grunnlínu. Í samsettu meðferðinni með dapagliflozin 10 mg og exenatíð með forðaverkun lækkaði HbA1c meira frá grunnlínu samanborið við dapagliflozin eingöngu og exenatíð með forðaverkun eingöngu (tafla 8).

Tafla 8. Niðurstöður úr einni 28-vikna rannsókn á dapagliflozini og exenatíði með forðaverkun borið saman við dapagliflozin eingöngu og exenatíð með forðaverkun eingöngu, ásamt metformini (meðferðaráætlunarbýði)

Viðmiðunarþættir	Dapagliflozin 10 mg QD + Exenatíð með forðaverkun 2 mg QW	Dapagliflozin 10 mg QD + Lyfleysa QW	Exenatíð með forðaverkun 2 mg QW + Lyfleysa QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Grunnlína (meðaltal)	9,29	9,25	9,26
Breyting frá grunnlínu ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Meðalmunur á breytingu frá grunnlínu milli samsetningar og staks lyfs (95% CI)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Einstaklingar (%) sem náðu HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Líkamsþyngd (kg)			
Grunnlína (meðaltal)	92,13	90,87	89,12
Breyting frá grunnlínu ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Meðalmunur á breytingu frá grunnlínu milli samsetningar og staks lyfs (95% CI)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD=einu sinni á sólarhring, QW=einu sinni í viku, N=fjöldi sjúklinga, CI=öryggismörk.

^aAðlagð meðaltal með aðferð minnstu fervika (LS Means) og gildi við viku 28 fyrir mismun á breytingu frá grunnlínu í meðferðarhópnum er fundið með því að nota blandað líkan með endurteknum mælingum (MMRM), þ.m.t. meðferð, svæði, HbA1c undirhópar (stratum) við grunnlínu (< 9,0% eða ≥ 9,0%), vikur og víxlhrif meðferðar eftir vikum sem bundna þætti og grunnlínugildi sem skýribreytu.

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

P-gildin eru öll aðlöguð p-gildi vegna endurtekinna mælinga.

Greiningarnar taka ekki til mælinga eftir björgunarmedferð (rescue therapy) og eftir að meðferð með rannsóknarlyfi var hætt áður en áætlað var.

Fastandi plasmaglúkósi

Meðferð með dapagliflozini sem viðbótarmedferð við metformin eitt og sér (dapagliflozin 10 mg einu sinni á dag eða dapagliflozin 5 mg tvisvar á dag) eða metformin ásamt sitagliptini, súlfónýlúrealyfi eða insúlíni leiddi til tölfræðilega marktækrar lækkunar á FPG (-1,90 til -1,20 mmól/l [-34,2 til -21,7 mg/dl]) samanborið við lyfleysu (-0,58 til 0,18 mmól/l [-10,4 til 3,3 mg/dl]) í 16. viku (5 mg tvisvar á dag) eða 24. viku. Þessi áhrif komu fram í 1. viku meðferðar og voru viðvarandi í framhaldsrannsóknum út 104. viku.

Samsett meðferð með dapagliflozini 10 mg og exenatíði með forðaverkun leiddi til marktækt meiri lækkunar á FPG í 28. viku: -3,66 mmól/l (-65,8 mg/dl), samanborið við -2,73 mmól/l (-49,2 mg/dl) fyrir dapagliflozin eingöngu (p < 0,001) og -2,54 mmól/l (-45,8 mg/dl) fyrir exenatíð eingöngu (p < 0,001).

Í sérrannsókn hjá sykursýkissjúklingum með eGFR ≥ 45 til < 60 ml/mín./1,73 m², leiddi meðferð með dapagliflozini til lækkunar á FPG í 24. viku: -1,19 mmól/l (-21,46 mg/dl) samanborið við -0,27 mmól/l (-4,87 mg/dl) fyrir lyfleysu (p=0,001).

Glúkósi eftir máltíð

Meðferð með dapagliflozini 10 mg sem viðbótarmedferð við sitagliptin ásamt metformini leiddi til lækkunar á glúkósa 2 klst. eftir máltíð í 24. viku, sem var viðvarandi í mælingum allt fram að 48. viku.

Samsett meðferð með dapagliflozini 10 mg og exenatíði með forðaverkun leiddi til marktækt meiri lækkunar á glúkósa 2 klst. eftir máltíð í 28. viku samanborið við hvort lyfið fyrir sig.

Líkamsþyngd

Meðferð með dapagliflozini sem viðbótarmeðferð við metformin eingöngu eða metformin ásamt sitagliptini, súlfónýlúrealyfi eða insúlíni (með eða án annarra blóðsykurslækkandi lyfja til inntöku, þ.m.t. metformini) dró tölfraðilega marktækt úr líkamsþyngd fram í allt að 24. viku ($p < 0,0001$, töflur 4, 5 og 6). Þessi áhrif voru viðvarandi í langtíma rannsóknum. Í 48. viku var mismunur á milli dapagliflozins sem viðbótarmeðferð við metformin ásamt sitagliptini þegar borið var saman við lyfleysu -2,07 kg. Í 102. viku var mismunur á milli dapagliflozins sem viðbótarmeðferð við metformin þegar borið var saman við lyfleysu -2,14 kg og mismunur á milli dapagliflozins sem viðbótarmeðferð við insúlín samanborið við lyfleysu -2,88 kg.

Í jafngildisrannsókn með virkum samanburði leiddi meðferð með dapagliflozini sem viðbótarmeðferð við metformin til tölfraðilega marktækra breytinga samanborið við glipizíð á líkamsþyngd um -4,65 kg í 52. viku ($p < 0,0001$, tafla 3) og voru þessi áhrif viðvarandi í 104. og 208. viku (-5,06 kg og -4,38 kg, talið í sömu röð).

Samsett meðferð með dapagliflozini 10 mg og exenatíði með forðaverkun leiddi til marktækt meira þyngdartaps samanborið við hvort lyfið fyrir sig (tafla 8).

Rannsókn á 182 sykursýkisjúklingum, sem stóð yfir í 24 vikur þar sem notaður var tvíorkubéttiskanni (DXA) til að meta líkamssamsetningu, sýndi fram á lækkun við meðferð með dapagliflozini 10 mg ásamt metformini samanborið við lyfleysu ásamt metformini, talið í sömu röð, með tilliti til líkamsþyngdar og líkamssítu samkvæmt DXA mælingu, frekar en með tilliti til fitulauss massa (lean tissue) eða vökvataps. Meðferð með dapagliflozini 10 mg ásamt metformini sýndi með segulómsskoðun tölulega minnkun á iðrafitu við meðferð með dapagliflozini samanborið við meðferð með lyfleysu ásamt metformini.

Blóðþrýstingur

Í fyrirfram skilgreindri safngreiningu á 13 samanburðarrannsóknum með lyfleysu leiddi meðferð með dapagliflozini 10 mg til breytinga frá grunnildi á slagbilsblóðþrýstingi sem nam -3,7 mmHg og þanbilsþrýstingi sem nam -1,8 mmHg miðað við -0,5 mmHg slagbils- og -0,5 mmHg þanbilsblóðþrýstingi í 24. viku hjá þeim sem fengu lyfleysu. Svipaðar lækkanir sáust allt að 104. viku.

Samsett meðferð með dapagliflozini 10 mg og exenatíði með forðaverkun leiddi til marktækt meiri lækkunar á slagbilsþrýstingi í 28. viku (-4,3 mmHg) samanborið við dapagliflozin eingöngu (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) og exenatíð með forðaverkun eingöngu (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

Í tveimur 12 vikna, samanburðarrannsóknum með lyfleysu fengu alls 1.062 sjúklingar með háþrýsting og með sykursýki af tegund 2, sem ófullnægjandi stjórn var á (þrátt fyrir stöðuga meðferð sem var í gangi með ACE-hemli eða angíótensínblokka í einni rannsókn og ACE-hemli eða angíótensínblokka auk einnar viðbótarmeðferðar við háþrýstingi í annarri rannsókn), meðferð með dapagliflozini 10 mg eða lyfleysu. Í viku 12 gildi um báðar rannsóknir að meðferð með dapagliflozini 10 mg, auk venjulegrar sykursýkismeðferðar, bætti HbA1c að meðaltali um 3,1 og minnkaði lyfleysuleiðréttan slagbilsþrýsting að meðaltali um 4,3 mmHg.

