

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

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.

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 18 ára og eldri, með sykursýki af tegund 2 sem viðbót við sérstakt mataræði og æfingar til þess að bæta blóðsykursstjórn:

- hjá sjúklingum þar sem ekki næst fullnægjandi blóðsykursstjórn með hámarks metforminskammti sem þolist
- ásamt öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum, þ.m.t. insúlíni, þegar ekki næst fullnægjandi blóðsykursstjórn með metformini og þessum lyfjum (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1 varðandi fyrirliggjandi upplýsingar um mismunandi samsetningar)
- hjá sjúklingum sem hafa þegar fengið meðferð með dapagliflozini og metformini í aðskildum töflum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir með eðlilega nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði ≥ 90 ml/min.)

Fyrir sjúklinga þegar ekki næst viðunandi stjórn með metformini einu sér eða metformini í samsettri meðferð með öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum þ.m.t. insúlíni

Ráðlagður skammtur er ein tafla tvisvar sinnum á sólarhring. Hver tafla inniheldur fastan skammt af dapagliflozini og metformini (sjá kafla 2). Sjúklingar þar sem ekki næst viðunandi stjórn með metformini einu sér eða í samsettri meðferð með öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum þ.m.t. insúlíni, 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 súlfónýlúrealyfi má hafa í huga að nota minni skammt af insúlíni eða súlfónýlúrealyfi 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

Skammtaaðlögun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi, gaukulsíunarhraði 60-89 ml/mín. Hámarksskammtur á sólarhring er 3.000 mg metformin og skal helst skipta honum í 2 – 3 skammta á sólarhring. Þó má íhuga skammtaminnkun í tengslum við minnkandi nýrnastarfsemi. Ef enginn hentugur styrkleiki Xigduo er í boði skal nota stök lyf með einu virku efni í stað samsetts lyfs í ákveðnum skömmtum.

Mæla skal gaukulsíunarhraða (GFR) áður en meðferð með lyfjum sem innihalda metformín 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.

Notkun Xigduo er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með gaukulsíunarhraða < 60 ml/mín. (sjá kafla 4.4). Verkun dapagliflozins er háð nýrnastarfsemi, og verkun minnkar hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi og er líklega engin hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Lyfið má ekki nota hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (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). Vegna takmarkaðrar reynslu af notkun dapagliflozins hjá sjúklingum 75 ára og eldri er ekki mælt með að hefja meðferð hjá þessum sjúklingahóp.

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 hjálparefnum 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 4.4 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 öndunar færabilun,
 - 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

Almennt

Xigduo má ekki nota handa sjúklingum með sykursýki af tegund 1 eða til meðferðar við ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

Mjólkursýrublóðsýring

Mjólkursýrublóðsýring, sem kemur örsjaldan fyrir en er alvarlegur efnaskiptakvilli, kemur oftast fram við bráða versnandi nýrnastarfsemi eða hjarta- og öndunar færarsjúkdóma eða blóðsýkingu. Þegar bráð versnun nýrnastarfsemi á sér stað safnast metformín 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 metformín þegar hefja á meðferð með lyfjum sem geta valdið bráðri skerðingu á nýrnastarfsemi (t.d. blóðþrýstingslækkandi lyf, þvagræsilyf og bólgueyðandi verkjalyf). 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, sem er annað innihaldsefni lyfsins, er háð nýrnastarfsemi og verkun er minni hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi og er líklega engin hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Því er notkun þessa lyfs ekki ráðlögð hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta og verulega skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með gaukulsíunarhraða < 60 ml/mín.) (sjá kafla 4.2).

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

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 nýrnastarfsemi nálgast að vera miðlungsmikið skert og hjá öldruðum sjúklingum.
- Áður en samhliða meðferð með lyfjum sem geta skert nýrnastarfsemi hefst og reglulega eftir það.
- Ef nýrnastarfsemi skerðist það mikið að gaukulsíunarhraði < 60 ml/mín., skal stöðva meðferð.

• Metformín er ekki ætlað sjúklingum með gaukulsíunarhraða < 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, lágþrýstingi og/eða blóðsaltaójafnvægi

Vegna verkunar sinnar eykur dapagliflozin þvagræsingu sem veldur vægri blóðþrýstingslækkun (sjá kafla 5.1), sem getur verið greinilegri hjá sjúklingum með mjög háa blóðsykursþéttni.

Ekki er ráðlagt að nota lyfið hjá sjúklingum sem nota hávirgniþvagræsilyf (sjá kafla 4.5) eða eru með vökvaskort, t.d. vegna bráðra veikinda (eins og t.d. sjúkdóma í meltingarvegi).

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

Ef upp koma tilfallandi sjúkdómar hjá sjúklingum sem fá þetta lyf sem geta leitt til vökvaskorts er ráðlagt að hafa náðið eftirlit með vökvajafnvægi (t.d. líkamsskoðun, blóðþrýstingsmælingar, blóðþróf 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 tilvik, í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með SGLT2 hemli, 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, lystarleysi, kviðverkir, mikill þorsti, öndunarerfiðleikar, 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. Í báðum tilfellum má hefja meðferð með dapagliflozini aftur þegar 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 mótefnatengda 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 dapagliflozins hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og ekki skal nota dapagliflozin til meðferðar hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1. Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum gefa til kynna að ketónblóðsýring sé algeng þegar sjúklingar með sykursýki af tegund 1 fá meðferð með SGLT2 hemlum.