Í sérrannsókn hjá sykursýkisjúklingum með $eGFR \geq 45$ til < 60 ml/mín./1,73 m², leiddi meðferð með dapagliflozini til lækkunar á slagbilsþrýstingi í sitjandi stöðu í 24. viku: -4,8 mmHg samanborið við -1,7 mmHg fyrir lyfleysu ($p < 0,05$).

Sjúklingar með grunnildi HbA1c $\geq 9\%$

Í fyrirfram skilgreindri greiningu á sjúklingum með grunnildi HbA1c $\geq 9,0\%$ lækkaði lyfjameðferð með dapagliflozini 10 mg HbA1c marktækt í 24. viku sem viðbótarmeðferð við metformin (aðlöguð meðalbreyting frá grunnildi: -1,32% fyrir dapagliflozin og -0,53% fyrir lyfleysu).

Blóðsykursstjórn hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi CKD 3A (eGFR ≥ 45 til < 60 ml/mín./1,73 m²)

Verkun dapagliflozins var metin í sérrannsókn hjá sykursýkissjúklingum með eGFR ≥ 45 til < 60 ml/mín./1,73 m² með ófullnægjandi blóðsykursstjórn á hefðbundinni meðferð. Meðferð með dapagliflozini leiddi til lækkunar á HbA1c og líkamsþyngd samanborið við lyfleysu (tafla 9).

Tafla 9. Niðurstöður í 24. viku í samanburðarrannsókn með lyfleysu á dapagliflozini hjá sykursýkissjúklingum með eGFR ≥ 45 til < 60 ml/mín./1,73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Lyfleysa ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Grunngildi (meðaltal)	8,35	8,03
Breyting frá grunngildi ^b	-0,37	-0,03
Mismunur miðað við lyfleysu ^b (95% CI)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Líkamsþyngd (kg)		
Grunngildi (meðaltal)	92,51	88,30
Breyting á prósentugildi frá grunngildi ^c	-3,42	-2,02
Mismunur á prósentugildi frá lyfleysu ^c (95% CI)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metformin eða metformin hýdróklóríð voru hluti af hefðbundinni meðferð hjá 69,4% sjúklinga í dapagliflozin hópnum og 64,0% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

^b Aðlagð að grunngildi með aðferð minnstu fervika

^c Afleitt úr aðlöguðu grunngildi með aðferð minnstu fervika

* p<0,001

Niðurstöður með tilliti til hjarta, æða og nýrna

DECLARE (dapagliflozin effect on cardiovascular events) var alþjóðleg, fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind, klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu gerð til þess að ákvarða áhrif dapagliflozins samanborið við lyfleysu á hjarta og æðar þegar því var bætt við yfirstandandi bakgrunnsmeðferð. Sjúklingarnir voru allir með sykursýki af tegund 2 og voru annaðhvort með minnst tvo viðbótaráhættuþætti á hjarta og æðar (aldur ≥ 55 ár hjá körlum eða ≥ 60 ár hjá konum, og eitt eða fleiri af blóðfituvandamálum, háþrýstingi eða yfirstandandi tóbaksnotkun) eða staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm.

Af 17.160 slembiröðuðum sjúklingum voru 6.974 (40,6%) með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm og 10.186 (59,4%) voru ekki með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm. 8.582 sjúklingum var slembiraðað og fengu dapagliflozin 10 mg og 8.578 fengu lyfleysu, og var fylgt eftir í 4,2 ár (miðgildi).

Meðalaldur þátttakenda í rannsókninni var 63,9 ár, 37,4% voru konur. Alls höfðu 22,4% verið með sykursýki í ≤ 5 ár, meðaltími frá greiningu var 11,9 ár. Meðalgildi HbA1c var 8,3% og meðal líkamsþyngdarstuðull var 32,1 kg/m².

Við upphaf voru 10,0% sjúklinga með sögu um hjartabilun. Meðalgildi eGFR var 85,2 ml/mín./1,73 m², 7,4% sjúklinga var með eGFR < 60 ml/mín./1,73 m² og 30,3% sjúklinga voru með micro- eða macroalbúmínimigu (hlutfall albúmíns/kreatínins [UACR] ≥ 30 til ≤ 300 mg/g (micro) eða > 300 mg/g (macro)).

Flestir sjúklinganna (98%) notuðu eitt eða fleiri sykursýkilyf við upphaf, þar með talið metformin (82%), insúlín (41%) og súlfonýlúrealyf (43%).

Aðalendapunktur voru tíminn fram að fyrsta samsetta tilviki sem var dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep, blóðþurrðarslag (MACE), og tíminn fram að fyrsta samsetta tilviki sem var sjúkrahúsinnlagn vegna hjartabilunar eða dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms. Aukaendapunktur voru samsett tilvik varðandi nýru og dauðsfall af hvað ástæðu sem er.

Alvarlegar aukaverkanir á hjarta og æðar

Dapagliflozin 10 mg sýndi fram á jafngildi samanborið við lyfleysu fyrir samsett tilvik sem var dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep eða blóðþurrðarslag (einhliða $p < 0,001$).

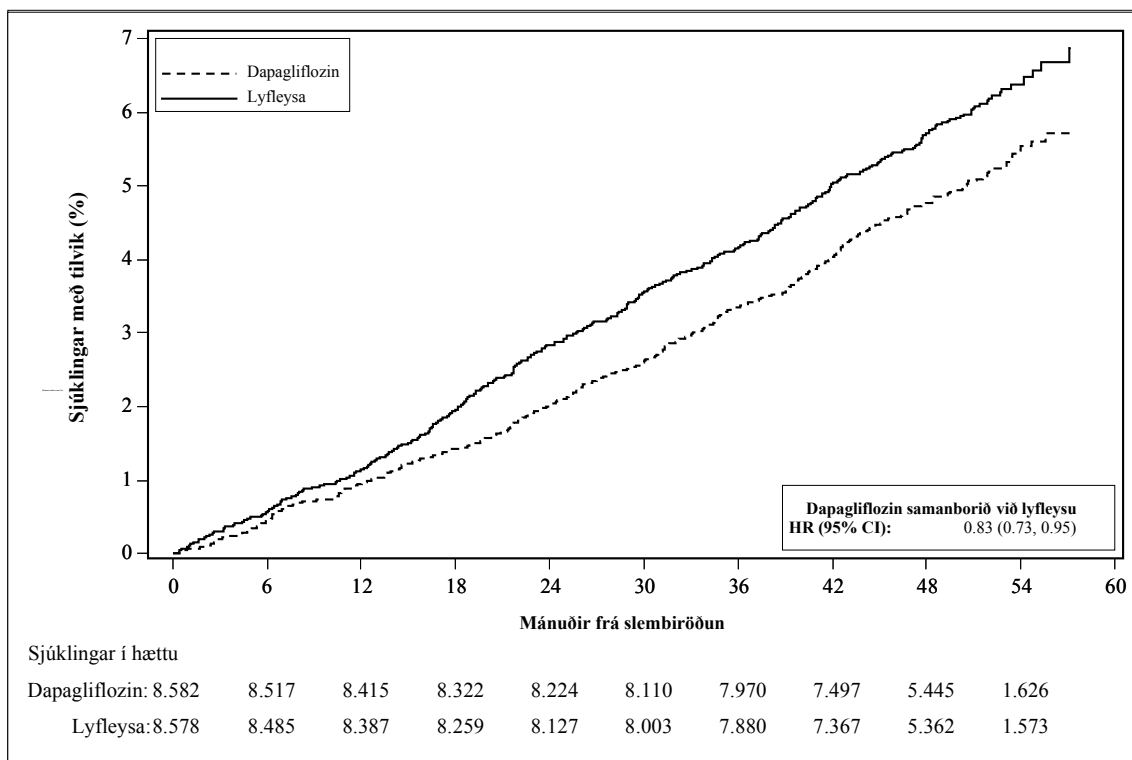
Hjartabilun eða dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms

Sýnt var fram á að dapagliflozin 10 mg var fremra lyfleysu í að koma í veg fyrir samsett tilvik sem var sjúkrahúsinnlög vegna hjartabilunar eða dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms (mynd 1).

Mismunur á meðferðaráhrifum var vegna sjúkrahúsinnlagnar vegna hjartabilunar en enginn munur var á dauðsföllum af völdum hjarta- og æðasjúkdóma (mynd 2).

Kostir meðferðar með dapagliflozini fram yfir lyfleysu komu fram hjá sjúklingum með og án staðfests hjarta- og æðasjúkdóms, með eða án hjartabilunar við upphaf, og var í samræmi í öllum lykilundirhópum, þ.m.t. aldur, kyn, nýrnastarfsemi (eGFR) og svæði.

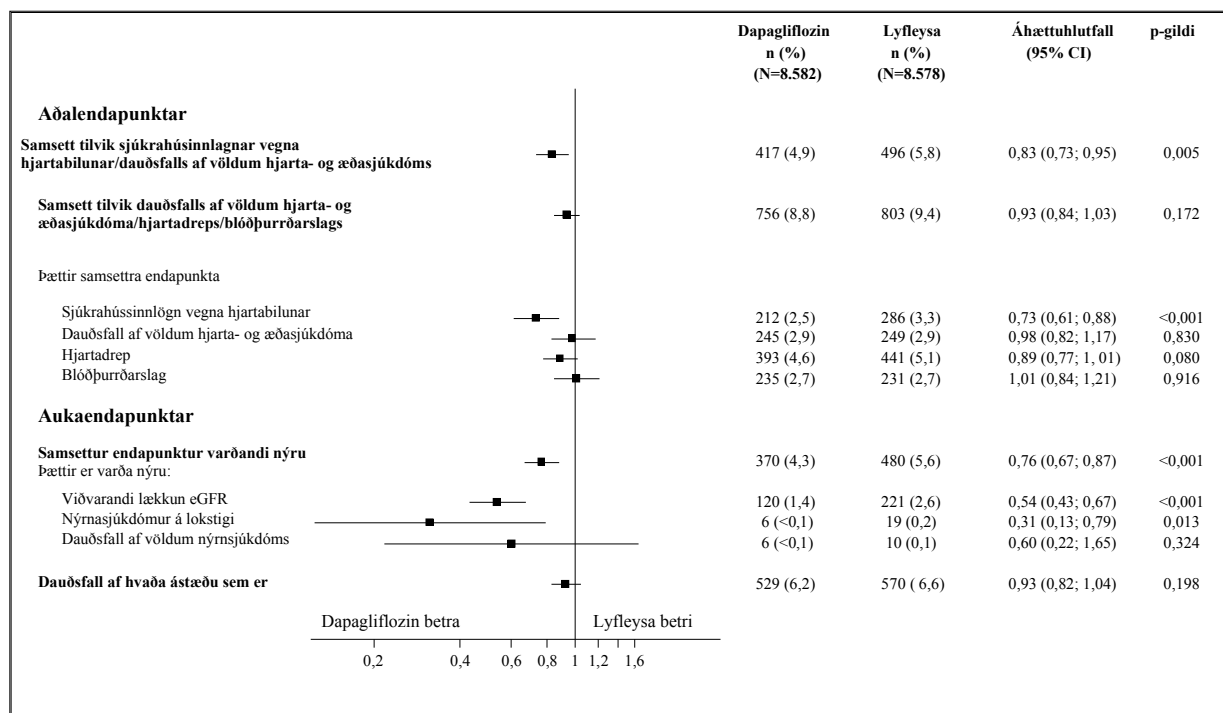
Mynd 1: Tími fram að fyrstu sjúkrahúsinnlög vegna hjartabilunar eða dauðsfalls af völdum hjarta- og æðasjúkdóms



Sjúklingar í hættu er fjöldi sjúklinga í hættu í upphafi tímabilsins.
HR=áhættuhlutfall CI=öryggisbil.

Niðurstöður aðal- og aukaendapunkta eru sýndar á mynd 2. Ekki var sýnt fram á yfirburði dapagliflozins yfir lyfleysu fyrir MACE ($p=0,172$). Samsettur endapunktur með tilliti til nýrna og dauðsfalla af hvaða ástæðu sem er var því ekki prófaður sem hluti af staðfestingarprófinu.

Mynd 2: Meðferðaráhrif fyrir aðalendapunkta og þá þætti sem þeir ná yfir, og aukaendapunkta og þætti sem þeir ná yfir



Samsettur endapunktur með tilliti til nýrna var skilgreindur sem: viðvarandi staðfest $\geq 40\%$ lækun eGFR í eGFR < 60 ml/min./1,73 m² og/eða nýrnasjúkdómur á lokastigi (kviðskilun ≥ 90 dagar eða nýrnaígræðsla, viðvarandi staðfest eGFR < 15 ml/min./1,73 m²) og/eða dauðsfall vegna nýrnasjúkdóms eða hjarta- og æðasjúkdóms.

p-gildin eru tvíhliða. p-gildi fyrir aukaendapunktana og fyrir staka þætti eru óveruleg. Greining á tíma fram að fyrsta tilviki var gerð með Cox hlutfalla áhættulíkani. Fjöldi fyrstu tilvika fyrir staka þætti er raunverulegur fjöldi fyrstu tilvika fyrir hvern þátt og er ekki uppreiknað gildi fyrir fjölda tilvika fyrir samsettan endapunkt. CI=öryggisbil.

Nýrnakvilla

Dapagliflozin dró úr tíðni tilvika samsetningarinnar staðfest viðvarandi eGFR lækun, nýrnasjúkdómur á lokastigi, dauðsfall af völdum nýrnasjúkdóms eða hjarta- og æðasjúkdóms. Mismunur á hópunum var vegna fækkunar tilvika varðandi nýru; viðvarandi eGFR lækun, nýrnasjúkdómur á lokastigi og dauðsfall vegna nýrnasjúkdóms (mynd 2).

Áhættuhlutfall fram að nýrnakvilla (viðvarandi eGFR lækun, nýrnasjúkdómur á lokastigi og dauðsfall af völdum nýrnasjúkdóms) var 0,53 (95% CI 0,43; 0,66) fyrir dapagliflozin samanborið við lyfleysu.

Til viðbótar dró dapagliflozin úr nýgengi viðvarandi albúminmigu (áhættuhlutfall 0,79 [95% CI 0,72; 0,87]) og leiddi til þess að meira dró úr macroalbúminmigu (áhættuhlutfall 1,82 [95% CI 1,51; 2,20]) samanborið við lyfleysu.