Þvagfærasýkingar

Oftar var greint frá þvagfærasýkingu hjá þeim sem fengu dapagliflozin miðað við þá sem fengu lyfleysu, í heildargreiningu sem tók til allt að 24 vikna (sjá kafla 4.8). Nýrnaskjódubólga var sjaldgæf og kom fram með svipaðri tíðni og hjá þeim sem fengu lyfleysu. Útskilnaður glúkósa með þvagi getur tengst aukinni hættu á þvagfærasýkingu. Þess vegna skal íhuga tímabundið hlé á meðferð, þegar verið er að meðhöndla nýrnaskjódubólgu eða þvaggraftarsótt (urosepsis).

Aldraðir (≥ 65 ára)

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).

Hærra hlutfall einstaklinga ≥ 65 ára sem fengu dapagliflozin fengu aukaverkanir sem tengdust skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnabilun samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Algengasta nýrnatengda aukaverkunin sem greint var frá var hækkað kreatínín í sermi, yfirleitt skammvinn og afturkræf (sjá kafla 4.8).

Aldraðir sjúklingar geta verið í meiru hættu á vökvaskorti og eru líklegri til að vera á meðferð með þvagræsilyfjum. Hjá einstaklingum ≥ 65 ára, var hærra hlutfall sjúklinga sem fengu dapagliflozin með aukaverkanir sem tengdust vökvaskorti (sjá kafla 4.8).

Takmörkuð reynsla er af meðferð sjúklinga 75 ára og eldri. Ekki er ráðlagt að hefja meðferð hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hjartabilun

Reynsla af notkun hjá einstaklingum með hjartabilun af NYHA flokki I-II er takmörkuð og engin reynsla er af notkun dapagliflozins í klínískum rannsóknum hjá einstaklingum með hjartabilun af NYHA flokki III-IV.

Notkun hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með pioglitazoni

Sem varúðarráðstöfun er notkun lyfsins ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem eru samhliða á meðferð með pioglitazoni þótt orsakasamband milli dapagliflozins og blöðrukraðameins sé ólíklegt (sjá kafla 4.8 og 5.3). Fyrirliggjandi faraldsfræðileg gögn fyrir pioglitazon gefa til kynna örliðið aukna hættu á blöðrukraðameini hjá sykursýkisjúklingum sem fá pioglitazon.

Hækkun blóðkornaskila

Hækkun blóðkornaskila kom fram við meðferð með dapagliflozini (sjá kafla 4.8); því skal gæta varúðar hjá sjúklingum með hækkuð blóðkornaskil.

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.

Samsetningar sem hafa ekki verið rannsakaðar

Dapagliflozin hefur ekki verið rannsakað í samsetningu með glúkagon-líkum peptíði 1 (GLP-1) hliðstæðum.

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 metformínuppsöfnunar 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, sitagliptin, glimepiríð, voglibos, hýdróklóróthíazið, bumetanid, valsartan og simvastatin breyti ekki lyfjahvörfum dapagliflozins.

Eftir samhliðagjöf dapagliflozins og rifampicins (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, fenóbarbitali).

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 lyfjahvörfum pioglitazons, sitagliptins, glimepiríðs, hýdróklóróthíaziðs, 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.

Aðrar milliverkanir

Áhrif reykinga, mataræðis, jurtalyfja og áfengis á lyfjahvörf dapagliflozins hafa ekki verið rannsökuð.

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 óreiðanlegar sem mælikvarði á blóðsykursstjórn hjá sjúklingum sem nota SGLT2 hemla. Nota skal aðrar aðferðir 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 metformínuppsöfnunar 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 altækrar 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, angiotensín II-viðtakablokkar og þvagræsilyf, einkum hávirkni þvagræsilyf. Nauðsynlegt er að fylgjast náið með nýrnastarfsemi þegar notkun slíkra lyfja samhliða metformíni er hafin eða við samhliða notkun þeirra og metformíns.

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 metformíni (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 eitruverkun 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 metformíns á meðgöngu benda ekki til aukinnar hættu á vansköpun. Dýrarannsóknir á metformíni 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 föstri 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 eitruverkanir 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 metformíni hafa ekki sýnt fram á eitruverkun á æxlun (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Dapagliflozin og metformin hafa 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 metformíns (sjá kafla 5.2). Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar með Xigduo töflum.

Dapagliflozin ásamt metformíni

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 12 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 fyrirfram tilgreindri safngreiningu á 13 samanburðarrannsóknum með lyfleysu voru 2.360 einstaklingar meðhöndlaðir með dapagliflozini 10 mg og 2.295 fengu lyfleysu.