Metformin

Í framvirkri, slembiraðaðri rannsókn (UKPDS) hefur verið sýnt fram á langtímaávinning af gaumgæfilegri blóðsykursstjórn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Við greiningu á niðurstöðum fyrir of þunga sjúklinga sem fengu metformin eftir að mataræði eitt sér hafði brugðist kom eftirfarandi í ljós:

- marktækt minni heildarhætta á öllum sykursýkitengdum fylgikvillum hjá metforminhópi (29,8 tilvik/1000 sjúklingaár) miðað við mataræði eitt sér (43,3 tilvik/1000 sjúklingaár), $p=0,0023$ og miðað við sameinuðu hópana á einlyfja meðferð með súlfonýlúrealyfi og insúlíni (40,1 tilvik/1000 sjúklingaár), $p=0,0034$;
- marktækt minni heildarhætta á öllum sykursýkitengdum dauðsföllum: metformin 7,5 tilvik/1000 sjúklingaár, mataræði eitt sér 12,7 tilvik/1000 sjúklingaár, $p=0,017$;

- marktækt minni heildarhætta á dauðsföllum í heild: metformin 13,5 tilvik/1000 sjúklingaár miðað við mataræði eitt sér 20,6 tilvik/1000 sjúklingaár ($p=0,011$) og miðað við sameinuðu hópana á einlyfjameðferð með súlfonýlúrealyfi og insúlíni 18,9 tilvik/1000 sjúklingaár ($p=0,021$);
- marktækt minni heildarhætta á hjartadrepi: metformin 11 tilvik/1000 sjúklingaár, mataræði eitt sér 18 tilvik/1000 sjúklingaár, ($p=0,01$).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður á rannsóknum á Xigduo hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sykursýki af tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Litið er svo á að Xigduo samsettar töflur séu jafngildar samhliðagjöf samsvarandi skammta af dapagliflozini og metformin hýdróklóríði þegar þau eru gefin saman í sitthvorum töflum.

Gerður var samanburður á lyfjahvörf um dapagliflozins 5 mg tvisvar á dag og dapagliflozins 10 mg einu sinni á dag hjá heilbrigðum einstaklingum. Heildarútsetning (AUC_{ss}) á 24 klst. var svipuð eftir dapagliflozin 5 mg tvisvar á dag og eftir dapagliflozin 10 mg einu sinni á dag. Eins og gera má ráð fyrir var hámarkspéttni dapagliflozins í plasma (C_{max}) lægri og lágmarkspéttni í plasma (C_{min}) hærrí fyrir dapagliflozin 5 mg tvisvar á dag en fyrir dapagliflozin 10 mg einu sinni á dag.

Milliverkun við fæðu

Eftir að lyfið var gefið heilbrigðum sjálfboðaliðum hvort sem var eftir fituríka máltíð eða fastandi varð útsetning fyrir dapagliflozini og metformini sú sama. Máltíðin leiddi til 1-2 klst. seinkunar á hámarkspéttni og lækkaði hámarkspéttni dapagliflozins í plasma um 29% og um 17% fyrir metformin. Þetta er ekki talið hafa klíniska þýðingu.

Börn

Lyfjahvörf hjá börnum hafa ekki verið rannsökuð.

Eftirfarandi staðhæfingar endurspeglar lyfjahvörf hvors virks efnis í lyfinu fyrir sig.

Dapagliflozin

Frásög

Dapagliflozin frásogast hratt og vel eftir inntöku. Hámarkspéttni dapagliflozins í plasma (C_{max}) náðist yfirleitt innan 2 klst. eftir inntöku á fastandi maga. Margfeldis meðaltal (geometric mean) C_{max} fyrir dapagliflozin við jafnvægi eftir 10 mg skammta af dapagliflozini einu sinni á sólarhring var 158 ng/ml og AUC_{τ} var 628 ng klst./ml. Nýting dapagliflozins eftir inntöku 10 mg skammts er 78%.

Dreifing

Dapagliflozin er um það bil 91% próteinbundið. Próteinbinding breyttist ekki við mismunandi sjúkdómsástand (t.d. skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi). Meðal dreifingarrúmmál dapagliflozins við jafnvægi var 118 lítrar.

Umbrot

Dapagliflozin umbrotnar ítarlega, aðallega í umbrotsefnið dapagliflozin 3-O-glúkuroníð, sem er óvirkt umbrotsefni. Dapagliflozin 3-O-glúkuroníð eða önnur umbrotsefni stuðla ekki að lækun glúkósa. Myndun dapagliflozin 3-O-glúkuroníðs verður fyrir tilstilli UGT1A9 ensíms í lifur og nýrum og umbrot fyrir tilstilli CYP voru minniháttar úthreinsunarleið hjá mönnum.

Brotthvarf

Meðalhelmingunartími ($t_{1/2}$) fyrir dapagliflozin í plasma var 12,9 klst. eftir inntöku staks skammts af dapagliflozini 10 mg hjá heilbrigðum einstaklingum. Meðaltal heildar úthreinsunar dapagliflozins eftir gjöf í æð var 207 ml/mín. Dapagliflozin og skyld umbrotsefni skiljast aðallega út með þvagi og minna en 2% skiljast út sem óbreytt dapagliflozin. Eftir gjöf 50 mg [^{14}C]-dapagliflozin skammts

endurheimtust 96% af skammtinum, 75% í þvagi og 21% í hægðum. Í hægðum var um það bil 15% af skammtinum skilað út í upprunalegu formi.

Línulegt samband

Útsetning fyrir dapagliflozini jókst í réttu hlutfalli við aukinn dapagliflozin skammt, á skammtabilinu 0,1 til 500 mg og lyfjahlvörf breyttust ekki með tíma við endurtekna daglega skammta í allt að 24 vikur.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Við jafnvægi (20 mg af dapagliflozini einu sinni á sólarhring í 7 daga), var meðalútsetning fyrir dapagliflozini, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og vægt, miðlungsmikið eða verulega skerta nýrnastarfsemi (ákvarðað með úthreinsun isohexols úr plasma), 32%, 60%, og 87% hærra, talið í sömu röð, en hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 2 og eðlilega nýrnastarfsemi. Útskilnaður glúkósa í þvagi eftir 24 klst. við jafnvægi var mjög háður nýrnastarfsemi og 85, 52, 18 og 11 g af glúkósa/sólarhring voru skilin út hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 2 og eðlilega, vægt skerta, miðlungsmikið skerta og verulega skerta nýrnastarfsemi, talið í sömu röð. Áhrif blóðskilunar á útsetningu fyrir dapagliflozini eru ekki þekkt.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá einstaklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkar A og B) var meðal C_{max} dapagliflozins allt að 12% hærra og meðal AUC dapagliflozins allt að 36% hærra, samanborið við sambærilega heilbrigða einstaklinga í viðmiðunarhóp. Þessi munur var ekki talinn hafa klíniska þýðingu. Hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) var meðal C_{max} dapagliflozins 40% hærra og meðal AUC dapagliflozins allt að 67% hærra en hjá sambærilegum heilbrigðum einstaklingum í viðmiðunarhóp.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Engin klínískt mikilvæg aukning er á útsetningu, byggt eingöngu á aldri, hjá einstaklingum allt að 70 ára. Hins vegar má búast við aukinni útsetningu vegna aldurstengdrar skerðingar á nýrnastarfsemi. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að draga ályktanir varðandi útsetningu hjá sjúklingum > 70 ára.

Kyn

Meðal AUC_{ss} fyrir dapagliflozin hjá konum var metið vera um 22% hærra en hjá körlum.

Kynþáttur

Enginn munur sem hafði klíniska þýðingu var á altækri útsetningu milli hvítra, þeldökkra og Asíubúa.

Líkamsþyngd

Útsetning fyrir dapagliflozini minnkaði með aukinni líkamsþyngd. Því getur útsetning hjá léttum sjúklingum verið nokkuð meiri og útsetning hjá þyngri sjúklingum verið nokkuð minni. Hins vegar var munur á útsetningu ekki talinn hafa klíniska þýðingu.

Börn

Lyfjahlvörf hjá börnum hafa ekki verið rannsökuð.

Metformin

Frásög

Eftir skammt til inntöku af metformini næst hámarkspéttni í plasma (t_{max}) eftir 2,5 klst. Heildaraðgengi 500 mg eða 850 mg metformintöflu er um 50-60% hjá heilbrigðum einstaklingum. Eftir inntöku var ófrásogað magn sem fannst í hægðum 20-30%.

Eftir inntöku er frásög metformins mettanlegt og ófullkomið. Gengið er út frá að lyfjahlvörf metforminfrásogs séu ekki línuleg. Við venjulega skammta og skammtaáætlanir metformins næst stöðug plasmaþéttni innan 24-48 klst. og er hún yfirleitt undir 1 $\mu\text{g/ml}$. Í klínískum samanburðarránsóknum fór hámarkspéttni metformins í plasma (C_{max}) ekki yfir 4 $\mu\text{g/ml}$, jafnvel við hámarksskammta.

Dreifing

Próteinbinding í plasma er hverfandi. Metformin fer inn í rauðu blóðkornin. Hámarks þéttni í blóði er lægri en hámarks þéttni í plasma og næst nokkurn veginn á sama tíma. Rauðu blóðkornin mynda líklega viðbótardreifingarrými. Meðaldreifingarúmmál, V_d er á bilinu 63-276 l.

Umbrot

Metformin skilst óbreytt út í þvagi. Engin umbrotsefni hafa greinst hjá mönnum.

Brotthvarf

Nýrnaúthreinsun metformins er > 400 ml/mín. og gefur það til kynna að metformin skiljist út með gauksliun og piplaseytingu. Eftir skammt til inntöku er sýnilegur lokahelmingunartími brotthvarfs um 6,5 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sem byggist á minnkaðri kreatínínúthreinsun) eykst helmingunartími metformins í plasma og blóði og nýrnaúthreinsun minnkar í hlutfalli við minnkaða kreatínínúthreinsun, sem leiðir til hækkaðra gilda metformins í plasma.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Samhliðagjöf dapagliflozins og metformins

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammt.

Eftirfarandi staðhæfingar endurspeglar öryggisupplýsingar úr klínískum rannsóknum fyrir hvort virk efni í Xigduo fyrir sig.

Dapagliflozin

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og frjósemi. Dapagliflozin olli ekki myndun æxla, hvorki hjá músum né rottum í þeim skammtastærðum sem voru prófaðar í tveggja ára rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Bein lyfjagjöf dapagliflozins hjá ungum rottum sem eru nýhættar á spena og óbein útsetning á síðari hluta meðgöngu (tímabil sem svarar til annars og síðasta þriðjungs meðgöngu hvað varðar nýrnaþroska hjá mönnum) og þegar ungar eru á spena, tengjast hvert fyrir sig aukinni tíðni og/eða umfangi útvíkkana á nýrnaskjöldum og nýrnapiplum hjá afkvæmum.

Í rannsókn á eiturverkunum hjá ungum rottum var greint frá útvíkkunum á nýrnaskjöldum og nýrnapiplum við allar skammtastærðir þegar dapagliflozin var gefið ungum rottum frá aldrinum 21 daga til 90 daga; útsetning í rottuungum við lægsta skammt sem prófaður var, var ≥ 15 sinnum hærri en ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn. Þessar niðurstöður voru tengdar við skammtaháða aukningu í þyngd nýrna og greinanlega nýrnastækkun sem komu fram við allar skammtastærðir. Útvíkkunar á nýrnaskjöldum og nýrnapiplum sem komu fram hjá ungum rottum voru ekki gengnar að fullu til baka 1 mánuði eftir að lyfjagjöf var hætt.

Í aðskilinni rannsókn á þroska fyrir og eftir got, fengu unगाfullar rottur lyfið frá og með 6. degi meðgöngu fram á 21. dag eftir got, og ungar voru óbeint útsettir *in utero* og meðan þeir voru á spena. (Samhliða var gerð rannsókn á útsetningu dapagliflozins í mjólk og ungum.) Aukin tíðni eða alvarleiki útvíkkana á nýrnaskjöldum kom fram hjá fullorðnum afkvæmum mæðra sem fengu lyfið, þó aðeins við stærsta skammtinn sem var prófaður (útsetning fyrir dapagliflozini hjá mæðrum og ungum var 1.415 falt og 137 falt, talið í sömu röð, það gildi sem sést við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum). Frekari eiturverkanir á þroska takmörkuðust við skammtaháða lækun á þyngd unga, og

komu einungis fram við skammta ≥ 15 mg/kg/sólarhring (í tengslum við útsetningu hjá ungum sem er ≥ 29 sinnum hærri en það sem sést við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum). Eiturverkanir hjá móður komu einungis fram við stærsta skammtinn sem var prófaður, og takmörkuðust við skammvinna lækkun líkamsþyngdar og fæðuneyslu við skammtgjöf. Mörk þess að engar aukaverkanir á þroska koma fram (NOAEL), minnsti skammturinn sem var prófaður, eru tengd altækri útsetningu hjá móður sem er um það bil 19 sinnum hærri en sést við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum.

Í viðbótarrannsóknunum á þroska fósturvísis og fósturs hjá rottum og kanínum, var dapagliflozin gefið á tímabilum þegar mest líffæramyndun átti sér stað hjá hvorri tegund fyrir sig. Hvorki komu fram eiturverkanir hjá móður né á þroska hjá kanínum við alla skammta sem prófaðir voru; við stærsta skammtinn sem var prófaður var útsetning um það bil 1.191-falt hærri en sést við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum. Hjá rottum hafði dapagliflozin hvorki banvæn áhrif á fóstur né vanskapandi áhrif við útsetningu sem var allt að 1.441-falt sú útsetning sem sést við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum.

Metformin

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Hýdroxýprópýl sellulósi (E463)
Örkristallaður sellulósi (E460(i))
Magnesiumsterat (E470b)
Natríumsterkju glýkólat gerð A

Filmuhúð

Xigduo 5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Pólývínýl alkóhól (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Talkúm (E553b)
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnnoxíð (E172)
Rautt járnnoxíð (E172)

Xigduo 5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Pólývínýl alkóhól (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Talkúm (E553b)
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PCTFE/Ál þynnur.

Pakkningastærðir

14, 28, 56 og 60 filmuhúðaðar töflur í órifgötuðum þynnum.

60x1 filmuhúðuð tafla í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Fjölpakkning með 196 (2 pakkningar með 98) filmuhúðuðum töflum í órifgötuðum þynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Xigduo 5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

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

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

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

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

EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 tafla (stakskammta)

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

Xigduo 5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1.000 mg 14 töflur

EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1.000 mg 28 töflur

EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1.000 mg 56 töflur

EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1.000 mg 60 töflur

EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1.000 mg 60 x 1 tafla (stakskammta)

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1.000 mg 196 (2 x 98) töflur (fjölpakkning)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. janúar 2014

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. september 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Þýskaland

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA – MEÐ BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Xigduo 5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
dapagliflozin/metformin hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur dapagliflozin propanediol einhýdrat sem jafngildir 5 mg af dapagliflozini og 850 mg af metformin hýdróklóríði.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
60x1 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xigduo 5 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA – HLUTI AF FJÖLPAKKNINGU - MEÐ BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Xigduo 5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
dapagliflozin/metformin hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur dapagliflozin propanediol einhýdrat sem jafngildir 5 mg af dapagliflozini og 850 mg af metformin hýdróklóríði.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölpaðkning: 196 (2 paðkningar með 98) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/13/900/006

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

xigduo 5 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM INNRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA – HLUTI AF FJÖLPAKKNINGU – ÁN BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Xigduo 5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
dapagliflozin/metformin hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur dapagliflozin propanediol einhýdrat sem jafngildir 5 mg af dapagliflozini og 850 mg af metformin hýdróklóríði.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

98 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu, ekki má selja staka pakkningu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/13/900/006