Algengasta aukaverkunin var blóðsykursfall, sem var háð bakgrunnsmeðferð í hverri rannsókn fyrir sig. Tíðni minni háttar blóðsykursfalls var svipuð í meðferðarhópnum, þ.m.t. þeim sem fengu lyfleysu, að undanteknum rannsóknum á viðbótarmeðferð með súlfónýlúrealyfjum og viðbótarmeðferð með insúlíni. Tíðni blóðsykursfalls var hærrí hjá þeim sem fengu samsetta meðferð með súlfónýlúrealyfjum og þeim sem fengu viðbótarmeðferð með insúlíni (sjá *Blóðsykursfall* hér fyrir neðan).

Tafla með aukaverkunum

Í klínisku samanburðarrannsóknunum með lyfleysu á dapagliflozini ásamt metformini, klínískum rannsóknum á dapagliflozini og klínískum rannsóknum 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 ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1. Aukaverkanir í klínískum rannsóknum 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 snikjudýra</i>		Skapa- og leggangabólga, húfubólga (balanitis), og tengdar sýkingar í kynfærum ^{*,b,c} Þvagfærasýking ^{*,b,d}	Sveppasýking ^{**}		
<i>Efnaskipti og næring</i>	Blóðsykursfall (við notkun samhliða súlfónýlúreal yfi eða insúlíni) ^b		Vökvaskortur ^{b,e} Þorsti ^{**}	Ketónblóðsýring af völdum sykursýki ^k	Mjólkursýru-blóðsýring B12 vítamín skortur ^{h,§}
<i>Taugakerfi</i>		Truflanir á bragðskyni [§] Sundl			
<i>Meltingarfæri</i>	Einkenni frá meltingarfærum ^{i,§}		Hægðatregða ^{**} Munnþurrkur ^{**}		

Líffæraker fi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Lifur og gall					Truflun á lifrarstarfsemi [§] Skorpulifur [§]
Húð og undirhúð					Ofsakláði [§] Roðapot [§] Kláði [§]
Stoðkerfi og stoðvefur		Bakverkur [*]			
Nýru og þvaggfæri		Þvaglátatregða Ofsamiga ^{*,f}	Næturmiga ^{**} Skert nýrnastarfsemi ^{*,b}		
Æxlunarfæri og brjóst			Kláði í sköpum og leggöngum ^{**} Kláði í kynfærum ^{**}		
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun blóðkorna skila ^g Minnkuð kreatínin-úthreinsun ^b Blóðfituröskun ^j	Aukning á kreatíníni í blóði ^{**,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 legggangabólga, 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.

^dÞvaggfærasýking felur í sér eftirfarandi hugtök, raðað eftir tíðni: þvaggfærasýking, blöðrubólga, þvaggfærasýking af völdum kólígerla, þvagg- og kynfærasýking, nýra- og skjóðubólga, blöðruþríhyrnubólga, þvagrásarbólga, nýrnasýking 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. Tilkynt var um blóðkornaskilgildi >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, kviðverkir 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 %; þríglýseríð -2,7 % á móti -0,7 %.

^kSjá kafla 4.4*Tilkynt hjá ≥ 2 % þátttakenda og ≥ 1 % fleirum og a.m.k. 3 fleiri þátttakendum sem fengu dapagliflozin 10 mg samanborið við lyfleysu.

**Tilkynt af rannsakanda sem hugsanlega tengt, líklega tengt eða tengt rannsóknarmeðferð og tilkynt hjá ≥ 0,2 % þátttakenda og ≥ 0,1 % fleirum og að minnsta kosti 3 fleiri þátttakendum sem meðhöndlaðir voru með dapagliflozini 10 mg, samanborið 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.

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

Blóðsykursfall

Tíðni blóðsykursfalls var háð bakgrunnsmeðferð í hverri rannsókn fyrir sig.

Í rannsóknum 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 rannsóknum 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.

Vökvaskortur

Tilvik sem tengjast vökvaskorti (þ.m.t. tilkynningar um vökvaskort, blóðmagnsskort eða lágþrýsting) voru tilkynnt 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 lyfleysu hópnum (sjá kafla 4.4).

Skapa- og leggangabólga, húfubólga og tengdar sýkingar í kynfærum

Greint var 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 stöðvun dapagliflozin meðferðar. 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.

Þvagfærasýkingar

Oftar var grein frá þvagfærasýkingum fyrir dapagliflozin 10 mg samanborið við lyfleysu (4,7 % á mótí 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 stöðvun dapagliflozín meðferðar. Þessar sýkingar voru algengari hjá konum, og þátttakendur með fyrri sögu voru líklegri til að fá endurtekna sýkingu.

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 (grunnigildi 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 grunnigildi eGFR ≥ 30 og < 60 ml/mín./1,73 m² (18,5 % dapagliflozin 10 mg á mótí 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 grunnigildum. Kreatínín-aukningin gekk venjulega yfir við áframhaldandi meðferð eða var afturkræf eftir að meðferð var hætt.

Kalkkirtlahormón (PTH)

Lítilsháttar aukning á magni PTH í sermi kom fram, og var aukningin meiri hjá sjúklingum með hærri þéttni PTH í upphafi. Mælingar á beinþéttni hjá sjúklingum með venjulega eða vægt skerta nýrnastarfsemi gáfu ekki til kynna minnkaða beinþéttni eftir tveggja ára meðferð.