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xigduo 5 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA – MEÐ BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Xigduo 5 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur
dapagliflozin/metformin hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur dapagliflozin propanediol einhýdrat sem jafngildir 5 mg af dapagliflozini og 1.000 mg af metformin hýdróklóríði.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
60x1 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xigduo 5 mg/1000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA – HLUTI AF FJÖLPAKKNINGU - MEÐ BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Xigduo 5 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur
dapagliflozin/metformin hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur dapagliflozin propanediol einhýdrat sem jafngildir 5 mg af dapagliflozini og 1.000 mg af metformin hýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakking: 196 (2 þakkingar með 98) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/13/900/012

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xigduo 5 mg/1000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM INNRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA – HLUTI AF FJÖLPAKKNINGU – ÁN BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Xigduo 5 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur
dapagliflozin/metformin hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur dapagliflozin propanediol einhýdrat sem jafngildir 5 mg af dapagliflozini og 1.000 mg af metformin hýdróklóríði.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

98 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkingu, ekki má selja staka pakkingu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/13/900/012

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xigduo 5 mg/1000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
RIFGATAÐAR STAKSKAMMTAÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Xigduo 5 mg/850 mg töflur
dapagliflozin/metformin HCl

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR (ÓRIFGATAÐAR)**

1. HEITI LYFS

Xigduo 5 mg/850 mg töflur
dapagliflozin/metformin HCl

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

10 töflu þynna: {Sól/Máni tákn}
14 töflu þynna: Má Þri Mi Fi Fö Lau Su
{Sól/Máni tákn}

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
STAKSKAMMTAÞYNNUR (RIFGATAÐAR)**

1. HEITI LYFS

Xigduo 5 mg/1000 mg töflur
dapagliflozin/metformin HCl

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
DAGATALSÞYNNUR (ÓRIFGATAÐAR)**

1. HEITI LYFS

Xigduo 5 mg/1000 mg töflur
dapagliflozin/metformin HCl

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. OTHER

10 töflu þynna: {Sól/Máni tákn}
14 töflu þynna: Má Þri Mi Fi Fö Lau Su
{Sól/Máni tákn}

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Xigduo 5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Xigduo 5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
dapagliflozin/metformin hýdróklóríð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xigduo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xigduo
3. Hvernig nota á Xigduo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xigduo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Xigduo og við hverju það er notað

Þetta lyf inniheldur tvö mismunandi efni, dapagliflozin og metformin. Bæði efnin eru í flokki lyfja sem kallast sykursýkilyf til inntöku. Lyfið er ætlað sjúklingum með sykursýki og er til inntöku.

Xigduo er notað við sykursýki af tegund 2 hjá fullorðnum sjúklingum (18 ára og eldri) og kemur hún yfirleitt fram á fullorðinsaldri. Ef þú ert með sykursýki af tegund 2 framleiðir brisið ekki nóg af insúlíni eða líkaminn getur ekki nýtt almennilega það insúlín sem það framleiðir. Þetta veldur miklu magni af sykri (glúkósa) í blóði.

- Dapagliflozin fjarlægir umframsykur úr líkamanum með þvagi og minnkar magn sykurs í blóði. Það getur einnig hjálpað til við að koma í veg fyrir hjartasjúkdóma.
- Metformin verkar aðallega með því að hamla framleiðslu glúkósa í lifur.

Til meðferðar á sykursýki:

- Lyfið er notað ásamt sérstöku mataræði og hreyfingu.
- Lyfið er notað ef ekki er hægt að hafa stjórn á sykursýkinni með öðrum sykursýkilyfjum.
- Læknirinn getur sagt þér að taka lyfið eingöngu eða með öðrum lyfjum við sykursýki. Þetta getur verið annað sykursýkilyf til inntöku og/eða lyf gefið með inndælingu, til dæmis insúlín eða GLP-1 viðtakaörvi (hjálpur líkamanum að auka insúlínframleiðslu þegar blóðsykurinn er hár).
- Ef þú notar bæði dapagliflozin og metformin í sitt hvorri töflunni getur læknirinn sagt þér að skipta í þetta lyf. Til þess að forðast ofskömmtun á ekki að halda áfram töku dapagliflozins og metformins þegar byrjað er að taka Xigduo.

Mikilvægt er að fylgja áfram þeim ráðleggingum varðandi mataræði og hreyfingu sem þú hefur fengið hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

2. Áður en byrjað er að nota Xigduo

Ekki má nota Xigduo

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir dapagliflozini, metformini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- ef þú hefur einhvern tímann verið í sykursýkidái (diabetic coma).
- ef þú ert með ómeðhöndlaða sykursýki, til dæmis með alvarlega blóðsykurshækkun (háan blóðsykur), ógleði, uppköst, niðurgang, hratt þyngdartap, mjólkursýrublóðsýringu (sjá „Hætta á mjólkursýrublóðsýringu“ hér á eftir) eða ketónblóðsýringu. Ketónblóðsýring er ástand þar sem efni sem kallast ketón safnast fyrir í blóði og geta leitt til fordás af völdum sykursýki. Einkennin eru m.a. magaverkur, hröð og djúp öndun, syfja eða óvenjuleg ávaxtalykt af andardrætti.
- ef þú ert með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.
- ef þú ert með alvarlega sýkingu.
- ef þú hefur tapað miklum vökva úr líkamanum (vökvaskortur), t.d. vegna langvarandi eða alvarlegs niðurgangs, eða ef þú hefur kastað upp nokkrum sinnum í röð.
- ef þú hefur nýlega fengið hjartaáfall eða ert með hjartabilun eða alvarlegar blóðrásartruflanir eða öndunarerfiðleika.
- ef þú ert með vandamál tengd lifur.
- ef þú neytir áfengis í óhófi (annaðhvort daglega eða öðru hvoru) (sjá kaflann „Notkun Xigduo með áfengi“).

Ekki nota lyfið ef eitthvað af ofangreindu á við þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Hætta á mjólkursýrublóðsýringu

Xigduo getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir, en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring, einkum ef nýrun starfa ekki eðlilega. Hættan á að fá mjólkursýrublóðsýringu eykst einnig þegar um er að ræða ómeðhöndlaða sykursýki, alvarlegar sýkingar, langvarandi föstu eða neyslu áfengis, vökvaskort (sjá nánari upplýsingar hér á eftir), lifrarsjúkdóma og hvers kyns heilsufarsvandamál þar sem hluti líkamans verður fyrir súrefnisskort (svo sem við bráðan alvarlegan hjartasjúkdóm).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu leita ráða hjá læknum.

Hættu að taka Xigduo í stuttan tíma ef þú ert með sjúkdóm sem tengja má við vökvaskort (verulegt tap á líkamsvökvum) svo sem svæsin uppköst, niðurgangur, hiti, mikil útsetning fyrir hita eða ef þú drekkur minni vökva en venjulega. Leitaðu ráða hjá læknum.

Hættu að taka Xigduo og hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú færð einhver einkenni mjólkursýrublóðsýringar, þar sem þetta ástand getur leitt til dás.

Einkenni mjólkursýrublóðsýringar eru m.a.:

- uppköst
- magaverkur (kviðverkur)
- sinadráttur
- almenn vanlíðunartilfinning og mikil þreyta
- öndunarerfiðleikar
- lækkaður líkamshiti og hjartsláttur

Mjólkursýrublóðsýring er neyðarástand sem verður að meðhöndla á sjúkrahúsi.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum, áður en Xigduo er notað, og meðan á meðferð stendur:

- ef þú ert með sykursýki af tegund 1 - sú tegund sykursýki sem yfirleitt kemur fram á unga aldri, og líkaminn framleiðir ekki insúlín. Xigduo skal ekki nota við þeirri tegund af sykursýki.
- ef fram koma hratt þyngdartap, ógleði eða uppköst, kviðverkur, mikill þorsti, hröð og djúp öndun, ringlun, óvanaleg syfja eða þreyta, sætt lykt af andardrætti, sætt eða málmkennt bragði í munni, eða breytt lykt af þvagi eða svita, hafðu strax samband við lækni eða næsta sjúkrahús. Þessi einkenni geta verið merki um ketónblóðsýringu af völdum sykursýki – mjög sjaldgæfur en alvarlegur, stundum lífshættulegur kvilli sem getur komið fram við sykursýki vegna aukins magns ketóna í þvagi eða blóði, sem kemur fram í rannsóknum. Hætta á að ketónblóðsýring komi fram getur aukist við langvarandi föstu, mikla áfengisneyslu, ofþornun, ef

insúlínskammtar eru minnkaðir skyndilega eða ef insúlínþörf eykst vegna stórrar skurðaðgerðar eða alvarlegra veikinda.

- ef þú ert með vandamál tengd nýrum. Læknirinn mun athuga nýrnastarfsemi.
- ef þú ert með mjög mikinn sykur í blóði sem getur valdið vökvaskorti (mikið vökvatap). Einkenni vökvaskorts eru talin upp fremst í kafla 4. Ef þessi einkenni eru til staðar á að láta lækninn vita áður en byrjað er að taka þetta lyf.
- ef þú notar blóðþrýstingslækkandi lyf og ert með sögu um lágan blóðþrýsting. Frekari upplýsingar má finna hér fyrir neðan undir „Notkun annarra lyfja samhliða Xigduo“.
- ef þú færð oft þvagfærasýkingar. Lyfið getur valdið þvagfærasýkingum og hugsanlega vill læknirinn fylgjast náið með þér og ef til vill breytir hann meðferðinni tímabundið ef alvarlegar sýkingar koma fram.

Ef þú þarft að fara í stóra skurðaðgerð verðurðu að hætta að taka Xigduo meðan hún fer fram og í einhvern tíma eftir aðgerðina. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Xigduo.

Mikilvægt er að skoða fæturna reglulega og fylgja öllum öðrum ráðleggingum varðandi umhirðu fóta sem heilbrigðisstarfsmaðurinn hefur gefið þér.

Ef eitthvað af ofantöldu á við þig (eða ef þú ert ekki viss) ræddu þá við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þú tekur lyfið.

Hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú finnur fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða á svæðinu milli kynfæra og endaparms ásamt hita eða almennum lasleika. Þetta gætu verið einkenni mjög sjaldgæfrar en alvarlegrar eða jafnvel lífshættulegrar sýkingar sem kallast drepmyndandi fellsbólga í spöng eða Fourniers drep, sem eyðileggur vefinn undir húðinni. Drepmyndandi fellsbólgu verður að meðhöndla tafarlaust.

Nýrnastarfsemi

Meðan á meðferð með Xigduo stendur mun læknirinn athuga nýrnastarfsemina a.m.k. einu sinni á ári eða oftár ef þú ert í hópi aldraðra og/eða ef nýrnastarfsemi þín fer versnandi.

Glúkósi í þvagi

Vegna verkunarmáta lyfsins mælist þvag jákvætt fyrir sykri meðan lyfið er tekið.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun lyfsins hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára, þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Xigduo

Ef þú þarft að fá inndælingu í blóðrás með skuggaefni sem inniheldur jöð, til dæmis í tengslum við röntgenmyndatöku eða skönnun, verðurðu að hætta að taka Xigduo fyrir inndælinguna eða þegar hún er framkvæmd. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Xigduo.

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Hugsanlega er þörf á fleiri rannsóknum á blóðsykri og nýrnastarfsemi, eða læknirinn gæti þurft að breyta skammtinum af Xigduo. Það er sérstaklega mikilvægt að nefna eftirfarandi:

- ef þú tekur lyf sem auka þvagmyndun (þvagræsilyf). Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að taka lyfið. Hugsanleg einkenni of mikils vökvataps eru talin upp fremst í kafla 4.
- ef þú tekur önnur lyf sem draga úr blóðsykursmagni, eins og insúlín eða súlfónýlúrealyf. Læknirinn gæti minnkað skammta þessara lyfja, til að koma í veg fyrir að blóðsykursmagn verði of lágt (blóðsykursfall).
- ef þú tekur cimetidin, lyf við magakvillum.
- ef þú notar berkjuvíkkandi lyf (beta-2 örva), eru notuð við astma.
- ef þú notar barkstera (notaðir við bólgu í sjúkdómum eins og astma og liðagigt) sem gefnir eru til inntöku, sem stungulyf eða til innöndunar.

- lyf notuð til meðferðar við verkjum og bólgu (bólguþýðandi verkjalyf og COX-2-hemlar, svo sem íbúprófen og celecoxib)
- ákveðin lyf til meðferðar við háum blóðþrýstingi (ACE-hemlar og angíó tensín II-viðtakablokkar)

Notkun Xigduo með áfengi

Forðast skal óhóflega neyslu áfengis meðan Xigduo er tekið þar sem það getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafraeðingi áður en lyfið er notað. Ef þungun á sér stað skal stöðva meðferð með þessu lyfi, þar sem notkun þess er ekki ráðlögð á öðrum og síðasta þriðjungi (síðustu 6 mánuðir) meðgöngu. Ráðfærðu þig við læknum um hvernig best er að hafa stjórn á blóðsykri á meðgöngu.

Ráðfærðu þig við læknum ef þú vilt vera með eða ert með barn á brjósti áður en þú tekur lyfið. Ekki nota lyfið ef þú ert með barn á brjósti. Metformin skilst í litlu magni út í brjóstamjólk. Ekki er þekkt hvort dapagliflozin skilst út í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Lyfið hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Notkun lyfsins með öðrum lyfjum sem lækka blóðsykur, eins og insúlíni eða súlfónýlúrealyfi, getur valdið of lágum blóðsykri (blóðsykursfalli), sem getur valdið einkennum eins og þróttleysi, sundli, aukinni svitamyndun, hröðum hjartslætti, breytingum á sjón eða einbeitingarferðleikum, og geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ekki á að aka eða nota tæki og vélar ef þessi einkenni byrja að koma fram.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Xigduo

Notið lyfið alltaf eins og læknum hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafraeðingi.

Hve mikið á að taka

- Magn lyfsins sem þú átt að taka fer eftir ástandi þínu og þeim skömmtum sem þú þegar tekur af metformini og/eða stökum töflum af dapagliflozini og metformini. Læknum mun segja þér nákvæmlega hvaða skammt af lyfinu þú átt að taka.
- Ráðlagður skammtur er ein tafla tvisvar á sólarhring.

Taka lyfsins

- Töfluna á að gleypa í heilu lagi með hálfu glasi af vatni.
- Töfluna á að taka með mat. Það er til þess að draga úr aukaverkunum frá maga.
- Töfluna á að taka tvisvar á dag, að morgni (með morgunmat) og að kvöldi (með kvöldmat).

Læknum gæti ávísað lyfinu ásamt öðrum lyfjum sem lækka blóðsykur. Þetta geta verið lyf til inntöku eða gefin með inndælingu, t.d. insúlín eða GLP-1 viðtakaörvi. Mundu eftir að taka þessi lyf eins og læknum hefur mælt fyrir um. Þetta hjálpar til við að ná sem bestum heilsufarslegum árangri.