Illkynja sjúkdómar

Í klínískum rannsóknum var heildarhlutfall þátttakenda með illkynja eða óskilgreind æxli svipað hjá þeim sem meðhöndlaðir voru með dapagliflozini (1,50 %) og þeim sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu/samanburðarlyfi (1,50 %), ekki komu fram neinar vísbendingar um krabbameinsvaldandi áhrif eða stökkbreytandi áhrif í dýrarannsóknum (sjá kafla 5.3). Þegar tilfelli æxla í mismunandi líffærum voru tekin saman, var hlutfallsleg áhætta sem tengdist dapagliflozini hærri en 1 fyrir sum æxli (í þvagblöðru, blöðruhálskirtli, brjóstum) og lægri en 1 fyrir önnur (t.d. í blóði og eitlum, eggjastokkum, þvagrás), sem olli ekki aukinni heildaráhættu æxlismyndunar í tengslum við dapagliflozin. Aukin/minnkuð áhætta var ekki tölfræðilega marktæk í neinu líffæra. Þegar haft er í huga að æxli hafa ekki fundist í forklínískum rannsóknum sem og hversu stutt líður frá því byrjað er að nota lyfið og þar til að æxli greinist, er ólíklegt að um orsakatengsl sé að ræða. Þar sem túlka ber varlega mun á tíðni æxla í brjóstum, þvagblöðru og blöðruhálskirtli verður þetta rannsað áfram í rannsóknum eftir veitingu markaðsleyfis.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Hjá einstaklingum ≥ 65 ára var greint frá aukaverkunum tengdum skertri nýrnastarfsemi eða nýrnabilun hjá 7,7 % einstaklinga sem fengu dapagliflozin og 3,8 % einstaklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4). Algengasta aukaverkunin sem tengdist nýrnastarfsemi var aukið kreatínín í sermi. Yfirleitt voru þetta skammvinn og afturkræf tilvik. Hjá einstaklingum ≥ 65 ára var greint frá aukaverkunum tengdum vökvaskorti, oftast lágþrýstingi, hjá 1,7 % einstaklinga sem fengu dapagliflozin og 0,8 % einstaklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

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 metformin 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 (sodium glucose co-transporter 2) hemill og metformin hýdróklóríð er af flokki bigúaníða.

Dapagliflozin

Dapagliflozin er mjög öflugur (K_i : 0,55 nM), sértækur og afturkræfur hemill SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2).

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 þétni glúkósa í blóði og gauksliunarhraða (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 hitaeyningatapi 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 glúkósaframleiðslu í lifur með því að hamla nýmyndun glúkósa og glýkógensundrun;
- með því að auka lítilliga 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 himnum (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 dapagliflozins. Um það bil 70 g af glúkósa skildust út með þvagi á sólarhring (sem svarar 280 hitaeyningum/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 fítuefnaskipti, 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 þríglýseríða.

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

Verkun og öryggi

Samhliðagjöf dapagliflozins og metformins hefur verið rannsökuð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 þar sem ekki hefur náðst viðunandi stjórn með metformini eingöngu eða í samsettri meðferð með DPP-4 hemli (sitagliptin), sulfónýlúrealyfi eða insúlíni. Meðferð með dapagliflozini ásamt metformini leiddi í ljós jákvæða breytingu á HbA1c og fastandi plasmaglúkósa sem hafði klíníska þýðingu og var tölfræðilega marktæk við alla skammta samanborið við lyfleysu ásamt metformini. Þessi 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 samanburðarrannsóknir með lyfleysu hjá sjúklingum með háþrýsting og með sykursýki af tegund 2, sem ófullnægjandi stjórn var á.

Blóðsykursstjórn

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 2). 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 2. 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 kvaðrata

^dJafngilt glipizíð + metformin

*p-gildi < 0,0001

Dapagliflozin sem viðbótarmeðferð við metformin eitt og sér, metformin ásamt sitagliptini, súlfónýlúrealyfi 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 ($p < 0,0001$, tafla 3, 4 og 5). 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 3).

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./sólarhring. Í lyfleysuhópnum var aukning frá grunnildi um 10,5 a.e./sólarhring í 48. viku og um 18,3 a.e./sólarhring í 104. viku (meðalskammtur 84 og 92 a.e./sólarhring, 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 3. 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

	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
N ^c	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Grunngildi (meðaltal)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Breyting frá grunngildi ^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 grunngildi	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 grunngildi ^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 ≥ 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 grunngildi með aðferð minnstu kvaðrata

* 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 4. 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

^bHbA1c greint með því að nota LRM (Longitudinal repeated measures analysis)

^cAðlagð að grunngildi með aðferð minnstu kvaðrata

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

Tafla 5. 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)

Viðmiðunarbættir	Dapagliflozin 10 mg + insúlín ± blóðsykurslækkandi lyf til inntöku²	Lyfleysa + insúlín ± blóðsykurslækkandi lyf til inntöku²
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 tvíblinda tímabilinu

^cMeðaltal aðlagð að grunngildi og miðað við notkun blóðsykurslækkandi lyfs til inntöku, með aðferð minnstu kvaðrata

*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 grunngildi; 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.