Mataræði og hreyfing

Til að hafa stjórn á sykursýkinni þarftu áfram að fylgja réttu mataræði og stunda hreyfingu, jafnvel þótt þú takir þetta lyf. Því er mikilvægt að þú fylgir áfram þeim ráðleggingum varðandi mataræði og hreyfingu sem þú hefur fengið hjá læknum, lyfjafraeðingi eða hjúkrunarfraeðingi. Ef þú fylgir sérstöku mataræði fyrir sykursjúka sem stuðlar að þyngdarstjórnun er sérstaklega mikilvægt að þú fylgir því áfram meðan þú tekur lyfið.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fleiri töflur af Xigduo en þú átt að gera, getur mjólkursýrublóðsýring komið fram. Einkenni mjólkursýrublóðsýringar eru ógleði eða mikil vanlíðan, uppköst, kviðverkir, vöðvakrampar, veruleg syfja eða öndunarerfiðleikar. Ef þetta kemur fyrir þig getur verið að þú þurfir tafarlausa meðhöndlun á sjúkrahúsi, þar sem mjólkursýrublóðsýring getur valdið dái. Hættu tafarlaust töku lyfsins og hafðu samband við lækni eða næsta sjúkrahús tafarlaust (sjá kafla 2). Hafðu lyfið meðferðis.

Ef gleymist að taka Xigduo

Ef þú gleymir skammti skaltu taka hann um leið og þú manst eftir honum. Ef þú manst ekki eftir honum fyrir en komið er að næsta skammti, skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og halda þig við venjulega áætlun. Ekki á að tvöfalda skammt af lyfinu til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Xigduo

Ekki hætta að taka lyfið án þess að ráðfæra þig við lækinn fyrst. Blóðsykurinn gæti hækkað ef þú tekur ekki lyfið.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að taka Xigduo og leitaðu strax til læknis ef einhver eftirtalin alvarleg eða hugsanlega alvarleg aukaverkun kemur fram:

- **Mjólkursýrublóðsýring**, aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)
Xigduo getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir, en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Ef þú færð þessa aukaverkun skaltu **hætta að taka Xigduo og hafa tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús**, þar sem mjólkursýrublóðsýring getur leitt til dás.

Hafðu strax samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef einhver eftirtalinna aukaverkana kemur fram:

- **Ketónblóðsýring af völdum sykursýki**, mjög sjaldgæf aukaverkun (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

Þetta eru einkenni ketónblóðsýringar af völdum sykursýki (sjá einnig kafla 2 Varnaðarorð og varúðarreglur):

- aukið magn ketóna í þvagi eða blóði
- hratt þyngdartap
- ógleði eða uppköst
- kviðverkur
- mikill þorsti
- hröð og djúp öndun
- ringlun
- óvenjuleg syfja eða þreyta
- sæt lykt af andardrætti, sætt eða málmkennt bragði í munni eða breytt lykt af þvagi eða svita.

Þetta getur gerst óhád blóðsykursmagni. Læknirinn gæti ákveðið að stöðva meðferð með Xigduo tímabundið eða varanlega.

- **Drepmyndandi fellsbólga í spöng** eða Fourniers drep, alvarleg mjúkvessýking kynfæra eða á svæðinu milli kynfæra og endaparms, kemur örsjaldan fyrir.

Hættu að taka Xigduo og leitaðu til læknis eins fljótt og hægt er ef einhver eftirtalin alvarleg eða hugsanlega alvarleg aukaverkun kemur fram:

- **Vökvaskortur: of mikið vökvatap úr líkamanum**, sjaldgæf aukaverkun (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Einkenni vökvaskorts eru:

- mikill munnþurrkur eða klísturstilfinning í munni, mikill þorsti
- mikil syfja eða þreyta
- lítil eða engin þvaglát
- hraður hjartsláttur.

- **Þvagfærasýking**, algeng aukaverkun (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Einkenni alvarlegrar þvagfærasýkingar eru:

- hiti og/eða kuldahrollur
- sviðatilfinning við þvaglát
- verkur í baki eða síðu.

Leitaðu til læknis strax ef þú tekur eftir blóði í þvagi, þó slíkt sé sjaldgæft.

Hafðu samband við lækni eins fljótt og hægt er ef einhver eftirtalinna aukaverkana kemur fram:

- **Lágt blóðsykursmagn (blóðsykursfall)**, mjög algeng aukaverkun (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) - þegar lyfið er tekið með sulfónýlúrealyfi eða öðrum lyfjum sem lækka blóðsykur, eins og insúlíni.

Einkenni lágs blóðsykurs eru:

- skjálfti, svitamyndun, mikill kvíði, hraður hjartsláttur
- svengdartilfinning, höfuðverkur, sjóntruflanir
- skapbreytingar eða ringlun.

Læknirinn segir þér hvernig á að meðhöndla lágt blóðsykursmagn og hvað á að gera ef einhver ofantalinna einkenna koma fram. Ef þú færð einkenni um lágt blóðsykursmagn skaltu borða glúkósatöflur, sykurrikt snarl eða drekka ávaxtasafa. Mældu blóðsykurinn, ef þú getur, og hvíldu þig.

Aðrar aukaverkanir eru meðal annars:

Mjög algengar

- ógleði, uppköst
- niðurgangur eða kviðverkur
- lystarleysi

Algengar

- kynfærasýking (þruska) í lim eða í leggöngum (meðal einkenna eru erting, kláði, óvenjuleg útferð eða ólykt)
- bakverkur
- óþægindi við þvaglát, meiri eða tíðari þvaglát en venjulega
- breytingar á magni kólesteróls eða fitu í blóði (kemur fram í rannsóknum)
- aukinn fjöldi rauðra blóðkorna (kemur fram í rannsóknum)
- minni kreatínínhreinsun í nýrum (kemur fram í rannsóknum) í upphafi meðferðar
- breytingar á bragðskyni
- sundl
- útbrot

Sjaldgæfar

- þorsti
- hægðatregða
- næturþvaglát
- munnþurrkur

- þyngdartap
- aukning kreatínins (kemur fram í blóðrannsóknnum) í upphafi meðferðar
- aukning þvagsýru (kemur fram í blóðrannsóknnum)

Koma örsjaldan fyrir

- minnkað magn B12-vítamíns í blóði
- óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, bólga í lifur (lifrabólga)
- húðroði (hörundsroði), kláði eða útbrot með kláða (ofsakláði)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Xigduo

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni eða öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Xigduo inniheldur

- Virku innihaldsefni eru dapagliflozin og metformin hýdróklóríð (metformin HCl). Hver Xigduo 5 mg/850 mg filmuhúðuð tafla (tafla) inniheldur dapagliflozin propanediol einhýdrat sem jafngildir 5 mg af dapagliflozini og 850 mg af metformin hýdróklóríði. Hver Xigduo 5 mg/1.000 mg filmuhúðuð tafla (tafla) inniheldur dapagliflozin propanediol einhýdrat sem jafngildir 5 mg af dapagliflozini og 1.000 mg af metformin hýdróklóríði.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - töflukjarni: hýdroxýprópýl sellulósi (E463), örkristallaður sellulósi (E460(i)), magnesíumsterat (E470b), natríumsterkju glýkólat (gerð A).
 - filmuhúð: pólývínýl alkóhól (E1203), macrogol 3350 (E1521), talkúm (E553b), títantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172) (aðeins Xigduo 5 mg/850 mg).

Lýsing á útliti Xigduo og pakkningastærðir

- Xigduo 5/850 mg eru 9,5 x 20 mm sporöskjulaga, brúnar filmuhúðaðar töflur með „5/850“ greypt í aðra hliðina og „1067“ í hina hliðina.
- Xigduo 5/1.000 mg eru 10,5 x 21,5 mm sporöskjulaga, gular filmuhúðaðar töflur með „5/1000“ greypt í aðra hliðina og „1069“ í hina hliðina.

Xigduo 5 mg/850 mg og Xigduo 5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur eru í PVC/PCTFE/Ál þynnu. Pakkningar eru með 14, 28, 56 og 60 filmuhúðuðum töflum í órifgötuðum þynnum og 60x1 filmuhúðaðri töflu í órifgötuðum stakskammtaþynnum. Fjölpakking með 196 (2 pakkningar með 98 töflum) filmuhúðuðum töflum í órifgötuðum þynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Þýskaland

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.