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 fastandi plasmaglúkósa (-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 framhaldsrannsóknunum út 104. viku.

Glúkósi eftir máltíð

Meðferð með dapagliflozini 10 mg sem viðbótarmeðferð 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.

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 3, 4 og 5). 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 samanboreð við lyfleysu -2,88 kg.

Í jafngildisrannsókn með virkum samanburði leiddi meðferð með dapagliflozini sem viðbótarmeðferð við metformin til tölfraðilega marktækra breytinga samanboreð við glipizíð á líkamsþyngd um -4,65 kg í 52. viku ($p < 0,0001$, tafla 2) og voru þessi áhrif viðvarandi í 104. og 208. viku (-5,06 kg og -4,38 kg, talið í sömu röð).

Rannsókn á 182 sykursýkisjúklingum, sem stóð yfir í 24 vikur þar sem notaður var tvíorkuþéttiskanni (DXA) til að meta líkamssamsetningu, sýndi fram á lækkun við meðferð með dapagliflozini 10 mg ásamt metformini samanboreð við lyfleysu ásamt metformini, talið í sömu röð, með tilliti til líkamsþyngdar og líkamsmassu 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 samanboreð 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 grunngildi 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.

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.

Öryggi með tilliti til hjarta- og æðakerfis

Í klíniska rannsóknarferlinu var gerð allsherjargreining á tilvikum sem tengdust hjarta- og æðakerfi. Í klíniska rannsóknarferlinu voru 34,4 % þátttakenda með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm (háþrýstingur undanskilinn) við grunngildi og 67,9 % voru með háþrýsting. Tilvik sem tengdust hjarta- og æðakerfi voru metin af óháðri matsnefnd. Aðalendapunktur var tími fram að fyrsta tilviki sem leiddi til eins af eftirfarandi: dauða vegna hjarta- og æðasjúkdóms, heilaslags, hjartadreps eða innlagningar á sjúkrahús vegna hvikullar hjartaangar. Fyrstu tilvik komu fyrir í hlutfallinu 1,62 % á hvert sjúklingaár hjá þátttakendum sem meðhöndlaðir voru með dapagliflozini og 2,06 % á hvert sjúklingaár hjá þátttakendum sem fengu samanburðarmeðferð. Við samanburð dapagliflozins við samanburðarmeðferð var áhættuhlutfall 0,79 (95 % öryggisbil [CI]: 0,58,1,07), sem gefur til kynna að meðferð með dapagliflozini tengist ekki aukinni áhættu, með tilliti til hjarta- og æðakerfis, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Áhættuhlutfall fyrir dauðsföll vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps og heilaslags var 0,77 (95 % CI: 0,54,1,10).

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 viðbótar meðferð við metformin (aðlöguð meðalbreyting frá grunnildi: -1,32 % fyrir dapagliflozin og -0,53 % fyrir 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 hjartadrepum: 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 samhliðagiðf 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

Frásog

Dapagliflozin frásogast hratt og vel eftir inntöku. Hámarksþéttni 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 lækkun 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 sjúklingshópar

Skert nýrnastarfsemi

Við jafnvægi (20 mg af dapagliflozini einu sinni á sólarhring í 7 daga), var meðalútsetning fyrir dapagliflozini, hjá sjúklingsum með sykursýki af tegund 2 og vægt, miðlungsmikið eða verulega skerta nýrnastarfsemi (ákvarðað með úthreinsun isohexols úr plasma), 32 %, 60 %, og 87 % hærri, 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 % herra og meðal AUC dapagliflozins allt að 36 % herra, samanborið við sambærilega heilbrigða einstaklinga í viðmiðunarhóp. Þessi munur var ekki talinn hafa klíníska þýðingu. Hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) var meðal C_{\max} dapagliflozins 40 % herra og meðal AUC dapagliflozins allt að 67 % herra 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 klíníska þýðingu var á altækri útsetningu milli hvíttra, 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 klíníska þýðingu.

Börn

Lyfjahlvörf hjá börnum hafa ekki verið rannsökuð.

Metformin

Frásög

Eftir skammt til inntöku af metformini næst hámarksþéttni 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 plasmabéttni innan 24-48 klst. og er hún yfirleitt undir 1 µg/ml. Í klínískum samanburðarrannsóknum fór hámarksþéttni metformins í plasma (C_{max}) ekki yfir 4 µg/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 gauksúni og píplaseytingu. 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

Samhliðagiðf 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 erfðaefni, 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 rottungum 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. Útvíkkarir 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 ungafullar 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 lækun líkamsþyngdar og fæðuneyslu við skammtagjöf. 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 viðbótarrannsóknum á þroska fósturvísis og fósturs hjá rottum og kaninum, 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 kaninum 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))
Magnesíumsterat (E470b)
Natríumsterkju glýkólat gerð A

Filmuhúð:

Pólvínýl alkóhól (E1203)
Macrogol 3350 (E1520(iii))
Talkúm (E553b)
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (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

Engin sérstök fyrirmæli.

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 filmhúðaðar 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**

16. janúar 2014

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 filmhúðaðar 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 filmhúðaðar töflur
28 filmhúðaðar töflur
56 filmhúðaðar töflur
60 filmhúðaðar töflur
60x1 filmhúðaðar 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

Lyfseðilsskylt lyf.

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. HJÁLPAREFNI

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

Lyfseðilsskylt lyf.

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. HJÁLPAREFNI

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

Lyfseðilsskylt lyf.

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

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

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Lyfseðilsskylt lyf.

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. HJÁLPAREFNI**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/1/13/900/012

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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 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

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

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 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. Metformin verkar aðallega með því að hamlar framleiðslu glúkósa í lifur.

- Þessi lyf eru tekin um munn við sykursýki.
- Lyfið er notað ásamt sérstöku mataræði og hreyfingu.
- Lyfið er notað ef ekki er hægt að hafa stjórn á sykursýkinni með öðrum sykursýkilyfjum, ásamt mataræði og hreyfingu.
- Læknirinn getur sagt þér að taka lyfið eingöngu eða með öðrum lyfjum við sykursýki. Þetta getur verið annað sykursýkilyf til inntöku og/eða insúlín gefið með inndælingu.
- Ef þú notar bæði dapagliflozin og metformin í sitt hvorri töflunni getur læknirinn sagt þér að skipta í þetta lyf. Til þess að forðast ofskömmun á ekki að halda áfram töku dapagliflozins og metformins þegar byrjað er að taka þetta lyf.

Mikilvægt er að fylgja áfram þeim ráðleggingum varðandi mataræði og hreyfingu sem þú hefur fengið hjá lækninum, 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 lyfið 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.
- 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 – 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 sykurlaugar 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 í „Notkun annarra lyfja samhliða Xigduo“.
- ef þú hefur áður fengið alvarlegan hjartasjúkdóm eða ef þú hefur fengið heilaslag.
- 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 ert 75 ára eða eldri skaltu ekki hefja notkun lyfsins, þar sem þú gætir verið næmari fyrir ákveðnum aukaverkunum.
- ef þú tekur annað lyf við sykursýki sem inniheldur pioglitazon skaltu ekki hefja meðferð með þessu lyfi.
- ef þú ert með aukinn fjölda rauðra blóðkorna, kemur fram í rannsóknum.

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.

Eins og á við fyrir alla sykursýkisjúklinga er mikilvægt 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.

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 unglungum 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 með skuggaefni sem inniheldur jöð í blóðrásina, 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 „Hugsanlegar aukaverkanir“.
- 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, eru notaðir við bólgu í sjúkdómum eins og astma og liðagigt.
- lyf notuð til meðferðar við verkjum og bólgu (bólguþjófandi verkjalyf og COX-2-hemlar, svo sem íbúprófen og celekoxib)
- ákveðin lyf til meðferðar við háum blóðþrýstingi (ACE-hemlar og angíótensín 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 „Varaðarorð og varúðarreglur“).

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi 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 lækninn um hvernig best er að hafa stjórn á blóðsykri á meðgöngu.

Ráðfærðu þig við lækninn 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. Ekki er þekkt hvort lyfið skilst út í brjóstamjól.

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.

3. Hvernig nota á Xigduo

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

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. Læknirinn 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).

Læknirinn gæti ávísað lyfinu ásamt öðrum lyfjum sem lækka blóðsykur. Þetta geta verið lyf til inntöku eða insúlín gefið með inndælingu. Mundu eftir að taka þessi lyf eins og læknirinn 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, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi. 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

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 til læknis eins fljótt og hægt er 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.

- **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 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 óháð blóðsykursmagni. Læknirinn gæti ákveðið að stöðva meðferð með Xigduo tímabundið eða varanlega.

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 súlfónýlúrealyfi 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.

Aðrar aukaverkanir eru meðal annars:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ógleði, uppköst
- niðurgangur eða kviðverkur
- lystarleysi

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- kynfærasýking (þruska) í lim eða í leggöngum (meðal einkenna eru erting, kláði, óvenjuleg útferð eða ólykt)
- bakverkur
- meiri eða tíðari þvaglát en venjulega
- breytingar á magni kólesteróls eða fitu í blóði (kemur fram í rannsóknum)
- breytingar á fjölda rauðra blóðkorna (kemur fram í rannsóknum)
- breytingar á bragðskyni
- sundl

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- þorsti
- hægðatregða
- óþægindi við þvaglát
- næturþvaglát
- munnþurrkur
- þyngdartap
- breytingar á niðurstöðum blóðrannsókna (kreatíníni eða þvagefni)
- skert nýrnastarfsemi

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

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

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, 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.
 - filmuhúð: pólývínýl alkóhól (E1203), macrogol 3350 (E1520(iii)), talkúm (E553b), títantvíoxíð (E171), járnnoxíð (E172).

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. Fjölpakkning með 196 (2 pakkningar með 98 töflum) filmuhúðaðar töflur 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

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
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

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

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>.

Viðauki IV
Vísindalegar niðurstöður

Vísindalegar niðurstöður

SGLT2-hemlar eru notaðir ásamt mataræði og æfingum hjá sjúklingum með sykursýki 2, annað hvort einir og sér eða ásamt öðrum sykursýkislyfjum.

Í mars 2016 fékk EMA upplýsingar frá markaðsleyfishafa canagliflosín um u.þ.b. tvöföldun í fjölda aflimunar neðri útlíma hjá þeim sem fengu canagliflosín samanborið við þá sem höfðu fengið lyfleysu í CANVAS rannsókn, sem styrkt var af markaðsleyfishafanum. Auk þess sýndi greining á CANVAS-R rannsókn með svipuðu úrtaki og CANVAS ójafnvægi í fjölda hvað varðar tilvik aflimana.

Auk þeirra upplýsinga sem EMA fékk, mælti óháða gagnaeftirlitsnefndin, IDMC, fyrir CANVAS og CANVAS-R rannsóknirnar, sem hefur aðgang að öllum niðurstöðum úr opnum rannsóknum, með að halda ætti rannsókninni áfram, að grípa ætti til aðgerða til að draga úr mögulegri hættu og að upplýsa ætti þátttakendur með fullnægjandi hætti um áhættuna.

Evrópuráðið setti í gang ferli í samræmi við grein 20 í reglugerð nr. 726/2004 hinn 15. apríl 2016. PRAC var beðin um að meta áhrif á jafnvægi ávinnings og áhættu af lyfjum sem innihalda canagliflosín, til að meta hvort um einkenni flokks væri að ræða og til að gefa út ráðleggingar fyrir 31. mars 2017 um hvort markaðsleyfi ætti að standa óbreytt, vera breytt, setja í bið eða afturkalla og hvort aðgerða væri þörf til að tryggja örugga og virka notkun á þessum lyfjum.

Bréf til heilbrigðisstarfsmanna (DHPC) var sent hinn 2. maí til að upplýsa heilbrigðisstarfsfólk um að vart hafið orðið við tvöföldun tilvika aflimunar neðri útlíma (einkum á tám) í klínískum rannsóknum á canagliflosín og eins um þörfina á að gefa sjúklingum ráðgjöf um mikilvægi fyrirbyggjandi fótameðferðar. Í bréfinu var heilbrigðisstarfsfólk einnig beðið um að meta hvort hætta ætti meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér einkenni sem gætu verið fyrirboðar aflimunar.

Að auki var það mat PRAC að ekki væri útilokað að um einkenni lyfjaflokks væri að ræða þar sem allir SGLT2-hemlar hafa sama verkunarhátt og sá verkunarháttur sem leiðir til aflimunar er ekki kunnur og vegna þess að ekki er hægt að auðkenna undirliggjandi ástæðu sem tengist lyfjum sem innihalda canagliflosín að svo stöddu. Þess vegna fór EB fram á það hinn 6. júlí 2016 að núgildandi verklag yrði framlengt til að það tæki til allra leyfðra lyfja af flokki SGLT-hemla.

Almenn samantekt á vísindalegu mati PRAC

Að teknu tilliti til allra tiltækra gagna var það álit PRAC að aukin gögn um aflimun í CANVAS og CANVAS-R staðfesti aukna hættu á aflimun fyrir canagliflosín. Ólíklegt er að sá munur sem er á hættu á aflimun sem sést hjá canagliflosín annars vegar og lyfleysu hins vegar sé tilviljun. PRAC tók einnig tillit til þess að gögn um aflimanir frá klínískum rannsóknum og við eftirlit eftir markaðssetningu fyrir lyf sem innihalda dapagliflosín og empagliflosín eru annað hvort ekki til í sama magni og fyrir lyf sem innihalda canagliflosín eða takmarkanir voru á gagnasöfnun.

PRAC var einnig á þeirri skoðun að ekki sé mögulegt að greina undirliggjandi ástæðu fyrir því ójafnvægi sem orðið hefur vart við í tíðni aflimana sem hægt væri að tengja sérstaklega við lyf sem innihalda canagliflosín og ekki önnur lyf í flokknum. Öll lyfin í flokknum hafa sama verkunarhátt og enginn undirliggjandi verkunarháttur á eingöngu við um canagliflosín. Sá verkunarháttur sem myndi útskýra hvaða sjúklingar eru í áhættuhópi er því enn á huldu.

PRAC tók fram að aðeins hefur orðið vart við aukna áhættu á aflimun hjá canagliflosín til þessa, en stór hjarta- og æðarannsókn (DECLARE) er enn í gangi fyrir dapagliflosín og aflimunartilvik voru ekki greind kerfisbundið í stórrí hjarta- og æðarannsókn sem gerð var á empagliflosín og er lokið (EMPA-REG). Því er ekki hægt að skera úr um hvort aukin hætta á aflimun sé einkennandi fyrir lyf af þessum flokki eða ekki.

Eftir að hafa tekið tillit til allra innsendra gagna og í ljósi ofangreinds komst áhættumatsnefndin að því að jafnvægi ávinnings og áhættu hjá ofangreindum lyfjum sé enn jákvætt en telur að ástæða sé til

breytinga á upplýsingum um lyf fyrir alla leyfða SGLT2-hemla þar sem upplýsingum um áhættuna á aflimun á neðanverðum útlimum sé bætt við sem og að aðrar lyfjagátaraðgerðir komi fram í áætlun um áhættustjórnun. Áætlað er að CANVAS og CANVAS-R rannsóknunum og CREDENCE og DECLARE rannsóknunum ljúki árið 2017 annars vegar og árið 2020 hins vegar. Lokagreining á þessum áætlunum eftir að gögn hafa verið birt munu veita frekari upplýsingar um kosti/áhættu SGLT2-hemla, sér í lagi áhættuna á aflimun neðri útlima.

Ástæður ráðleggingar PRAC

Þar sem

- PRAC tók tillit til þeirra verklagsreglna í grein 20 í reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004 um þau lyf sem koma fram í viðauka A;
- PRAC fór yfir öll þau gögn sem markaðsleyfishafar veittu í tengslum við áhættu á aflimun neðri útlima hjá sjúklingum sem fengu SGLT2-hemla vegna sykursýki af tegund 2;
- PRAC tók tillit til þess að tiltæk gögn um aflimun í CANVAS og CANVAS-R rannsóknunum staðfesta að meðferð með canagliflosín kann að leiða til aukinnar áhættu á aflimun neðri útlima, sér í lagi tám;
- PRAC var einnig á þeirri skoðun að verkunarháttur sem varpar ljósi á hvaða sjúklingar eru í áhættuhópi er enn ekki skýr;
- PRAC var á þeirri skoðun að ekki sé mögulegt að greina undirliggjandi ástæðu fyrir því ójafnvægi sem orðið hefur vart við hvað varðar áhættu á aflimun sem hægt væri að tengja sérstaklega við lyf sem innihalda canagliflosín og ekki önnur lyf í flokknum;
- PRAC tók fram að gögn um aflimun úr klínískum rannsóknum og eftirlit eftir markaðssetningu fyrir lyf sem innihalda dapagliflosín og empagliflosín eru annað hvort ekki fyrir hendi í sama magni og fyrir lyf sem innihalda cangliflosín eða að takmarkanir voru á gagnasöfnum um þessi atvik;
- PRAC telur því að áhættan kunni að fela í sér möguleg áhrif sem tilheyra lyfjaflokki;
- Ekki var hægt að koma auga á neina sérstaka áhættuþætti fyrir utan almenna áhættuþætti fyrir aflimun er það mat PRAC að sjúklingar skuli fá ráðgjöf um reglulega fyrirbyggjandi fótameðferð og að innbyrða nægilegan vökva til að koma í veg fyrir aflimun;
- Það var því álit áhættumatsnefndarinnar að áhættunnar á aflimun neðri útlims væri getið í upplýsingum um lyf fyrir þau lyf sem koma fram í viðauka A, með viðvörðun þar sem heilbrigðisstarfsfólk og sjúklingar eru látnir vita um mikilvægi reglulegrar fyrirbyggjandi fótameðferðar. Viðvörðun fyrir canagliflosín inniheldur einnig upplýsingar um að ráðlegt gæti verið að hætta meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér einkenni sem kunna að vera undanboði aflimunar. Fyrir canagliflosín er aflimunar neðri útlima (sér í lagi á tám) einnig getið sem aukaverkunar í upplýsingum um lyfið;
- Áhættumatsnefndin telur einnig að viðbótarupplýsingum um aflimunartilvik ætti að safna frá viðeigandi tilvikaskýrslum fyrir klínískar rannsóknir, eftirfylgnispurningum fyrir eftirmarkaðstilvik, lista yfir MedDRA-heiti fyrir undanboða aflimunar og viðeigandi lýsigreiningu á stærri rannsóknum, þ.m.t. stórum hjarta- og æðarannsóknum. Allar áætlanir um áhættustjórnun ætti að uppfæra til samræmis með viðeigandi breytingum sem senda skal inn eigi síðar en einum mánuði eftir ákvörðun Evrópuráðsins;

Í framhaldi af þessu komst PRAC að þeirri niðurstöðu að jafnvægi ávinnings/áhættu hjá lyfjum sem innihalda SGLT2-hemla og getið er í Viðauka A sé enn jákvætt, háð þeim breytingum sem samþykktar

hafa verið á upplýsingum um lyf og öðrum lyfjagátaraðgerðum sem koma skulu fram í áætlun um áhættustjórnun.

Því mælir PRAC með að ástæða sé fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfis fyrir ofangreindu lyf sem getið er í Viðauka A, og hveira viðkomandi hluta í samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðli er fjallað um í Viðauka III í ráðleggingu PRAC.

Álit CHMP

Eftir að hafa skoðað ráðleggingar áhættumatsnefndarinnar er CHMP sammála heildarniðurstöðu nefndarinnar og ástæðum ráðleggingarinnar.

Heildarályktun

Í framhaldi af því telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy sé áfram hagstætt ef ofangreindar breytingar eru gerðar á upplýsingunum um lyfin.

CHMP mælir því með að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt fyrir Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy.