

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xigduo 5 mg/850 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg dapagliflotsiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Ruskea, kaksoiskupera, 9,5 x 20 mm:n kokoinen soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "5/850" ja toisella puolella merkintä "1067".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xigduo on tarkoitettu ruokavaliohoidon ja liikunnan lisäksi parantamaan vähintään 18-vuotiaiden aikuisten tyyppin 2 diabetesta sairastavien glukoositasapainoa

- kun hoitotasapaino on riittämätön, vaikka potilas käyttää suurinta siedettyä annosta pelkkää metformiinia
- yhdistettynä muihin verensokeria alentaviin lääkevalmisteisiin, mukaan lukien insuliini, kun metformiinin ja näiden lääkevalmisteiden käytöllä ei saavuteta riittävää hoitotasapainoa (lisätietoja eri yhdistelmistä on kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1)
- kun potilasta hoidetaan jo samanaikaisesti dapagliflotsiinilla ja metformiinilla, jotka otetaan erillisinä tabletteina.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön pelkällä metformiinihoidolla tai metformiinin ja verensokeria alentavien lääkevalmisteiden, kuten insuliinin, yhdistelmähoidolla

Suositusannos on yksi tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa. Yksi tabletti sisältää kiinteän annoksen dapagliflotsiinia ja metformiinia (ks. kohta 2). Potilaille, joiden hoitotasapaino on riittämätön pelkällä metformiinihoidolla tai metformiinin ja verensokeria alentavien lääkevalmisteiden, kuten insuliinin, yhdistelmähoidolla, annetaan Xigduo-valmistetta kokonaisannos, joka vastaa 10 mg:aa dapagliflotsiinia vuorokaudessa ja entuudestaan käytössä olevaa metformiinin kokonaisvuorokausiannosta tai sitä lähinnä olevaa terapeutisesti asianmukaista annosta. Kun Xigduo-valmistetta käytetään yhdessä insuliinin tai insuliinin erityistä lisäävän lääkkeen, kuten sulfonyyliurean kanssa, voidaan harkita insuliinin tai sulfonyyliurean annoksen pienentämistä hypoglykemian riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Potilaat, jotka käyttävät erillisiä dapagliflotsiini- ja metformiinitabletteja

Potilaille, jotka vaihtavat erilliset dapagliflotsiini- (kokonaisvuorokausiannos 10 mg) ja metformiinitabletit Xigduo-valmisteeseen, käytetään entuudestaan käytössä olevaa dapagliflotsiinin ja metformiinin vuorokausiannosta tai metformiinin sitä lähinnä olevaa terapeuttisesti asianmukaista annosta.

Erytisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosmuutoksia ei suositella, jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma [CrCl] on < 60 ml/min tai joiden glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] on < 60 ml/min/1,73 m², ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Metformiini poistuu osittain munuaisten kautta ja iäkkäillä potilailla heikentyneen munuaisten toiminnan todennäköisyys kasvaa, joten tämän lääkevalmisteen käytössä iäkkäiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Munuaistoimintaa on seurattava metformiiniin liittyvän maitohappoasidoosin ehkäisemiseksi etenkin iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Dapagliflotsiiniin liittyvä tilavuusvajeen riski on myös otettava huomioon (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Koska kokemusta 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidosta on vähän, hoidon aloittamista tälle potilasryhmälle ei suositella.

Pediatriset potilaat

Xigduo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Xigduo otetaan kahdesti vuorokaudessa aterioiden yhteydessä metformiinin käyttöön liittyvien ruuansulatuskanavan haittojen vähentämiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Xigduo on vasta-aiheinen, jos potilaalla on jokin seuraavista:

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- diabeettinen ketoasidoosi, diabeettisen kooman esivaihe (prekooma)
- kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min; eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2)
- akuutti tila, joka saattaa vaikuttaa munuaisten toimintaan, kuten:
 - nestehukka
 - vaikea infektio
 - sokki
- akuutti tai krooninen sairaus, joka voi aiheuttaa kudoshypoksiaa, kuten:
 - sydämen vajaatoiminta tai hengitysvajaus
 - hiljattain sairastettu sydäninfarkti
 - sokki
- maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2)
- akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Xigduo-valmistetta ei pidä käyttää tyypin 1 diabetesta tai diabeettista ketoasidoosia sairastavien hoitoon.

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen, mutta vakava (ilman nopeaa hoitoa suurta kuolleisuutta aiheuttava) aineenvaihduntahäiriö, joka voi johtua metformiinin (tämän lääkevalmisteen aineosan) kertymisestä elimistöön. Metformiinihoidon aikana on ilmoitettu esiintyneen maitohappoasidoositapauksia lähinnä diabeetikoilla, joilla on huomattava munuaisten vajaatoiminta. Maitohappoasidoosin ilmaantuvuutta voidaan ja pitää vähentää kartoittamalla myös kaikki muut riskitekijät, kuten diabeteksen huono hoitotasapaino, ketoosi, pitkittynyt paasto, alkoholin liikkakäyttö, maksan vajaatoiminta ja hypoksiaa aiheuttavat tilat.

Diagnoosi

Maitohappoasidoosin riski täytyy ottaa huomioon, jos potilaalle ilmenee ei-spesifisiä oireita, kuten ruuansulatushäiriöihin liittyviä lihaskouristuksia, vatsakipua ja vakavaa asteniaa.

Maitohappoasidoosin tyypillisiä oireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, hypotermia ja lopulta kooma. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat veren matala pH, plasman laktaattipitoisuus yli 5 mmol/l, lisääntynyt anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhde. Jos metabolista asidoosia epäillään, valmisteen käyttö on lopetettava ja potilas on toimitettava välittömästi sairaalahoitoon (ks. kohta 4.9).

Käyttö munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Dapagliflotsiinin, tämän lääkevalmisteen aineosan, teho riippuu munuaisten toiminnasta. Teho on alentunut potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja todennäköisesti puuttuu potilailta, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Lisäksi metformiini erittyy munuaisten kautta, ja kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta suurentaa maitohappoasidoosin riskiä (ks. kohta 4.4). Siksi tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma [CrCl] on < 60 ml/min tai joiden glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] on < 60 ml/min/1,73 m², ks. kohta 4.3).

Munuaisten toiminnan seuranta suositellaan seuraavasti:

- ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen vähintään kerran vuodessa (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2)
- ennen sellaisten lääkkeiden samanaikaisen annon aloittamista, jotka saattavat heikentää munuaisten toimintaa, ja säännöllisesti sen jälkeen
- vähintään 2–4 kertaa vuodessa, kun munuaisten toiminnanvajauksen vaikeusaste lähenee kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa. Jos munuaisten toiminta heikkenee niin, että CrCl on < 60 ml/min tai eGFR on < 60 ml/min/1,73 m², hoito on keskeytettävä.

Munuaistoiminnan heikkeneminen on iäkkäillä potilailla yleistä ja oireetonta. Erityinen varovaisuus on tarpeen tilanteissa, joissa munuaistoiminta saattaa huonontua, esim. verenvainelääkitystä, diureettihoitoa tai tulehduskipulääkitystä aloitettaessa.

Käyttö nestehukan, hypotension ja/tai elektrolyyttitasapainon häiriön riskiryhmään kuuluville potilaille

Vaikutusmekanisminsa vuoksi dapagliflotsiini lisää virtsaneritystä, johon liittyy vähäinen verenpaineen lasku (ks. kohta 5.1). Lasku voi olla merkittävämpi potilailla, joilla on korkea veren glukoosipitoisuus.

Tämän lääkevalmisteen käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat loop-diureetteja (ks. kohta 4.5) tai joiden nestetilavuus on vähentynyt esimerkiksi akuutin sairauden (kuten maha-suolikanavan sairauden) vuoksi.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joille dapagliflotsiinin aiheuttama verenpaineen lasku saattaa olla riski, kuten potilailla, joilla tiedetään olevan sydän-verisuonisairaus, potilailla, joilla on ollut hypotensiota verenpainelääkityksen yhteydessä, tai iäkkäillä potilailla.

Kun tätä lääkevalmistetta käytävillä potilailla on lisäksi muita sairaustiloja, jotka saattavat johtaa nestetilavuuden vähenemiseen, suositellaan nestetasapainon huolellista seurantaa (esim. lääkärintarkastus, verenpainemittaukset, laboratoriotutkimukset, mukaan lukien hematokriitti) ja elektrolyyttitasapainon seurantaa. Tämän lääkevalmisteen käytön tilapäistä keskeyttämistä suositellaan, jos potilaalle kehittyy nestehukka, kunnes nestehukka on korjaantunut (ks. kohta 4.8).

Diabeettinen ketoasidoosi

Harvinaisia diabeettisen ketoasidoosin tapauksia, myös henkeä uhkaavia, on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen potilailla, joita on hoidettu SGLT2:n estäjillä, dapagliflotsiini mukaan lukien. Useissa tapauksissa sairaustila ilmeni epätyypillisenä sikäli, että veren glukoosipitoisuudet olivat vain jonkin verran koholla, alle 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei tiedetä, ilmeneekö diabeettista ketoasidoosia todennäköisemmin käytettäessä suuria dapagliflotsiiniannoksia.

Diabeettisen ketoasidoosin riski täytyy ottaa huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta, vatsakipua, epänormaalien voimakasta janoa, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, epätavallista väsymystä tai uneliaisuutta. Jos tällaisia oireita ilmenee, potilas on tutkittava ketoasidoosin varalta välittömästi veren glukoosipitoisuudesta riippumatta.

Dapagliflotsiinihoito on lopetettava välittömästi, jos potilaalla epäillään olevan tai todetaan diabeettinen ketoasidoosi.

Hoito on keskeytettävä potilailta, jotka ovat sairaalahoidossa suuren kirurgisen toimenpiteen tai äkillisen vakavan sairauden takia. Molemmissa tapauksissa dapagliflotsiinihoito voidaan aloittaa uudelleen sen jälkeen, kun potilaan tila on jälleen vakaa.

Ennen dapagliflotsiinihoidon aloittamista on otettava huomioon potilaalla aiemmin ilmenneet tekijät, jotka saattavat altistaa ketoasidoosille.

Suurentuneen diabeettisen ketoasidoosin riskiryhmään saattavat kuulua potilaat, joiden toiminnallisten beetasolujen määrä on vähentynyt (kuten tyypin 2 diabetesta sairastavat potilaat, joiden C-peptidiarvot ovat pienet, tai potilaat, joilla on aikuisiällä alkava autoimmuunityyppinen diabetes (LADA) tai joilla on aiemmin ollut haimatulehdus), potilaat, joilla on rajoittuneeseen ravinnonsaantiin tai vaikeaan nestehukkaan johtava tila, potilaat, joiden insuliiniannosta on pienennetty, ja potilaat, joiden insuliinin tarve on lisääntynyt akuutin sairauden, leikkauksen tai alkoholin väärinkäytön vuoksi. SGLT2:n estäjiä on käytettävä varoen tällaisille potilaille.

Hoitoa SGLT2:n estäjällä ei suositella aloittamaan uudelleen, jos potilaalla on aiemmin ollut diabeettinen ketoasidoosi SGLT2-hoidon aikana, eikä diabeettiselle ketoasidoosille ole löytynyt muuta selkeää selittävää syytä, joka on korjautunut.

Dapagliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla ei ole varmistettu eikä dapagliflotsiinia pidä käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoitoon. Kliinisistä tutkimuksista saadut vähäiset tiedot viittaavat siihen, että diabeettista ketoasidoosia ilmenee yleisenä haittavaikutuksena tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla, jotka saavat SGLT2:n estäjiä.

Virtsatieinfektiot

Yhdistetyssä analyysissä 24 viikon ajalta virtsatieinfektioita raportoitiin useammin dapagliflotsiinille kuin lumelääkkeelle (ks. kohta 4.8). Pyelonefriitti oli melko harvinainen, ja sitä ilmeni yhtä usein kuin verrokkiryhmässä. Glukoosin erittyminen virtsaan saattaa lisätä virtsatieinfektion riskiä. Siksi hoidon väliaikaista keskeyttämistä on harkittava hoidettaessa pyelonefriittiä tai urosepsista.

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Munuaisten vajaatoiminta ja/tai munuaisten toimintaan mahdollisesti vaikuttavien verenpainelääkkeiden, kuten angiotensiinikonvertaasin estäjien (ACE-I) ja angiotensiinireseptorin (tyypin 1) salpaajien (ATR-salpaajien), käyttö on todennäköisempää iäkkäillä potilailla. Kaikille potilaille munuaisten toiminnasta annetut suositukset koskevat myös iäkkäitä potilaita (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Vähintään 65-vuotiaista tutkittavista dapagliflotsiinia saaneilla todettiin useammin munuaisten toiminnan heikkenemiseen ja vajaatoimintaan liittyviä haittavaikutuksia kuin lumeryhmään kuuluneilla. Yleisin raportoitu munuaisten toimintaan liittyvä haittavaikutus oli seerumin kreatiniinipitoisuuden kohoaminen, joka oli pääosin ohimenevää ja palautuvaa (ks. kohta 4.8).

Iäkkäillä potilailla voi olla suurempi nestehukan riski, ja heitä hoidetaan todennäköisemmin diureeteilla. Vähintään 65-vuotiaista tutkittavista dapagliflotsiinia saaneilla todettiin useammin nestehukkaan liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Kokemusta vähintään 75-vuotiaiden potilaiden hoidosta on vähän. Hoidon aloittamista tälle potilasryhmälle ei suositella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Sydämen vajaatoiminta

Kokemusta NYHA-luokkien I-II potilaiden hoidosta on vähän, eikä kokemusta NYHA-luokkien III-IV potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista dapagliflotsiinilla ole lainkaan.

Käyttö potilaille, joita hoidetaan pioglitasonilla

Vaikka syy-yhteys dapagliflotsiinin ja virtsarakkosyövän välillä on epätodennäköinen (ks. kohdat 4.8 ja 5.3), tämän lääkevalmisteen käyttöä ei varmuuden vuoksi suositella samanaikaisesti pioglitasonia saaville potilaille. Pioglitatsonista saatavilla olevat epidemiologiset tiedot viittaavat hieman kohonneeseen virtsarakkosyövän riskiin diabetespotilailla, joita hoidetaan pioglitasonilla.

Suurentunut hematokriitti

Dapagliflotsiinihoidon yhteydessä on havaittu hematokriittiarvon suurenemista (ks. kohta 4.8), ja tästä syystä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on jo suurentunut hematokriitti.

Yhdistelmät, joita ei ole tutkittu

Dapagliflotsiinin käyttöä yhdessä glukagoninkaltaisen peptidi 1:n (GLP-1) analogien kanssa ei ole tutkittu.

Virtsan laboratoriotutkimukset

Tämän lääkevalmisteen vaikutusmekanismin vuoksi potilaiden virtsan glukoosimääritys on positiivinen.

Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden anto verisuoneen radiologisten tutkimusten yhteydessä voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan. Tämä saattaa aiheuttaa metformiinin kasautumista, joka voi lisätä maitohapposidoosin riskiä. Tästä syystä tämän lääkevalmisteen käyttö täytyy lopettaa ennen tutkimusta tai sen yhteydessä ja aloittaa uudelleen vasta 48 tunnin kuluttua tutkimuksesta, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu normaaliksi (ks. kohta 4.5).

Leikkaushoito

Tämä lääkevalmiste sisältää metformiinia, joten hoito täytyy lopettaa 48 tuntia ennen elektiivistä leikkausta, jossa käytetään yleisanestesiaa, spinaali- tai epiduraalipuudutusta. Hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen, ennen kuin leikkauksesta on kulunut 48 tuntia tai potilas saa ravintoa suun kautta ja munuaisten on todettu toimivan normaalisti.

Kliinisen tilan muutokset potilailla, joilla on aiemmin hyvässä hoitotasapainossa ollut tyyppin 2 diabetes
Tämä lääkevalmiste sisältää metformiinia. Mikäli potilaalle, jonka tyyppin 2 diabetes on aiemmin ollut hyvässä hoitotasapainossa tämän lääkevalmisteen käytön aikana, kehittyy laboratorioarvojen poikkeavuuksia tai kliininen sairaus (etenkin oireiltaan epäselvä sairaus, jonka diagnosointi on vaikeaa), on tutkimukset ketoasidoosin ja maitohappoasidoosin toteamiseksi aloitettava viipymättä. Tutkimuksiin on liitettävä seerumin elektrolyytti- ja ketoainearvot, verensokeri ja, mikäli aiheellista, veren pH:n ja laktaatti-, pyruvaatti- ja metformiinipitoisuuksien määritykset. Jos potilaalla todetaan jompikumpi asidoosimuoto, hoito on lopetettava heti ja on ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin tilanteen korjaamiseksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dapagliflotsiinin ja metformiinin samanaikainen toistuva anto ei muuttanut merkittävästi dapagliflotsiinin eikä metformiinin farmakokinetiikkaa terveillä tutkittavilla.

Xigduo-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Seuraavassa kerrotaan saatavilla olevat tiedot molemmista vaikuttavista aineista.

Dapagliflotsiini

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Diureetit

Tämä lääkevalmiste voi lisätä tiatsidi- ja loop-diureettien diureettisia vaikutuksia, ja nestehukan ja hypotension riski voi suurentua (ks. kohta 4.4).

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet, kuten sulfonyyliureat, aiheuttavat hypoglykemiaa. Siksi insuliiniannosta tai insuliinin eritystä lisäävän lääkeaineen annosta voidaan joutua pienentämään hypoglykemiariskin pienentämiseksi, kun niitä käytetään samanaikaisesti dapagliflotsiinin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Dapagliflotsiini metaboloituu pääasiassa UDP-glukuronosyylitransferaasi 1A9 -entsyymien (UGT1A9) välittämän glukuronidikonjugaation kautta.

In vitro -tutkimuksissa dapagliflotsiini ei estänyt sytokromi P450 (CYP) 1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymejä eikä indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- tai CYP3A4-entsyymejä. Tämän vuoksi tämän lääkevalmisteen ei odoteta muuttavan näiden entsyymien kautta metaboloituvien, samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden metabolista puhdistumaa.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset dapagliflotsiiniin

Terveillä tutkittavilla pääasiassa kerta-annosta käyttämällä tehdyt yhteisvaikutustutkimukset viittaavat siihen, että pioglitatsoni, sitagliptiini, glimepiridi, vogliboosi, hydroklooritiatsidi, bumetanidi, valsartaani tai simvastatiini eivät muuta dapagliflotsiinin farmakokinetiikkaa.

Kun rifampisiinia (useiden aktiivisten kuljettajaproteiinien ja lääkkeitä metaboloivien entsyymien indusori) annettiin samanaikaisesti dapagliflotsiinin kanssa, dapagliflotsiinin systeemissä altistuksessa (AUC) havaittiin rifampisiinin annon jälkeen 22 %:n pieneneminen, mutta kliinisesti merkittävää vaikutusta glukosin erittymiseen virtsaan 24 tunnin aikana ei todettu. Annoksen muuttamista ei

suositella. Kliinisesti merkityksellistä vaikutusta ei odoteta muiden indusorien (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali) samanaikaisen annon yhteydessä.

Dapagliflotsiinin ja mefenaamihapon (UGT1A9:n estäjä) samanaikaisen annon jälkeen havaittiin 55 %:n suureneminen dapagliflotsiinin systeemisessä altistuksessa, mutta ei kliinisesti merkityksellistä vaikutusta glukoosin erittymiseen virtsaan 24 tunnin aikana. Annoksen muuttamista ei suositella.

Dapagliflotsiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Terveillä tutkittavilla pääasiassa kerta-annoksia käyttämällä tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa dapagliflotsiinin ei todettu muuttavan pioglitatsonin, sitagliptiinin, glimepiridin, hydroklooritiatsidin, bumetanidin, valsartaanin, digoksiinin (Pgp-substraatti) tai varfariinin (S-varfariini, CYP2C9-substraatti) farmakokinetiikkaa tai varfariinin veren hyytymistä estäviä vaikutuksia INR-lukemilla mitattuna. Dapagliflotsiinin 20 mg kerta-annoksen ja simvastatiinin (CYP3A4-substraatti) samanaikainen käyttö suurensi simvastatiinin AUC-arvoa 19 % ja simvastatiinihapon AUC-arvoa 31 %. Suurentunutta simvastatiini- ja simvastatiinihappoaltistusta ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Muut yhteisvaikutukset

Tupakoinnin, ruokavalion, rohdosvalmisteiden ja alkoholin käytön vaikutuksia dapagliflotsiinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Metformiini

Yhdistelmät, joiden käyttöä ei suositella

Metformiinin, tämän lääkevalmisteiden vaikuttavan aineen, vuoksi maitohappoasidoosin riski suurenee akuutin alkoholimyrkytyksen yhteydessä (varsinkin jos siihen liittyy paasto, aliravitseminen tai maksan vajaatoiminta) (ks. kohta 4.4). Alkoholin ja alkoholia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöä tulee välttää.

Kationisilla lääkeaineilla (esim. simetidiinillä), jotka eliminoituvat erittymällä munuaisten kautta tubulussekreetion välityksellä, voi olla yhteisvaikutuksia metformiinin kanssa, sillä ne kilpailevat munuaistubuluksessa samoista kuljetusmekanismeista. Tutkimus, johon osallistui seitsemän tavallista tervettä vapaaehtoista, osoitti, että simetidiini (400 mg x 2) suurensi systeemistä metformiinialtistusta (AUC) 50 % ja maksimipitoisuutta (C_{max}) 81 %. Siksi glukoositasapainon tarkkaa seurantaa, annosten muuttamista annostussuosituksen puitteissa ja diabeteshoitojen muuttamista on harkittava, jos potilas käyttää samanaikaisesti kationisia lääkevalmisteita, jotka eliminoituvat erittymällä munuaistiehyistä.

Jodivarjoaineiden anto verisuoneen radiologisten tutkimusten yhteydessä voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja aiheuttaa metformiinin kertymistä elimistöön ja maitohappoasidoosin riskin suurenemista. Tästä syystä tämän lääkevalmisteiden käyttö täytyy keskeyttää ennen tutkimusta tai sen yhteydessä ja aloittaa uudelleen vasta 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu normaaliksi (ks. kohta 4.4).

Varotoimia vaativat lääkeyhdistelmät

Glukokortikoideilla (sekä systeemisesti että paikallisesti käytettäessä), beeta2-agonisteilla ja diureeteilla on luonnostaan verensokeriarvoja suurentava vaikutus. Potilaalle on ilmoitettava asiasta, ja verensokeriarvojen seuranta on tehostettava etenkin tällaisten lääkevalmisteiden käytön alkuvaiheessa. Verensokeriarvoja pienentävän lääkevalmisteen annosta on tarvittaessa muutettava sekä toisen lääkevalmisteen käytön aikana että sen käytön lopettamisen yhteydessä.

Koska diureetit, erityisesti loop-diureetit, voivat heikentää munuaisten toimintaa, ne saattavat suurentaa maitohappoasidoosin riskiä.

Insuliini ja insuliinin erityistä lisäävät lääkeaineet

Insuliini ja insuliinin erityistä lisäävät lääkeaineet, kuten sulfonyyliureat, aiheuttavat hypoglykemiaa. Siksi insuliiniannosta tai insuliinin erityistä lisäävän lääkeaineen annosta voidaan joutua pienentämään hypoglykemiariskin pienentämiseksi, kun niitä käytetään samanaikaisesti metformiinin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Xigduo-valmisteen tai dapagliflotsiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Dapagliflotsiinia saaneilla rotilla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu toksisia vaikutuksia kehittyvään munuaiseen ajanjaksolla, joka vastaa ihmisen toista ja kolmatta raskauskolmannesta (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi tämän lääkevalmisteen käyttöä ei suositella toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Vähäiset tiedot metformiinin käytöstä raskauden aikana eivät viittaa synnynnäisten epämuodostumien riskin suurenemiseen. Metformiinilla tehtyjen eläinkokeiden tulokset eivät viittaa siihen, että lääkeaineella olisi haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Jos potilas suunnittelee raskautta tai on raskaana, tätä lääkevalmistettä ei suositella hänelle diabeteksen hoitoon. Sen sijaan suositellaan insuliinihoitoa verensokeriarvojen pitämiseen mahdollisimman normaaleina poikkeaviin verensokeriarvoihin liittyvän sikiön epämuodostumien riskin pienentämiseksi.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö tämä lääkevalmiste tai dapagliflotsiini (ja/tai sen metaboliitit) ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet dapagliflotsiinin/metaboliittien erittyvän maitoon sekä farmakologisesti välittyviä vaikutuksia imeväisiin (ks. kohta 5.3). Metformiini erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Tätä lääkevalmistettä ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Tämän lääkevalmisteen tai dapagliflotsiinin vaikutusta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Millään tutkitulla dapagliflotsiiniannoksella ei ollut vaikutusta uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen. Metformiinilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dapagliflotsiinilla tai metformiinilla ei ole haitallista vaikutusta tai on erittäin vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Potilaita on varoitettava hypoglykemian riskistä, kun tätä lääkevalmistettä käytetään samanaikaisesti muiden verensokeria alentavien lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa.

4.8 Haittavaikutukset

Xigduo-tablettien biologinen samanarvoisuus samanaikaisesti käytettävien dapagliflotsiini- ja metformiini-valmisteiden kanssa on osoitettu (ks. kohta 5.2). Xigduo-tableteilla ei ole tehty kliinisiä hoitotutkimuksia.

Dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmä

Haittavaikutusprofiilin yhteenveto

Viidestä lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta, joissa dapagliflotsiinia käytettiin metformiinin lisälääkkeenä, saatujen tulosten analyysissä todettiin, että turvallisuutta koskevat tulokset olivat vastaavat kuin ennalta määritellyssä kahdentoista lumelääkekontrolloidun dapagliflotsiinitutkimuksen yhdistetyssä analyysissä (ks. kohta Dapagliflotsiini, *Haittavaikutusprofiilin yhteenveto* jäljempänä). Sekä dapagliflotsiinia että metformiinia saaneiden ryhmässä ei todettu enempää haittavaikutuksia kuin oli ilmoitettu yksittäisille aineille. Erillisessä yhdistetyssä analyysissä, jossa käytettiin dapagliflotsiinia metformiinin lisälääkkeenä, 623 tutkittavaa sai 10 mg dapagliflotsiinia metformiinin lisälääkkeenä ja 523 tutkittavaa sai lumelääkettä yhdessä metformiinin kanssa.

Dapagliflotsiini

Haittavaikutusprofiilin yhteenveto

Ennalta määritellyssä kolmentoista lumelääkekontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä 2 360 tutkittavaa sai 10 mg dapagliflotsiinia ja 2 295 tutkittavaa sai lumelääkettä.

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus oli hypoglykemia, jonka ilmeneminen riippui kussakin tutkimuksessa käytetystä taustahoidosta. Lievien hypoglykemioiden esiintyvyys oli samanlainen kaikissa hoitoryhmissä, mukaan lukien lumelääkeryhmä, lukuun ottamatta tutkimuksia, joissa käytettiin lisähoitona sulfonyyliureaa ja insuliinia. Hypoglykemia oli yleisempää yhdistelmähoidoissa sulfonyyliurean ja insuliinin kanssa (ks. kohta *Hypoglykemia* jäljempänä).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmällä tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, dapagliflotsiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja metformiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Minkään niistä ei todettu riippuvan annoksesta. Seuraavassa luetellut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Dapagliflotsiinia ja metformiinia välittömästi vapauttavien valmisteiden kliinisessä tutkimuksessa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen havaitut haittavaikutukset^a

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
<i>Infektiot</i>		Vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaali-infektiot ^{*,b,c} Virtsatieinfektiot ^{*,b,d}	Sieni-infektio ^{**}		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Hypoglykemia (kun käytettiin yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa) ^b		Nestehukka ^{b,e} Jano ^{**}	Diabeettinen ketoasidoosi ^k	Maitohappoasidoosi B12-vitamiinin puutos ^{h,§}
<i>Hermosto</i>		Makuhäiriö [§] Huimaus			
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Maha-suolikanavaoireet ^{i,§}		Ummetus ^{**} Suun kuivuus ^{**}		
<i>Maksa ja sappi</i>					Maksan toimintahäiriöt [§] Hepatiitti [§]
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>					Nokkosihottuma [§] Punoitus [§] Kutina [§]
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Selkäkipu [*]			
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>		Dysuria Polyuria ^{*,f}	Nokturia ^{**} Munuaisten vajaatoiminta ^{**,b}		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat			Vulvovaginaalinen kutina** Sukupuolielinten kutina**		
Tutkimukset		Hematokriittiarvon kohoaminen ^g Pienentynyt kreatiniinin munuaispuhdistuma ^b Dyslipidemia ^j	Veren kreatiniinipitoisuuden kohoaminen ^{**b} Veren ureapitoisuuden kohoaminen ^{**} Painon lasku ^{**}		

^aTaulukossa näkyvät haittavaikutukset viikolle 24 saakka (lyhytkestoinen) glukoositasapainon palauttamisesta (glycaemic rescue) riippumatta, lukuun ottamatta §:lla merkittyjä haittavaikutuksia, joiden esiintymislukittelu perustuu Euroopan unionissa hyväksytyyn metformiinin valmisteyhteenvedon.

^bLisätietoja on vastaavassa alakohdassa.

^cVulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaalinfektiot sisältävät esim. seuraavat ennalta määritellyt termit: vulvovaginaalinen mykoottinen infektio, vaginaalinen infektio, balaniitti, genitaalialueen sieni-infektio, vulvovaginaalinen kandidiaasi, vulvovaginiitti, Candidan aiheuttama balaniitti, genitaalialueen kandidiaasi, sukupuolielinten infektio, miehen sukupuolielinten infektio, penistulehdus, vulviitti, bakteerin aiheuttama vaginiitti, vulvan absessi.

^dVirtsatieinfektio sisältää seuraavat suositellut termit, jotka on lueteltu ilmoitetun esiintymistiheyden mukaisessa järjestyksessä: virtsatieinfektio, virtsarakkotulehdus, *Escherichia colin* aiheuttama virtsatieinfektio, virtsa- ja sukupuolielinten infektio, pyelonefriitti, trigoniitti, virtsaputkitulehdus, munuaisinfektio ja eturauhastulehdus.

^eVähentynyt nestetilavuus sisältää esim. seuraavat ennalta määritellyt termit: dehydraatio, hypovolemia, alhainen verenpaine.

^fPolyuria sisältää seuraavat termit: pollakisuria, polyuria, lisääntynyt virtsantuotanto.

^gHematokriittiarvon keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 2,30 % 10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja -0,33 % lumelääkeryhmässä. Yli 55 %:n hematokriittiarvoja raportoitiin 1,3 %:lla tutkittavista 10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja 0,4 %:lla tutkittavista lumelääkeryhmässä.

^hPitkäaikaiseen metformiinihoitoon on liittynyt B12-vitamiinin imeytymisen heikkeneminen, joka voi hyvin harvoin johtaa kliinisesti merkittävään B12-vitamiinin puutokseen (esim. megaloblastianemia).

ⁱRuuansulatuskanavan oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ripulia, vatsakipua ja ruokahaluttomuutta esiintyy tiheimmin hoidon alussa, ja ne menevät useimmiten ohi itsestään.

^jKeskimääräiset prosentuaaliset muutokset lähtötilanteesta 10 mg dapagliflotsiinia saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin olivat: kokonaiskolesteroli 2,5 % (lumelääke: 0,0 %); HDL-kolesteroli 6,0 % (lumelääke: 2,7 %); LDL-kolesteroli 2,9 % (lumelääke: -1,0 %); triglyseridit -2,7 % (lumelääke: -0,7 %).

^kKs. kohta 4.4

^{*}Raportoitiin ≥ 2 %:lla tutkittavista ja lumelääkkeeseen verrattuna ≥ 1 % useammin ja vähintään 3 tutkittavalla enemmän niistä tutkittavista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia.

^{**}Tutkija ilmoitti mahdollisesti tutkimushoitoon liittyvänä, todennäköisesti tutkimushoitoon liittyvänä tai tutkimushoitoon liittyvänä haittavaikutuksena, jota raportoitiin $\geq 0,2$ %:lla tutkittavista ja lumelääkkeeseen verrattuna $\geq 0,1$ % useammin ja vähintään 3 tutkittavalla enemmän niistä tutkittavista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmä

Hypoglykemia

Tutkimuksissa, joissa dapagliflotsiinia arvioitiin metformiinin lisälääkkeenä, lievien hypoglykemia-apahtumien esiintymistiheydet olivat samanlaisia ryhmissä, joissa käytettiin dapagliflotsiinia 10 mg ja metformiinia (6,9 %), ja ryhmissä, joissa käytettiin lumelääkettä ja metformiinia (5,5 %). Merkittäviä hypoglykemia-apahtumia ei ilmoitettu.

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa dapagliflotsiinia arvioitiin metformiinin ja sulfonyyliurean lisälääkkeenä, lieviä hypoglykemia-apahtumia raportoitiin 12,8 %:lla dapagliflotsiinia 10 mg, metformiinia ja sulfonyyliureaa saaneista tutkittavista ja 3,7 %:lla lumelääkettä, metformiinia ja sulfonyyliureaa saaneista tutkittavista. Merkittäviä hypoglykemia-apahtumia ei ilmoitettu.

Dapagliflotsiini

Hypoglykemia

Hypoglykemian ilmeneminen riippui kussakin tutkimuksessa käytetystä taustahoidosta.

Tutkimuksissa, joissa dapagliflotsiinia arvioitiin metformiinin lisälääkkeenä tai sitagliptiinin lisälääkkeenä (metformiinin kanssa tai ilman sitä), lievien hypoglykemia tapahtumien esiintymistiheys oli samanlainen (< 5 %) hoitoryhmien välillä, lumelääkeryhmä mukaan lukien, kun hoitoa jatkettiin 102 viikkoon asti. Kaikissa tutkimuksissa merkittävät hypoglykemia tapahtumat olivat melko harvinaisia ja niitä oli saman verran dapagliflotsiini- ja lumelääkeryhmässä. Hypoglykemia tapahtumien määrä oli korkeampi tutkimuksissa, joissa käytettiin insuliinia lisähoitona (ks. kohta 4.5).

104 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin insuliinin lisälääkkeitä, merkittäviä hypoglykemia tapahtumia ilmoitettiin dapagliflotsiinia 10 mg ja insuliinia saaneista tutkittavista 0,5 %:lla viikkoon 24 mennessä ja 1,0 %:lla viikkoon 104 mennessä ja 0,5 %:lla tutkittavista, jotka olivat saaneet lumelääkettä ja insuliinia, viikkoihin 24 ja 104 mennessä. Lieviä hypoglykemia tapahtumia ilmoitettiin viikkoon 24 mennessä 40,3 %:lla ja viikkoon 104 mennessä 53,1 %:lla tutkittavista, jotka olivat saaneet dapagliflotsiinia 10 mg ja insuliinia, ja 34,0 %:lla (viikkoon 24 mennessä) ja 41,6 %:lla (viikkoon 104 mennessä) tutkittavista, jotka olivat saaneet lumelääkettä ja insuliinia.

Nestehukka

Nestehukkaan liittyviä haittavaikutuksia (mm. dehydraatio, hypovolemia tai alhainen verenpaine) raportoitiin 1,1 %:lla tutkittavista, joita hoidettiin dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella, ja 0,7 %:lla tutkittavista, jotka saivat lumelääkettä. Vakavia haittavaikutuksia esiintyi < 0,2 %:lla tutkittavista ja niitä todettiin saman verran dapagliflotsiinin 10 mg:n annosta ja lumelääkettä saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Vulvovaginiitti, balaniitti ja niihin liittyvät genitaali-infektiot

Vulvovaginiittia, balaniittia ja niihin liittyviä genitaali-infektioita ilmoitettiin 5,5 %:lla dapagliflotsiinin 10 mg:n annosta saaneista tutkittavista ja 0,6 %:lla lumelääkettä saaneista tutkittavista. Useimmat infektiot olivat lieviä tai kohtalaisia, ja tutkittavat saivat hoitovasteen ensimmäiseen tavanomaiseen hoitoon. Infektiot johtivat harvoin dapagliflotsiinihoidon keskeyttämiseen. Nämä infektiot olivat yleisempiä naisilla (dapagliflotsiinilla 8,4 % ja lumelääkkeellä 1,2 %), ja aiemmin infektioita sairastaneilla infektiön uusiutuminen oli todennäköisempää.

Virtsatieinfektiot

Virtsatieinfektioita raportoitiin useammin dapagliflotsiinilla hoidetuilla (4,7 %) kuin lumelääkettä saaneilla (3,5 %) (ks. kohta 4.4). Useimmat infektiot olivat lieviä tai kohtalaisia, ja tutkittavat saivat hoitovasteen ensimmäiseen tavanomaiseen hoitoon. Infektiot johtivat harvoin dapagliflotsiinihoidon keskeyttämiseen. Nämä infektiot olivat yleisempiä naisilla, ja aiemmin infektioita sairastaneilla infektion uusiutuminen oli todennäköisempää.

Suurentuneet kreatiniiniarvot

Suurentuneisiin kreatiniiniarvoihin liittyvät haittavaikutukset koottiin ryhmäksi (esim. pienentynyt kreatiniinin munuaispuhdistuma, munuaisten vajaatoiminta, kohonneet kreatiniiniarvot veressä ja pienentynyt glomerulusten suodatusnopeus). Tähän ryhmään kuuluvia haittavaikutuksia ilmoitettiin 3,2 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia, ja 1,8 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä. Potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali tai joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (lähtötilanteen eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m²), tähän ryhmään kuuluvia haittavaikutuksia ilmoitettiin 1,3 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia, ja 0,8 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä. Nämä haittavaikutukset olivat yleisempiä potilailla, joiden lähtötilanteen eGFR oli \geq 30 ja $<$ 60 ml/min/1,73 m² (10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä 18,5 % ja lumelääkeryhmässä 9,3 %).

Munuaisiin liittyneitä haittavaikutuksia saaneiden potilaiden tarkempi arviointi osoitti, että useimmilla seerumin kreatiniiniarvot olivat muuttuneet \leq 0,5 mg/dl lähtötilanteesta. Kreatiniiniarvojen suureneminen oli yleensä tilapäistä jatkuvan hoidon aikana tai palautuvaa hoidon lopettamisen jälkeen.

Lisäkilpirauhashormoni (PTH)

Seerumin PTH-arvojen havaittiin suurentuneen jonkin verran, ja nousu oli suurempaa potilailla, joiden PTH-arvo oli lähtötilanteessa korkeampi. Luukatoa ei ilmennyt kahden vuoden hoitojakson aikana luun mineraalitiheyden mittauksissa potilailla, joilla oli normaali tai lievästi heikentynyt munuaisten toiminta.

Maligniteetit

Kliinisissä tutkimuksissa pahanlaatuisia tai määrittelemättömiä kasvaimia todettiin saman verran dapagliflotsiinilla hoidetuilla tutkittavilla (1,50 %) ja lumelääkkeellä tai vertailuvalmisteella hoidetuilla potilailla (1,50 %), eikä eläinkokeissa todettu merkkejä karsinogeenisuudesta tai mutageenisuudesta (ks. kohta 5.3). Kun tarkasteltiin eri elinjärjestelmissä esiintyviä kasvaimia, dapagliflotsiiniin liittyvä suhteellinen riski oli joillekin kasvaimille (virtsarakko-, eturauhas- ja rintakasvaimille) yli 1 ja joillekin (esim. veri- ja lymfaattisille, munasarja- ja munuaiskasvaimille) alle 1. Tämä ei aiheuttanut dapagliflotsiiniin liittyvän kasvainriskin kokonaiskasvua. Suurentunut tai pienentynyt riski ei ollut tilastollisesti merkitsevä minkään elinjärjestelmän osalta. Kun tarkastellaan kasvainlöydösten puuttumista ei-kliinisissä tutkimuksissa sekä lyhyttä latenssiaikaa lääkehoidon aloittamisen ja kasvaindiagnoosin välillä, syy-yhteys katsotaan epätodennäköiseksi. Koska rinta-, virtsarakko- ja eturauhaskasvainien lukumääräiseen epätasapainoon on suhtauduttava varoen, tätä asiaa tutkitaan tarkemmin myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehtävissä tutkimuksissa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Vähintään 65-vuotiailla tutkittavilla raportoitiin munuaisten toiminnan heikkenemiseen tai vajaatoimintaan liittyviä haittavaikutuksia 7,7 %:lla dapagliflotsiinilla hoidetuista tutkittavista ja 3,8 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista tutkittavista (ks. kohta 4.4). Yleisimmin raportoitu munuaisten toimintaan liittyvä haittavaikutus oli seerumin suurentunut kreatiniinipitoisuus. Nämä reaktiot olivat pääosin ohimeneviä ja palautuvia. Vähintään 65-vuotiailla tutkittavilla raportoitiin nestehukkaan liittyviä haittavaikutuksia, jotka ilmoitettiin useimmiten hypotensiona, 1,7 %:lla dapagliflotsiinilla hoidetuista tutkittavista ja 0,8 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista tutkittavista (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Dapagliflotsiinin poistamista hemodialyysillä ei ole tutkittu. Metformiinin ja laktaatin poistaminen elimistöstä onnistuu tehokkaimmin hemodialyysin avulla.

Dapagliflotsiini

Dapagliflotsiinin ei osoitettu aiheuttavan minkäänlaista toksisuutta terveillä tutkittavilla, kun se otettiin suun kautta enintään 500 mg:n kerta-annoksina (50-kertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen nähden). Näillä tutkittavilla havaittiin glukoosia virtsassa aikana, joka oli suhteessa annoksen suuruuteen (vähintään 5 vuorokauden ajan 500 mg:n annoksella), ilman ilmoituksia nestehukasta, hypotensiosta tai elektrolyyttihäiriöstä tai kliinisesti merkittävästä vaikutuksesta QTc-aikaan. Hypoglykemian esiintyvyys oli samankaltainen kuin lumelääkeryhmässä. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa terveille tutkittaville ja tyypin 2 diabetesta sairastaville tutkittaville annettiin kerran päivässä 2 viikon ajan enintään 100 mg:n annoksia (10-kertainen ihmisen suositeltuun enimmäisannokseen nähden), hypoglykemiaa ilmaantui hieman useammin kuin lumelääkeryhmässä, eikä ilmaantuvuus ollut annoksesta riippuvainen. Haittavaikutusten määrät, nestehukka ja hypotensio mukaan lukien, olivat samankaltaiset kuin lumelääkeryhmässä. Laboratorioparametreissa, seerumin elektrolyytit ja munuaistoiminnan biomerkkiaineet mukaan lukien, ei ollut kliinisesti merkittäviä annoksesta riippuvia muutoksia.

Yliannostustapauksessa on aloitettava asianmukainen tukihoito potilaan kliinisen tilan mukaan.

Metformiini

Metformiinin suuri yliannostus tai muut samanaikaiset riskitekijät voivat johtaa maitohapposidoosiin. Maitohapposidoosi on lääketieteellinen hätätilanne, joka vaatii sairaalahoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, Oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: A10BD15

Vaikutusmekanismi

Xigduo on yhdistelmävalmiste, joka sisältää kahta kohonneita verensokeripitoisuuksia pienentävää lääketta. Niiden erilaiset vaikutusmekanismit täydentävät toisiaan, mikä parantaa tyypin 2 diabeetikon glukoositasapainon hallintaa. Nämä lääkkeet ovat dapagliflotsiini, joka on natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjä, ja metformiinihydrokloridi, joka kuuluu biguanidien lääkeriippymään.

Dapagliflotsiini

Dapagliflotsiini on erittäin voimakas (K_i : 0,55 nM), selektiivinen ja reversiibeli natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjä.

Selektiivisesti munuaisessa esiintyvä SGLT2 on kuljettajaproteiini, jota ei ole havaittu yli 70 muussa kudoksessa, kuten maksassa, luustolihaksissa, rasvakudoksessa, rintarauhasissa, virtsarakossa ja aivoissa. SGLT2 on pääasiassa vastuussa glukoosin imeytymisestä glomerulussuodoksesta takaisin

verenkiertoon. Hyperglykemiasta huolimatta suodatetun glukoosin takaisinimeytyminen jatkuu tyypin 2 diabeteksessa. Dapagliflotsiini parantaa sekä plasman paastoglukoosia että aterian jälkeistä glukoosia vähentämällä glukoosin takaisinimeytymistä munuaisissa, mikä johtaa glukoosin erittymiseen virtsaan. Tämä glukoosin erittyminen (glukosuurinen vaikutus) havaitaan ensimmäisen annoksen jälkeen, se jatkuu 24 tunnin annosvälien aikana ja kestää koko hoidon ajan. Munuaisten tällä mekanismilla poistaman glukoosin määrä riippuu veren glukoosipitoisuudesta ja glomerulusten suodatusnopeudesta. Dapagliflotsiini ei heikennä normaalia hypoglykemian aiheuttamaa endogeenista glukoosin tuotantoa. Dapagliflotsiini toimii insuliinin erityksestä ja toiminnasta riippumatta. Beetasolujen toiminnan on havaittu parantuneen homeostaasimallimäärityksessä (HOMA beta-cell) dapagliflotsiinin kliinisissä tutkimuksissa.

Dapagliflotsiinin indusoima glukoosin erittyminen virtsaan (glukosuria) aiheuttaa kalorien menetystä ja painonlaskua. Dapagliflotsiinin aikaansaama glukoosin ja natriumin yhteiskuljetuksen estyminen aiheuttaa myös lievää diureesia ja ohimenevää natriureesia.

Dapagliflotsiini ei estä muita glukoosin kuljettajaproteiineja, jotka ovat tärkeitä glukoosin kuljettamisessa perifeerisiin kudoksiin. Se on > 1 400 kertaa selektiivisempi SGLT2- kuin SGLT1-kuljettajaproteiinia kohtaan, joka on tärkein glukoosin imeytymisestä vastaava kuljettajaproteiini suolessa.

Metformiini

Metformiini on biguanidien ryhmään kuuluva lääke, joka pienentää kohonneita verensokeripitoisuuksia. Sen vaikutus kohdistuu sekä basaalisiin että aterianjälkeisiin plasman glukoosipitoisuuksiin. Se ei stimuloi insuliinieritystä eikä siten aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiinilla on kolme mahdollista vaikutusmekanismia:

- maksan glukoosituotanto vähenee, kun glukoneogeneesi ja glykogenolyysi estyvät;
- lihasten insuliiniherkkyys paranee jonkin verran, mikä tehostaa glukoosin solunottoa ja käyttöä lihaksessa;
- glukoosin imeytyminen suolesta viivästyy.

Metformiini stimuloi solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasientsyymiin. Metformiini parantaa solukalvon tiettyjen glukoosinkuljettajaproteiinien (GLUT 1 ja GLUT 4) kuljetuskapasiteettia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Dapagliflotsiini

Virtsaan erittyvän glukoosin määrän havaittiin lisääntyneen terveillä tutkittavilla ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla dapagliflotsiinin antamisen jälkeen. Kun tyypin 2 diabetesta sairastaville tutkittaville annettiin 12 viikon ajan 10 mg:n vuorokausiannos dapagliflotsiinia, virtsaan erittyi noin 70 grammaa glukoosia vuorokaudessa (mikä vastaa 280 kcal:a vuorokaudessa). Jatkuvaa glukoosin erittymistä havaittiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla, joille annettiin 10 mg dapagliflotsiinia vuorokaudessa 2 vuoden ajan.

Tämä dapagliflotsiiniin aikaansaama glukoosin erittyminen virtsaan johtaa lisäksi osmoottiseen diureesiin ja virtsamäärän lisääntymiseen tyypin 2 diabetesta sairastavilla henkilöillä. Virtsamäärän lisääntyminen tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla, joita hoidettiin 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksella, oli pysyvää 12 viikon ajan, ja virtsamäärä lisääntyi noin 375 ml vuorokaudessa. Virsan tilavuuden lisääntyminen lisäsi vähän ja ohimenevästi natriumin erittymistä virtsaan, mihin ei liittynyt seerumin natriumpitoisuuksien muutoksia.

Myös virtsahapon erittyminen virtsaan lisääntyi hetkellisesti (3–7 päivän ajaksi), mitä seurasi pysyvä lasku seerumin virtsahappopitoisuudessa. Viikolla 24 seerumin virtsahappopitoisuuden väheneminen vaihteli välillä -48,3 – -18,3 mikromoolia/l (-0,87 – -0,33 mg/dl).

Kaksi kertaa vuorokaudessa annettavan 5 mg:n dapagliflotsiiniannoksen ja kerran vuorokaudessa annettavan 10 mg dapagliflotsiiniannoksen farmakodynamiikkaa verrattiin terveillä tutkittavilla. Munuaisissa tapahtuvan glukoosin takaisin imeytymisen vakaan tilan estyminen ja glukoosin eritysvirtsaan 24 tunnin aikana olivat samanlaiset molemmille lääkeannoksille.

Metformiini

Metformiinilla on suotuisa vaikutus ihmisen lipidiaineenvaihduntaan. Vaikutus ei riipu sen glukoosiarvoihin kohdistuvasta vaikutuksesta. Tämä on todettu hoitoannoksilla kontrolloiduissa keskipitkissä ja pitkissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa metformiini pienensi kokonaiskolesterolin, LDL-kolesterolin ja triglyseridien pitoisuuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa metformiinin käytön yhteydessä paino joko säilyi ennallaan tai hiukan laski.

Kliininen teho ja turvallisuus

Dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää on arvioitu tyyppin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla, joiden hoitotasapaino on riittämätön käytettäessä pelkkää metformiinia tai metformiinin ja dipeptidyylipeptidaasi-4:n (DPP-4:n) estäjän (sitagliptiinin), sulfonyyliurean tai insuliinin yhdistelmää. Dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmän kaikki annokset paransivat kliinisesti ja tilastollisesti merkittävästi HbA1c-arvoja ja paastoglukoosiarvoja verrattuna lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmään. Nämä kliinisesti merkittävät glykeemiset vaikutukset säilyivät pitkäaikaisessa tutkimuksessa 104 viikkoon asti. HbA1c-arvo laski kaikissa alaryhmissä, kun ryhmittelyperusteena olivat sukupuoli, ikä, rotu, sairauden kesto ja lähtötilanteen painoindeksi. Lisäksi kehon painon keskimääräiset muutokset lähtötilanteesta paranivat kliinisesti ja tilastollisesti merkittävästi dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmähoidoilla verrokkiryhmään nähden. Painon väheneminen säilyi pitkäaikaisessa tutkimuksessa 208 viikkoon asti. Lisäksi metformiinin lisänä käytetyn kaksi kertaa vuorokaudessa annetun dapagliflotsiinihoidon todettiin olevan tehokas ja hyvin siedetty tyyppin 2 diabetesta sairastaville tutkittaville. Lisäksi tehtiin kaksi 12 viikon pituista lumelääkekontrolloitua tutkimusta potilailla, joiden tyyppin 2 diabeteksen hoitotasapaino oli riittämätön ja joilla oli verenpainetauti.

Glukoositasapaino

52 viikkoa kestäneessä aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa (52 ja 104 viikon pituiset jatkovaiheet mukaan lukien), jossa pyrittiin osoittamaan dapagliflotsiini vertailukelpoiseksi (non-inferior), verrattiin 10 mg:n dapagliflotsiiniannosta metformiinin lisähoitona sulfonyyliureaan (glipitsidiin) metformiinin lisähoitona tutkittavilla, joiden glukoositasapaino oli riittämätön (HbA1c > 6,5 % ja < 10 %). Tulokset osoittivat HbA1c-arvon keskimääräisen pienemisen lähtötilanteesta viikolle 52 olevan samankaltainen verrattuna glipitsidiin, mikä osoittaa vertailukelpoisuuden (taulukko 2). HbA1c-arvon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 104 oli -0,32 % dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja -0,14 % glipitsidia saaneiden ryhmässä. HbA1c-arvon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 208 oli -0,10 % dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja 0,20 % glipitsidia saaneiden ryhmässä. Dapagliflotsiinilla hoidetun ryhmän tutkittavista huomattavasti pienempi osuus (3,5 % viikolla 52, 4,3 % viikolla 104 ja 5,0 % viikolla 208) koki vähintään yhden hypoglykemia-tapahtuman verrattuna glipitsidilla hoidettuun ryhmään (40,8 % viikolla 52, 47,0 % viikolla 104 ja 50,0 % viikolla 208). Niiden tutkittavien osuus, jotka olivat jatkaneet tutkimusta viikkoon 104 asti, oli 56,2 % dapagliflotsiinilla hoidettujen ryhmässä ja 50,0 % glipitsidilla hoidettujen ryhmässä, ja niiden tutkittavien osuus, jotka olivat jatkaneet tutkimusta viikkoon 208 asti, oli 39,7 % dapagliflotsiinilla hoidettujen ryhmässä ja 34,6 % glipitsidilla hoidettujen ryhmässä.

Taulukko 2. Tulokset viikolla 52 (LOCF^a) aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa verrattiin dapagliflotsiinia glipitsidiin metformiiniin lisähoitona

Parametri	Dapagliflotsiini + metformiini	Glipitsidi + metformiini
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,69	7,74
Muutos lähtötilanteesta ^c	-0,52	-0,52
Ero glipitsidiin + metformiiniin nähden ^c (95 %:n luottamusväli)	0,00 ^d (-0,11, 0,11)	
Paino (kg)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	88,44	87,60
Muutos lähtötilanteesta ^c	-3,22	1,44
Ero glipitsidiin + metformiiniin nähden ^c (95 %:n luottamusväli)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

^aLOCF: Viimeisestä havainnosta laskettu arvio (last observation carried forward)

^bSatunnaistetut ja hoidetut tutkittavat, joilla teho mitattiin lähtötilanteesta ja ainakin kerran lähtötilanteen jälkeen

^cPienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon

^dVertailukelpoinen glipitsidin + metformiinin kanssa

*p-arvo < 0,0001

Dapagliflotsiini joko pelkän metformiinin tai metformiinin ja sitagliptiinin yhdistelmän, sulfonyyliurean tai insuliinin lisälääkkeenä (suun kautta lisäksi annettujen glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden, kuten metformiinin, kanssa tai ilman niitä) laski keskimääräisiä HbA1c-arvoja tilastollisesti merkitsevästi viikolla 24 verrattuna lumelääkettä saaneisiin tutkittaviin (p < 0,0001, taulukot 3, 4 ja 5). Kaksi kertaa vuorokaudessa annettu 5 mg:n dapagliflotsiiniannos pienensi tilastollisesti merkitsevästi HbA1c-arvoja viikolla 16 verrattuna lumelääkettä saaneisiin tutkittaviin (p < 0,0001, taulukko 3).

Viikolla 24 todettu HbA1c-arvojen pieneneminen säilyi lisälääkeyhdistelmiä arvioineissa tutkimuksissa. Tutkimuksessa, jossa arvioitiin dapagliflotsiinia metformiinin lisälääkkeenä, HbA1c-arvojen pieneneminen säilyi viikolle 102 saakka (korjattu HbA1c-arvon muutos lähtötilanteesta 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksella 0,78 % ja lumelääkkeellä 0,02 %). Metformiinin ja sitagliptiinin yhdistelmää saaneilla korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 48 oli 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksella 0,44 % ja lumelääkeryhmässä 0,15 %. Insuliinia (yhdessä suun kautta lisäksi annettujen glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden, kuten metformiinin, kanssa tai ilman niitä) saaneilla HbA1c-arvon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 104 oli -0,71 % dapagliflotsiiniannoksella (10 mg:n annoksella) ja -0,06 % lumelääkeryhmässä. Viikoilla 48 ja 104 insuliiniannos oli pysynyt vakaana lähtötilanteeseen nähden tutkittavilla, joita hoidettiin 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksella, joka tarkoittaa keskimäärin 76 IU:n annosta vuorokaudessa. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä annos oli suurentunut lähtötilanteesta keskimäärin 10,5 IU/vrk viikolla 48 (keskimääräinen annos 84 IU/vrk) ja 18,3 IU/vrk viikolla 104 (keskimääräinen annos 92 IU/vrk). Niiden tutkittavien osuus, jotka olivat jatkaneet tutkimusta viikkoon 104 asti, oli dapagliflotsiinilla hoidettujen ryhmässä 72,4 % ja lumelääkettä saaneiden ryhmässä 54,8 %.

Erillisessä insuliinin ja metformiinin yhdistelmää saaneilla tutkittavilla tehdyssä analyysissä dapagliflotsiinia ja insuliinin ja metformiinin yhdistelmää saaneilla todettiin samanlainen HbA1c-arvojen pieneneminen kuin kokonaistutkimuspopulaatiossa. Viikolla 24 HbA1c-arvojen muutos lähtötilanteesta oli dapagliflotsiinia ja insuliinia sekä metformiinia saaneilla tutkittavilla 0,93 %.

Taulukko 3. Tulokset 24 viikkoa kestäneistä (LOCF^a) luvemertailututkimuksista, joissa dapagliflotsiini oli metformiinin tai metformiinin ja sitagliptiinin yhdistelmän lisälääkkeenä

N ^c	Lisälääkeyhdistelmä					
	Metformiini ¹		Metformiini ^{1, b}		Metformiini ¹ + sitagliptiini ²	
	Dapagliflotsiini 10 mg QD	Lumelääke QD	Dapagliflotsiini 5 mg BID	Lumelääke BID	Dapagliflotsiini 10 mg QD	Lumelääke ke QD
	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Muutos lähtötilanteesta ^d	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^d (95 %:n luottamusväli)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,35* (-0,52, -0,18)		-0,40* (-0,58, -0,23)	
Tutkittavat (%), jotka saavuttivat seuraavat arvot: HbA1c < 7 %						
Korjattuna suhteessa lähtötilanteeseen	40,6**	25,9	38,2** (n = 90)	21,4 (n = 87)		
Paino (kg)						
Lähtötilanne (keskiarvo)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Muutos lähtötilanteesta ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^d (95 %:n luottamusväli)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,88*** (-2,52, -1,24)		-1,87* (-2,61, -1,13)	

Lyhenteet: QD: kerran vuorokaudessa; BID: kaksi kertaa vuorokaudessa

¹Metformiini $\geq 1\ 500$ mg/vrk; ²sitagliptiini 100 mg/vrk

^aLOCF: Viimeisestä havainnosta (ennen glukoositason korjaamista (glycaemic rescue) sitä edellyttäneillä tutkittavilla) laskettu arvio (last observation carried forward)

^b16 viikkoa kestänyt lumelääkekontrolloitu tutkimus

^cKaikki satunnaistetut tutkittavat, jotka saivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä lyhytkestoisen kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana

^dPienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon

* p-arvo < 0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen + suun kautta otettavaan glukoosipitoisuutta pienentävään lääkevalmisteeseen

* p-arvo < 0,05 verrattuna lumelääkkeeseen + suun kautta otettavaan glukoosipitoisuutta pienentävään lääkevalmisteeseen

*** Painon prosentuaalinen muutos analysoitiin keskeisenä toissijaisena päätemuuttujana (p < 0,0001); absoluuttinen painon muutos (kg) analysoitiin käyttämällä nimellistä p-arvoa (p < 0,0001).

Taulukko 4. Tulokset 24 viikkoa kestäneestä lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta, jossa tutkittiin dapagliflotsiinia metformiinin ja sulfonyyliurean lisälääkkeenä.

	Lisälääkeyhdistelmä	
	Sulfonyyliurea + metformiini ¹	
	Dapagliflotsiini 10 mg	Lumelääke
N ^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,08	8,24
Muutos lähtötilanteesta ^c	-0,86	-0,17
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-0,69* (-0,89, -0,49)	
Tutkittavat (%), jotka saavuttivat seuraavat arvot: HbA1c < 7 %		
Korjattuna suhteessa lähtötilanteeseen	31,8*	11,1
Paino (kg)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	88,57	90,07
Muutos lähtötilanteesta ^c	-2,65	-0,58
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-2,07* (-2,79, -1,35)	

¹Metformiini (välittömästi tai hitaasti vapautuvat lääke muodot) $\geq 1\ 500$ mg/vrk; lisäksi suurin siedetty annos sulfonyyliureaa, joka oli kuitenkin vähintään puolet enimmäisannoksesta ja jota annettiin vähintään 8 viikon ajan ennen osallistumista

^aSatunnaistetut ja hoidetut tutkittavat, joilla teho mitattiin lähtötilanteessa ja ainakin kerran lähtötilanteen jälkeen

^bHbA1c analysoitiin käyttäen pitkäaikaisia toistomittausten analyysia

^cPienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon

* p-arvo < 0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen ja suun kautta otettavan glukoosipitoisuutta pienentävän lääkevalmisteen yhdistelmään

Taulukko 5. Tulokset viikolla 24 (LOCF^a) lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin dapagliflotsiinin ja insuliinin yhdistelmää (yksin tai yhdessä suun kautta annettavien glukoosipitoisuutta pienentävien lääkevalmisteiden, kuten metformiinin, kanssa)

Parametri	Dapagliflotsiini 10 mg + insuliini ± suun kautta otettavat glukoosipitoisuutta pienentävät lääkevalmisteet²	Lumelääke + insuliini ± suun kautta otettavat glukoosipitoisuutta pienentävät lääkevalmisteet²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,58	8,46
Muutos lähtötilanteesta ^c	-0,90	-0,30
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c	-0,60*	
(95 %:n luottamusväli)	(-0,74, -0,45)	
Paino (kg)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	94,63	94,21
Muutos lähtötilanteesta ^c	-1,67	0,02
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c	-1,68*	
(95 %:n luottamusväli)	(-2,19, -1,18)	
Insuliinin keskimääräinen vuorokausiannos (IU)¹		
Lähtötilanne (keskiarvo)	77,96	73,96
Muutos lähtötilanteesta ^c	-1,16	5,08
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c	-6,23*	
(95 %:n luottamusväli)	(-8,84, -3,63)	
Tutkittavat (%), joiden insuliiniin vuorokausiannos on pienentynyt keskimäärin vähintään 10 %	19,7**	11,0

^aLOCF: Viimeisestä havainnosta laskettu arvo (juuri ennen tai sinä päivänä kuin insuliiniannosta on ensimmäisen kerran nostettu, mikäli tarpeen; last observation carried forward)

^bKaikki satunnaistetut tutkittavat, jotka saivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä lyhytkestoisen kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana

^cPienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon ja suun kautta otettavan glukoosipitoisuutta pienentävän lääkevalmisteen käyttö

* p-arvo < 0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen + insuliiniin ± suun kautta otettavaan glukoosipitoisuutta pienentävään lääkevalmisteeseen

** p-arvo < 0,05 verrattuna lumelääkkeeseen + insuliiniin ± suun kautta otettavaan glukoosipitoisuutta pienentävään lääkevalmisteeseen

¹Insuliinihoitojen (lyhytvaikutteisen, keskipitkävaikutteisen ja perusinsuliinin) titraus ylöspäin sallittiin vain tutkittavilla, jotka täyttivät paastoverensokeria koskevat ennalta asetetut kriteerit.

²50 % tutkittavista sai insuliinia monoterapiana lähtötilanteessa; 50 % sai yhtä tai kahta suun kautta otettavaa glukoosipitoisuutta pienentävää lääkevalmistetta insuliinin lisäksi: Jälkimmäisestä ryhmästä 80 % sai pelkästään metformiinia, 12 % metformiinia ja sulfonyyliureaa ja loput muita suun kautta otettavia glukoosipitoisuutta pienentäviä lääkevalmisteita.

Plasman paastoglukoosi

Dapagliflotsiini lisälääkkeenä joko pelkälle metformiinille (dapagliflotsiini 10 mg kerran vuorokaudessa tai dapagliflotsiini 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) tai metformiinin ja sitagliptiinin yhdistelmälle, sulfonyyliurealle tai insuliinille laski plasman paastoglukoosiarvoa tilastollisesti merkitsevästi (-1,90 – -1,20 mmol/l [-34,2 – -21,7 mg/dl]) verrattuna lumelääkkeeseen (-0,58 – 0,18 mmol/l [-10,4 – 3,3 mg/dl]) viikolla 16 (5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) tai viikolla 24. Tämä vaikutus havaittiin hoitoviikolla 1, ja vaikutus säilyi niissä tutkimuksissa, joita jatkettiin viikolle 104.

Aterianjälkeinen glukoosi

Dapagliflotsiinin 10 mg:n annos sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmän lisälääkkeenä alensi kaksi tuntia aterian jälkeen mitattua glukoosipitoisuutta viikolla 24, ja tämä tulos säilyi viikkoon 48 saakka.

Paino

Dapagliflotsiini pelkän metformiinin tai metformiinin ja sitagliptiinin yhdistelmän, sulfonyyliurean tai insuliinin lisälääkkeenä (suun kautta lisäksi annettujen glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden, kuten metformiinin, kanssa tai ilman niitä) laski tutkittavien painoa tilastollisesti merkitsevästi viikkoon 24 saakka ($p < 0,0001$, taulukot 3, 4 ja 5). Nämä vaikutukset säilyivät pitkäaikaistutkimuksissa. Viikolla 48 ero lumelääkkeeseen verrattuna oli dapagliflotsiinia metformiinin ja sitagliptiinin yhdistelmän lisälääkkeenä saaneilla -2,07 kg. Viikolla 102 ero lumelääkkeeseen verrattuna oli dapagliflotsiinia metformiinin lisälääkkeenä saaneilla -2,14 kg ja insuliinin lisälääkkeenä saaneilla -2,88 kg.

Aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa pyrittiin osoittamaan dapagliflotsiini vertailukelpoiseksi (non-inferior) glipitsidiin verrattuna, dapagliflotsiini metformiinin lisälääkkeenä oli laskenut painoa glipitsidiin verrattuna tilastollisesti merkitsevästi 4,65 kg viikolla 52 ($p < 0,0001$, taulukko 2), ja tämä vaikutus oli säilynyt viikolla 104 (-5,06 kg) ja viikolla 208 (-4,38 kg).

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 182 diabetesta sairastavaa potilasta, kehon koostumusta tutkittiin kaksiennergaisella röntgenabsorptiometrialla (DEXA). Tutkimus osoitti, että lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmään verrattuna dapagliflotsiini 10 mg yhdistettynä metformiiniin vähensi DEXA-mittausten mukaan kehon painoa ja kehon rasvakudosta eikä rasvatonta kudosta tai nestettä. Magneettikuvauksella tehty alatutkimus osoitti dapagliflotsiinin (10 mg) ja metformiinin yhdistelmähoidon vähentävän numeerisesti viskeraalisen rasvakudoksen määrää verrattuna lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmähoitoon.

Verenpaine

13 lumelääkekontrolloidun tutkimuksen ennalta määritellyssä yhdistetyssä analyysissä dapagliflotsiini annoksella 10 mg aiheutti systolisen verenpaineen muutoksen lähtötilanteesta -3,7 mmHg (lumelääkkeellä -0,5 mmHg) ja diastolisen verenpaineen muutoksen -1,8 mmHg (lumelääkkeellä -0,5 mmHg) viikolla 24. Samanlaista verenpaineen alenemista todettiin viikolle 104 asti.

Kahdessa 12 viikon pituisessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1 062 potilasta, joiden tyypin 2 diabeteksen hoitotasapaino oli riittämätön ja joilla oli verenpainetauti (siitä huolimatta, että he toisessa tutkimuksessa käyttivät jo tutkimuksen aloittaessaan pysyvänä lääkityksenä angiotensiinikonvertaasin estäjää (ACE:n estäjää) tai angiotensiinireseptorin salpaajaa (ATR-salpaajaa) ja toisessa tutkimuksessa angiotensiinikonvertaasin estäjää tai angiotensiinireseptorin salpaajaa sekä lisäksi yhtä verenpainelääkettä), potilaille annettiin dapagliflotsiinia 10 mg:n annoksella tai lumelääkettä. Viikon 12 kohdalla 10 mg:n dapagliflotsiiniannos yhdessä tavallisen diabeteshoidon kanssa oli parantanut HbA1c-arvoja ja pienentänyt lumelääkkeen suhteen korjattua systolista verenpainetta toisessa tutkimuksessa keskimäärin 3,1 mmHg ja toisessa tutkimuksessa 4,3 mmHg.

Sydän- ja verisuoniturvallisuus

Kliinisessä tutkimusohjelmassa tehtiin sydän- ja verisuonitapahtumien meta-analyysi. Kliinisessä tutkimusohjelmassa 34,4 %:lla tutkittavista oli lähtötilanteessa aiemmin todettu sydän- ja verisuonisairaus (verenpainetauti lukuun ottamatta) ja 67,9 %:lla oli verenpainetauti. Riippumaton arviointikomitea arvioi sydän- ja verisuonitapahtumat. Ensisijainen päätetapahtuma oli aika johonkin seuraavista tapahtumista: sydän- ja verisuonitautikuolema, aivohalvaus, sydäninfarkti tai epästabiiilista angina pectoriksesta johtunut sairaalahoito. Ensisijaisia tapahtumia todettiin potilasvuotta kohti 1,62 % dapagliflotsiinilla hoidettujen ryhmässä ja 2,06 % vertailuvalmisteella hoidettujen ryhmässä. Dapagliflotsiinin ja vertailuvalmisteen välinen riskisuhde oli 0,79 (95 %:n luottamusväli: 0,58; 1,07), mikä viittaa siihen, että tässä analyysissä dapagliflotsiinin käyttöön ei liittynyt sydän- ja verisuonitapahtumien lisääntynyttä riskiä potilailla, joilla oli tyyppin 2 diabetes. Sydän- ja verisuonitautikuolemia, sydäninfarkteja ja aivohalvauksia havaittiin riskisuhteella 0,77 (95 %:n luottamusväli: 0,54; 1,10).

Potilaat, joiden HbA1c-arvo lähtötilanteessa oli $\geq 9\%$

Ennalta määritellyssä analyysissä tutkittavista, joiden HbA1c-arvo lähtötilanteessa oli $\geq 9,0\%$, todettiin, että hoito dapagliflotsiinilla 10 mg:n annoksella sai aikaan tilastollisesti merkitsevän HbA1c-arvojen pienenemisen viikolla 24 metformiinin lisälääkkeenä (korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta: -1,32 % dapagliflotsiiniryhmässä ja -0,53 % lumelääkeryhmässä).

Metformiini

Tiukan glukoosikontrollin pitkäaikaiset edut tyyppin 2 diabeteksen hoidossa on vahvistettu prospektiivisessa, satunnaistetussa UKPDS-tutkimuksessa. Kun ylipainoisia potilaita hoidettiin metformiinilla pelkän ruokavaliohoidon epäonnistuttua, analyysissä todettiin seuraavaa:

- minkä tahansa diabeteskomplikaation absoluuttinen riski oli metformiiniryhmässä merkitsevästi pienempi (29,8 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta) kuin pelkkää ruokavaliohoitoa käytettäessä (43,3 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta), $p = 0,0023$, ja merkitsevästi pienempi kuin pelkkää sulfonyyliureaa tai pelkkää insuliinia käyttäneissä ryhmissä yhteensä (40,1 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta), $p = 0,0034$;
- diabetekseen liittyvän kuolleisuuden absoluuttinen riski pieneni merkitsevästi (metformiini: 7,5 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio: 12,7 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta, $p = 0,017$);
- kokonaiskuolleisuuden absoluuttinen riski oli metformiiniryhmässä merkitsevästi pienempi (13,5 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta) kuin pelkkää ruokavaliohoitoa käytettäessä (20,6 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta), $p = 0,011$, ja merkitsevästi pienempi kuin pelkkää sulfonyyliureaa tai pelkkää insuliinia käyttäneissä ryhmissä yhteensä (18,9 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta), $p = 0,021$;
- sydäninfarktin absoluuttinen riski pieneni merkitsevästi: metformiini: 11 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio: 18 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta, $p = 0,01$.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Xigduo-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa tyyppin 2 diabeteksessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Xigduo-yhdistelmätabletit katsotaan biologisesti samanarvoisiksi kuin vastaavat dapagliflotsiini- ja metformiinihydrokloridiannokset yhtä aikaa erillisinä tabletteina käytettyinä.

Kaksi kertaa vuorokaudessa annettavan 5 mg dapagliflotsiiniannoksen ja kerran vuorokaudessa annettavan 10 mg dapagliflotsiiniannoksen farmakokinetiikkaa verrattiin terveissä tutkittavissa. Kaksi kertaa vuorokaudessa annetulle 5 mg:n dapagliflotsiiniannokselle todettiin samanlaiset kokonaisaltistukset

(AUC_{ss}) 24 tunnin aikana kuin kerran vuorokaudessa annetulle 10 mg:n dapagliflotsiiniannokselle. Kaksi kertaa vuorokaudessa annettu 5 mg:n dapagliflotsiiniannos verrattuna kerran vuorokaudessa annettuun 10 mg:n dapagliflotsiiniannokseen pienensi dapagliflotsiinin huippupitoisuuksia plasmassa (C_{max}) ja suurensi dapagliflotsiinin minimipitoisuuksia plasmassa (C_{min}) odotetulla tavalla.

Yhteisvaikutukset ruuan kanssa

Tämän lääkevalmisteen antaminen terveille vapaaehtoisille runsasrasvaisen aterian jälkeen verrattuna antamiseen paastotilan jälkeen johti samansuuruisen altistukseen sekä dapagliflotsiinille että metformiinille. Ruokailu pidensi huippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluvaa aikaa 1–2 tuntia ja pienensi dapagliflotsiinin maksimipitoisuutta plasmassa 29 % ja metformiinin maksimipitoisuutta plasmassa 17 %. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävinä.

Pediatriiset potilaat

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla.

Tämän lääkevalmisteen molempien vaikuttavien aineiden farmakokineettisistä ominaisuuksista kerrotaan seuraavassa.

Dapagliflotsiini

Imeytyminen

Dapagliflotsiini imeytyi nopeasti ja tehokkaasti suun kautta annettuna. Dapagliflotsiinin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutettiin paastotilassa yleensä kahdessa tunnissa lääkkeen antamisen jälkeen. Dapagliflotsiinin geometrinen vakaan tilan C_{max}-keskiarvo oli 158 ng/ml ja AUC_τ-keskiarvo oli 628 ng h/ml kerran vuorokaudessa otetun 10 mg dapagliflotsiiniannoksen jälkeen. Suun kautta otetun 10 mg dapagliflotsiiniannoksen absoluuttinen hyötyosuus oli 78 %.

Jakautuminen

Dapagliflotsiini sitoutuu proteiineihin noin 91-prosenttisesti. Sitoutuminen proteiiniin ei vaihdellut eri sairaustiloissa (esim. munuaisen tai maksan vajaatoiminta). Dapagliflotsiinin keskimääräinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa oli 118 l.

Biotransformaatio

Dapagliflotsiini metaboloituu suuressa määrin, ja sen päämetaboliitti on inaktiivinen dapagliflotsiini-3-O-glukuronidi. Dapagliflotsiini-3-O-glukuronidilla tai muilla metaboliiteilla ei ole glukoosipitoisuutta pienentävää vaikutusta. Dapagliflotsiini-3-O-glukuronidin muodostumiseen vaikuttaa UGT1A9-entsyymi, jota esiintyy maksassa ja munuaisissa. CYP välitteinen metabolia oli ihmisillä vähäisempi puhdistumareitti.

Eliminaatio

Dapagliflotsiinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika (t_{1/2}) plasmassa oli terveillä tutkittavilla 12,9 tuntia yhden suun kautta otetun dapagliflotsiinin 10 mg annoksen jälkeen. Laskimoon annetun dapagliflotsiinin keskimääräinen systeeminen kokonaispuhdistuma oli 207 ml/min. Dapagliflotsiini ja sen metaboliitit poistuvat pääasiassa erittymällä virtsaan, jolloin alle 2 % erittyneestä lääkeaineesta on muuttumatonta dapagliflotsiinia. 50 mg:n [¹⁴C]-dapagliflotsiiniannoksesta 96 % voitiin jäljittää: 75 % virtsasta ja 21 % ulosteista. Noin 15 % annoksesta erittyi ulosteeseen metaboloitumattomana lääkkeenä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Dapagliflotsiinaltistus suureni dapagliflotsiiniannoksen mukaisesti alueella 0,1–500 mg, eikä sen farmakokinetiikka muuttunut ajan myötä, kun toistuvia vuorokausiannoksia jatkettiin viikolle 24.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vakaassa tilassa (20 mg dapagliflotsiinia kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan) olevilla tutkittavilla, jotka sairastivat tyypin 2 diabetesta ja munuaisten vajaatoimintaa (plasman ioheksolipuhdistumalla määritettynä), keskimääräinen systeeminen dapagliflotsiinaltistuma oli 32 % (lievä munuaisten vajaatoiminta), 60 % (kohtalainen munuaisten vajaatoiminta) ja 87 % (vaikea munuaisten vajaatoiminta) suurempi kuin tutkittavilla, joilla oli tyypin 2 diabetes ja normaali munuaisten toiminta. Vakaassa tilassa glukoosin erityis virtsaan 24 tunnin aikana riippui voimakkaasti munuaisten toiminnasta: tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä glukoosia erittyi päivässä 85 g normaalissa munuaisten toiminnassa, 52 g lievässä vajaatoiminnassa, 18 g kohtalaisessa vajaatoiminnassa ja 11 g vaikeassa vajaatoiminnassa. Hemodialyysin vaikutusta dapagliflotsiinaltistukseen ei tunneta.

Maksan vajaatoiminta

Tutkittavilla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokat A ja B), dapagliflotsiinin C_{\max} -keskiarvo oli enintään 12 % suurempi ja AUC-keskiarvo oli enintään 36 % suurempi kuin kaltaistetuilla terveillä verrokeilla. Näitä eroja ei pidetty kliinisesti merkittävänä. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla (Child-Pugh-luokka C) dapagliflotsiinin C_{\max} -keskiarvo oli 40 % suurempi ja AUC-keskiarvo oli 67 % suurempi kuin terveillä kaltaistetuilla verrokeilla.

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Korkeintaan 70-vuotiailla tutkittavilla altistus ei lisääntynyt kliinisesti merkittävästi pelkästään iän perusteella. Altistumisen voidaan kuitenkin olettaa lisääntyvän ikään liittyvän munuaistoiminnan heikkenemisen vuoksi. Tutkimustuloksia ei ole riittävästi, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä yli 70-vuotiaiden potilaiden altistuksesta.

Sukupuoli

Dapagliflotsiinin AUC_{ss}-keskiarvon arvioitiin olevan naisilla noin 22 % korkeampi kuin miehillä.

Rotu

Systeemisessä altistumisessa ei ollut kliinisesti merkitseviä eroja valkoisten, mustien ja aasialaisten välillä.

Paino

Dapagliflotsiinaltistuksen havaittiin vähenevän painon noustessa. Tämän vuoksi hoikkien potilaiden altistuminen saattaa olla hieman lisääntynyt ja tavallista painavampien potilaiden altistuminen hieman vähentynyt. Näitä eroja ei kuitenkaan pidetty kliinisesti merkitsevinä.

Pediatriiset potilaat

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla.

Metformiini

Imeytyminen

Kun metformiini otetaan suun kautta, t_{\max} -aika on 2,5 tuntia. 500 mg:n tai 850 mg:n metformiinitablettien absoluuttinen hyötyosuus on terveillä henkilöillä noin 50–60 %. 20–30 % suun kautta otetusta annoksesta erittyi imeytymättömänä ulosteeseen.

Niellyn metformiinin imeytyminen on saturoituvaa ja epätäydellistä. Metformiinin imeytymisen farmakokinetiikan oletetaan olevan epälineaarinen. Kun metformiinia käytetään tavanomaisina annoksina ja ajankohtina, plasman vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 24–48 tunnissa ja ne ovat yleensä alle 1 mikrog/ml. Kliinisissä vertailututkimuksissa metformiinin maksimipitoisuudet plasmassa (C_{\max}) olivat maksimiannoksillakin enintään 5 mikrog/ml.

Jakautuminen

Sitoutuminen plasman proteiineihin on hyvin vähäistä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Veren huippupitoisuudet ovat pienemmät kuin plasman huippupitoisuudet, mutta ne saavutetaan suurin piirtein samaan aikaan. Punasolut ovat todennäköisesti toissijainen jakautumistila. V_d -keskiarvo vaihteli välillä 63–276 l.

Biotransformaatio

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisestä ei ole havaittu metaboliitteja.

Eliminaatio

Metformiinin munuaispuhdistuma on > 400 ml/min, mikä viittaa siihen, että se poistuu sekä glomerulussuodatuksella että tubulaarisella erityksellä. Niellyn annoksen näennäinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6,5 tuntia.

Erytysryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaan munuaistoiminta heikkenee (mitatun kreatiniinipuhdistuman perusteella), metformiinin puoliintumisaika plasmassa ja veressä pitenee ja munuaispuhdistuma pienenee suhteessa kreatiniinipuhdistuman pienenemiseen, jolloin plasman metformiinipitoisuudet suurenevät.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dapagliflotsiinin ja metformiinin samanaikainen käyttö

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Xigduo-valmisteen molempien vaikuttavien aineiden turvallisuutta koskevista prekliinisistä tiedoista kerrotaan seuraavassa.

Dapagliflotsiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä hedelmällisyyttä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Dapagliflotsiini ei aiheuttanut kasvaimia hiirille tai rotille millään tutkitulla annoksella kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Dapagliflotsiinin suora antaminen vastavieroitetuille rotanpoikasille ja epäsuora altistus myöhäisen tiineyden (aika, joka vastaa raskauden toista ja kolmatta kolmannesta ihmisen munuaisten kehittymisen suhteen) ja imetyksen aikana johtivat jälkeläisten munuaisaltaan ja munuaistiehyiden laajenemisen esiintymistiheyden ja/tai vaikeusasteeseen kasvamiseen.

Nuorten eläinten toksisuustutkimuksessa dapagliflotsiinia annettiin suoraan rotanpoikasille 21.:stä syntymän jälkeisestä päivästä päivään 90 saakka. Munuaisaltaan ja munuaistiehyiden laajenemista raportoitiin kaikilla annoksilla. Poikasten altistukset pienimmällä tutkitulla annoksella olivat ≥ 15 kertaa ihmisille suositeltuja maksimiannoksia suurempia. Näihin löydöksiin liittyi annosriippuvaista munuaisen painon kasvua ja makroskooppista munuaisten suurenemista, jota havaittiin kaikilla annoksilla. Nuorilla eläimillä havaitut munuaisaltaan ja -tiehyiden laajenemiset eivät täysin palautuneet noin yhden kuukauden mittaisen palautumisjakson aikana.

Erillisessä synnytystä edeltävää ja synnytyksen jälkeistä kehitystä arvioineessa tutkimuksessa emorotille annettiin tutkimuslääkettä kuudennesta tiineyspäivästä 21. syntymänjälkeiseen päivään, ja poikaset altistuivat epäsuorasti *in utero* ja koko imetyksen ajan. (Satelliittitutkimuksessa arvioitiin

dapagliflotsiinialtistusta maidossa ja poikasissa.) Munuaisaltaan laajenemisen esiintymistiheyden tai vaikeusasteen kasvua havaittiin käsiteltyjen emojen aikuisissa jälkeläisissä, kuitenkin vain suurimmilla tutkituilla annoksilla (emon dapagliflotsiinialtistukset olivat 1 415 kertaa ja poikasten altistukset 137 kertaa suurempia kuin ihmiselle saadut arvot ihmiselle suositellulla maksimiannoksella). Lisätoksisuus kehityksessä rajoittui poikasten annoksesta riippuvaiseen painon laskuun, ja sitä havaittiin vain annoksilla ≥ 15 mg/kg/vrk (poikasten altistuksen ollessa ≥ 29 -kertaisia ihmiselle saatuihin arvoihin nähden ihmiselle suositellulla maksimiannoksella). Maternaalinen toksisuus oli ilmeistä vain suurimmalla tutkitulla annoksella, ja se rajoittui ohimenevään painonlaskuun ja ruuankulutuksen vähenemiseen. Kehitystoksisuuden suhteen suurin annos, jolla ei saada merkitsevää vastetta (NOAEL-arvo), pienin tutkittu annos, liittyy emon systeemiseen altistukseen, joka on noin 19-kertainen verrattuna ihmiselle saatuihin arvoihin ihmiselle suositellulla maksimiannoksella.

Rotilla ja kaneilla tehdyissä alkioiden ja sikiöiden lisätutkimuksissa dapagliflotsiinia annettiin kyseisten lajien organogeneesin tärkeimpinä kehitysjaksoina. Kaneilla ei havaittu maternaalista toksisuutta tai kehitystoksisuutta millään tutkitulla annoksella; suurimpaan tutkittuun annokseen liittyy systeeminen altistus, joka on noin 1 191 kertaa ihmiselle suositeltu maksimiannos. Rotissa dapagliflotsiini ei ollut alkiolle letaali eikä teratogeeninen altistuksella, joka oli 1 441 kertaa ihmiselle suositeltava maksimiannos.

Metformiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Hydroksiopropyyliselluloosa (E463)

Mikrokiteinen selluloosa (E460(i))

Magnesiumstearaatti (E470b)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Makrogoli 3350 (E1520(iii))

Talkki (E553b)

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PCTFE/Alu-läpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

14, 28, 56 ja 60 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa, joissa ei ole repäisyviivoja.

60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia kerta-annosläpipainopakkauksissa, joissa on repäisyviivat.

Monipakkaus sisältää 196 (2 x 98) kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa, joissa ei ole repäisyviivoja.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

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

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

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

EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 tablettia (annosyksikkö)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16. tammikuu 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xigduo 5 mg/1 000 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg dapagliflotsiinia ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Keltainen, kaksoiskupera, 10,5 x 21,5 mm:n kokoinen soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "5/1000" ja toisella puolella merkintä "1069".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xigduo on tarkoitettu ruokavaliohoidon ja liikunnan lisäksi parantamaan vähintään 18-vuotiaiden aikuisten tyyppin 2 diabetesta sairastavien glukoositasapainoa

- kun hoitotasapaino on riittämätön, vaikka potilas käyttää suurinta siedettyä annosta pelkkää metformiinia
- yhdistettynä muihin verensokeria alentaviin lääkevalmisteisiin, mukaan lukien insuliini, kun metformiinin ja näiden lääkevalmisteiden käytöllä ei saavuteta riittävää hoitotasapainoa (lisätietoja eri yhdistelmistä on kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1)
- kun potilasta hoidetaan jo samanaikaisesti dapagliflotsiinilla ja metformiinilla, jotka otetaan erillisinä tabletteina.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön pelkällä metformiinihoidolla tai metformiinin ja verensokeria alentavien lääkevalmisteiden, kuten insuliinin, yhdistelmähoidolla

Suositusannos on yksi tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa. Yksi tabletti sisältää kiinteän annoksen dapagliflotsiinia ja metformiinia (ks. kohta 2). Potilaille, joiden hoitotasapaino on riittämätön pelkällä metformiinihoidolla tai metformiinin ja verensokeria alentavien lääkevalmisteiden, kuten insuliinin, yhdistelmähoidolla, annetaan Xigduo-valmistetta kokonaisannos, joka vastaa 10 mg:aa dapagliflotsiinia vuorokaudessa ja entuudestaan käytössä olevaa metformiinin kokonaisvuorokausiannosta tai sitä lähinnä olevaa terapeutisesti asianmukaista annosta. Kun Xigduo-valmistetta käytetään yhdessä insuliinin tai insuliinin erityistä lisäävän lääkkeen, kuten sulfonyyliurean kanssa, voidaan harkita insuliinin tai sulfonyyliurean annoksen pienentämistä hypoglykemian riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Potilaat, jotka käyttävät erillisiä dapagliflotsiini- ja metformiinitabletteja

Potilaille, jotka vaihtavat erilliset dapagliflotsiini- (kokonaisvuorokausiannos 10 mg) ja metformiinitabletit Xigduo-valmisteseen, käytetään entuudestaan käytössä olevaa dapagliflotsiinin ja metformiinin vuorokausiannosta tai metformiinin sitä lähinnä olevaa terapeuttisesti asianmukaista annosta.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosmuutoksia ei suositella, jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma [CrCl] on < 60 ml/min tai joiden glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] on < 60 ml/min/1,73 m², ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Metformiini poistuu osittain munuaisten kautta ja iäkkäillä potilailla heikentyneen munuaisten toiminnan todennäköisyys kasvaa, joten tämän lääkevalmisteen käytössä iäkkäiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Munuaistoimintaa on seurattava metformiiniin liittyvän maitohappoasidoosin ehkäisemiseksi etenkin iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Dapagliflotsiiniin liittyvä tilavuusvajeen riski on myös otettava huomioon (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Koska kokemusta 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidosta on vähän, hoidon aloittamista tälle potilasryhmälle ei suositella.

Pediatriset potilaat

Xigduo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Xigduo otetaan kahdesti vuorokaudessa aterioiden yhteydessä metformiinin käyttöön liittyvien ruuansulatuskanavan haittojen vähentämiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Xigduo on vasta-aiheinen, jos potilaalla on jokin seuraavista:

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- diabeettinen ketoasidoosi, diabeettisen kooman esivaihe (prekooma)
- kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min; eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2)
- akuutti tila, joka saattaa vaikuttaa munuaisten toimintaan, kuten:
 - nestehukka
 - vaikea infektio
 - sokki
- akuutti tai krooninen sairaus, joka voi aiheuttaa kudoshypoksiaa, kuten:
 - sydämen vajaatoiminta tai hengitysvajaus
 - hiljattain sairastettu sydäninfarkti
 - sokki
- maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2)
- akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Xigduo-valmistetta ei pidä käyttää tyypin 1 diabetesta tai diabeettista ketoasidoosia sairastavien hoitoon.

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen, mutta vakava (ilman nopeaa hoitoa suurta kuolleisuutta aiheuttava) aineenvaihduntahäiriö, joka voi johtua metformiinin (tämän lääkevalmisteen aineosan) kertymisestä elimistöön. Metformiinihoidon aikana on ilmoitettu esiintyneen maitohappoasidoositapauksia lähinnä diabeetikoilla, joilla on huomattava munuaisten vajaatoiminta. Maitohappoasidoosin ilmaantuvuutta voidaan ja pitää vähentää kartoittamalla myös kaikki muut riskitekijät, kuten diabeteksen huono hoitotasapaino, ketoosi, pitkittynyt paasto, alkoholin liikakäyttö, maksan vajaatoiminta ja hypoksiaa aiheuttavat tilat.

Diagnoosi

Maitohappoasidoosin riski täytyy ottaa huomioon, jos potilaalle ilmenee ei-spesifisiä oireita, kuten ruuansulatushäiriöihin liittyviä lihaskouristuksia, vatsakipua ja vakavaa asteniaa.

Maitohappoasidoosin tyypillisiä oireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, hypotermia ja lopulta kooma. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat veren matala pH, plasman laktaattipitoisuus yli 5 mmol/l, lisääntynyt anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhde. Jos metabolista asidoosia epäillään, valmisteen käyttö on lopetettava ja potilas on toimitettava välittömästi sairaalahoitoon (ks. kohta 4.9).

Käyttö munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Dapagliflotsiinin, tämän lääkevalmisteen aineosan, teho riippuu munuaisten toiminnasta. Teho on alentunut potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja todennäköisesti puuttuu potilailta, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Lisäksi metformiini erittyy munuaisten kautta, ja kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta suurentaa maitohappoasidoosin riskiä (ks. kohta 4.4). Siksi tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma [CrCl] on < 60 ml/min tai joiden glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] on < 60 ml/min/1,73 m², ks. kohta 4.3).

Munuaisten toiminnan seuranta suositellaan seuraavasti:

- ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen vähintään kerran vuodessa (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2)
- ennen sellaisten lääkkeiden samanaikaisen annon aloittamista, jotka saattavat heikentää munuaisten toimintaa, ja säännöllisesti sen jälkeen
- vähintään 2–4 kertaa vuodessa, kun munuaisten toiminnanvajauksen vaikeusaste lähenee kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa. Jos munuaisten toiminta heikkenee niin, että CrCl on < 60 ml/min tai eGFR on < 60 ml/min/1,73 m², hoito on keskeytettävä.

Munuaistoiminnan heikkeneminen on iäkkäillä potilailla yleistä ja oireetonta. Erityinen varovaisuus on tarpeen tilanteissa, joissa munuaistoiminta saattaa huonontua, esim. verenvainelääkitystä, diureettihoitoa tai tulehduskipulääkitystä aloitettaessa.

Käyttö nestehukan, hypotension ja/tai elektrolyyttitasapainon häiriön riskiryhmään kuuluville potilaille

Vaikutusmekanisminsa vuoksi dapagliflotsiini lisää virtsaneritystä, johon liittyy vähäinen verenpaineen lasku (ks. kohta 5.1). Lasku voi olla merkittävämpi potilailla, joilla on korkea veren glukoosipitoisuus.

Tämän lääkevalmisteen käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat loop-diureetteja (ks. kohta 4.5) tai joiden nestetilavuus on vähentynyt esimerkiksi akuutin sairauden (kuten maha-suolikanavan sairauden) vuoksi.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joille dapagliflotsiinin aiheuttama verenpaineen lasku saattaa olla riski, kuten potilailla, joilla tiedetään olevan sydän-verisuonisairaus, potilailla, joilla on ollut hypotensiota verenpainelääkityksen yhteydessä, tai iäkkäillä potilailla.

Kun tätä lääkevalmistetta käytävillä potilailla on lisäksi muita sairaustiloja, jotka saattavat johtaa nestetilavuuden vähenemiseen, suositellaan nestetasapainon huolellista seuranta (esim. lääkärintarkastus, verenpainemittaukset, laboratoriotutkimukset, mukaan lukien hematokriitti) ja elektrolyyttitasapainon seuranta. Tämän lääkevalmisteen käytön tilapäistä keskeyttämistä suositellaan, jos potilaalle kehittyy nestehukka, kunnes nestehukka on korjaantunut (ks. kohta 4.8).

Diabeettinen ketoasidoosi

Harvinaisia diabeettisen ketoasidoosin tapauksia, myös henkeä uhkaavia, on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen potilailla, joita on hoidettu SGLT2:n estäjillä, dapagliflotsiini mukaan lukien. Useissa tapauksissa sairaustila ilmeni epätyypillisenä sikäli, että veren glukoosipitoisuudet olivat vain jonkin verran koholla, alle 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei tiedetä, ilmeneekö diabeettista ketoasidoosia todennäköisemmin käytettäessä suuria dapagliflotsiiniannoksia.

Diabeettisen ketoasidoosin riski täytyy ottaa huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta, vatsakipua, epänormaalien voimakasta janoa, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, epätavallista väsymystä tai uneliaisuutta. Jos tällaisia oireita ilmenee, potilas on tutkittava ketoasidoosin varalta välittömästi veren glukoosipitoisuudesta riippumatta.

Dapagliflotsiinihoito on lopetettava välittömästi, jos potilaalla epäillään olevan tai todetaan diabeettinen ketoasidoosi.

Hoito on keskeytettävä potilailta, jotka ovat sairaalahoidossa suuren kirurgisen toimenpiteen tai äkillisen vakavan sairauden takia. Molemmissa tapauksissa dapagliflotsiinihoito voidaan aloittaa uudelleen sen jälkeen, kun potilaan tila on jälleen vakaa.

Ennen dapagliflotsiinihoidon aloittamista on otettava huomioon potilaalla aiemmin ilmenneet tekijät, jotka saattavat altistaa ketoasidoosille.

Suurentuneen diabeettisen ketoasidoosin riskiryhmään saattavat kuulua potilaat, joiden toiminnallisten beetasolujen määrä on vähentynyt (kuten tyypin 2 diabetesta sairastavat potilaat, joiden C-peptidiarvot ovat pienet, tai potilaat, joilla on aikuisiällä alkava autoimmuunityyppinen diabetes (LADA) tai joilla on aiemmin ollut haimatulehdus), potilaat, joilla on rajoittuneeseen ravinnonsaantiin tai vaikeaan nestehukkaan johtava tila, potilaat, joiden insuliiniannosta on pienennetty, ja potilaat, joiden insuliinin tarve on lisääntynyt akuutin sairauden, leikkauksen tai alkoholin väärinkäytön vuoksi. SGLT2:n estäjiä on käytettävä varoen tällaisille potilaille.

Hoitoa SGLT2:n estäjällä ei suositella aloittamaan uudelleen, jos potilaalla on aiemmin ollut diabeettinen ketoasidoosi SGLT2-hoidon aikana, eikä diabeettiselle ketoasidoosille ole löytynyt muuta selkeää selittävää syytä, joka on korjautunut.

Dapagliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla ei ole varmistettu eikä dapagliflotsiinia pidä käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoitoon. Kliinisistä tutkimuksista saadut vähäiset tiedot viittaavat siihen, että diabeettista ketoasidoosia ilmenee yleisenä haittavaikutuksena tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla, jotka saavat SGLT2:n estäjiä.

Virtsatieinfektiot

Yhdistetyssä analyysissä 24 viikon ajalta virtsatieinfektioita raportoitiin useammin dapagliflotsiinille kuin lumelääkkeelle (ks. kohta 4.8). Pyelonefriitti oli melko harvinainen, ja sitä ilmeni yhtä usein kuin verrokkiryhmässä. Glukoosin erittyminen virtsaan saattaa lisätä virtsatieinfektion riskiä. Siksi hoidon väliaikaista keskeyttämistä on harkittava hoidettaessa pyelonefriittiä tai urosepsistä.

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Munuaisten vajaatoiminta ja/tai munuaisten toimintaan mahdollisesti vaikuttavien verenpainelääkkeiden, kuten angiotensiinikonvertaasin estäjien (ACE-I) ja angiotensiinireseptorin (tyypin 1) salpaajien (ATR-salpaajien), käyttö on todennäköisempää iäkkäillä potilailla. Kaikille potilaille munuaisten toiminnasta annetut suositukset koskevat myös iäkkäitä potilaita (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Vähintään 65-vuotiaista tutkittavista dapagliflotsiinia saaneilla todettiin useammin munuaisten toiminnan heikkenemiseen ja vajaatoimintaan liittyviä haittavaikutuksia kuin lumeryhmään kuuluneilla. Yleisin raportoitu munuaisten toimintaan liittyvä haittavaikutus oli seerumin kreatiniinipitoisuuden kohoaminen, joka oli pääosin ohimenevää ja palautuvaa (ks. kohta 4.8).

Iäkkäillä potilailla voi olla suurempi nestehukan riski, ja heitä hoidetaan todennäköisemmin diureeteilla. Vähintään 65-vuotiaista tutkittavista dapagliflotsiinia saaneilla todettiin useammin nestehukkaan liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Kokemusta vähintään 75-vuotiaiden potilaiden hoidosta on vähän. Hoidon aloittamista tälle potilasryhmälle ei suositella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Sydämen vajaatoiminta

Kokemusta NYHA-luokkien I-II potilaiden hoidosta on vähän, eikä kokemusta NYHA-luokkien III-IV potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista dapagliflotsiinilla ole lainkaan.

Käyttö potilaille, joita hoidetaan pioglitatsonilla

Vaikka syy-yhteys dapagliflotsiinin ja virtsarakkosyövän välillä on epätodennäköinen (ks. kohdat 4.8 ja 5.3), tämän lääkevalmisteen käyttöä ei varmuuden vuoksi suositella samanaikaisesti pioglitatsonia saaville potilaille. Pioglitatsonista saatavilla olevat epidemiologiset tiedot viittaavat hieman kohonneeseen virtsarakkosyövän riskiin diabetespotilailla, joita hoidetaan pioglitasonilla.

Suurentunut hematokriitti

Dapagliflotsiinihoidon yhteydessä on havaittu hematokriittiarvon suurenemista (ks. kohta 4.8), ja tästä syystä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on jo suurentunut hematokriitti.

Yhdistelmät, joita ei ole tutkittu

Dapagliflotsiinin käyttöä yhdessä glukagoninkaltaisen peptidi 1:n (GLP-1) analogien kanssa ei ole tutkittu.

Virtsan laboratoriotutkimukset

Tämän lääkevalmisteen vaikutusmekanismin vuoksi potilaiden virtsan glukoosimääritys on positiivinen.

Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden anto verisuoneen radiologisten tutkimusten yhteydessä voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan. Tämä saattaa aiheuttaa metformiinin kasautumista, joka voi lisätä maitohapposidoosin riskiä. Tästä syystä tämän lääkevalmisteen käyttö täytyy lopettaa ennen tutkimusta tai sen yhteydessä ja aloittaa uudelleen vasta 48 tunnin kuluttua tutkimuksesta, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu normaaliksi (ks. kohta 4.5).

Leikkaushoito

Tämä lääkevalmiste sisältää metformiinia, joten hoito täytyy lopettaa 48 tuntia ennen elektiivistä leikkausta, jossa käytetään yleisanestesiaa, spinaali- tai epiduraalipuudutusta. Hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen, ennen kuin leikkauksesta on kulunut 48 tuntia tai potilas saa ravintoa suun kautta ja munuaisten on todettu toimivan normaalisti.

Kliinisen tilan muutokset potilailla, joilla on aiemmin hyvässä hoitotasapainossa ollut tyyppin 2 diabetes
Tämä lääkevalmiste sisältää metformiinia. Mikäli potilaalle, jonka tyyppin 2 diabetes on aiemmin ollut hyvässä hoitotasapainossa tämän lääkevalmisteen käytön aikana, kehittyy laboratorioarvojen poikkeavuuksia tai kliininen sairaus (etenkin oireiltaan epäselvä sairaus, jonka diagnosointi on vaikeaa), on tutkimukset ketoasidoosin ja maitohappoasidoosin toteamiseksi aloitettava viipymättä. Tutkimuksiin on liitettävä seerumin elektrolyytti- ja ketoainearvot, verensokeri ja, mikäli aiheellista, veren pH:n ja laktaatti-, pyruvaatti- ja metformiinipitoisuuksien määrytykset. Jos potilaalla todetaan jompikumpi asidoosimuoto, hoito on lopetettava heti ja on ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin tilanteen korjaamiseksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dapagliflotsiinin ja metformiinin samanaikainen toistuva anto ei muuttanut merkittävästi dapagliflotsiinin eikä metformiinin farmakokinetiikkaa terveillä tutkittavilla.

Xigduo-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Seuraavassa kerrotaan saatavilla olevat tiedot molemmista vaikuttavista aineista.

Dapagliflotsiini

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Diureetit

Tämä lääkevalmiste voi lisätä tiatsidi- ja loop-diureettien diureettisia vaikutuksia, ja nestehukan ja hypotension riski voi suurentua (ks. kohta 4.4).

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet, kuten sulfonyyliureat, aiheuttavat hypoglykemiaa. Siksi insuliiniannosta tai insuliinin eritystä lisäävän lääkeaineen annosta voidaan joutua pienentämään hypoglykemiariskin pienentämiseksi, kun niitä käytetään samanaikaisesti dapagliflotsiinin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Dapagliflotsiini metaboloituu pääasiassa UDP-glukuronosyylitransferaasi 1A9 -entsyymien (UGT1A9) välittämän glukuronidikonjugaation kautta.

In vitro -tutkimuksissa dapagliflotsiini ei estänyt sytokromi P450 (CYP) 1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymejä eikä indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- tai CYP3A4-entsyymejä. Tämän vuoksi tämän lääkevalmisteen ei odoteta muuttavan näiden entsyymien kautta metaboloituvien, samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden metabolista puhdistumaa.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset dapagliflotsiiniin

Terveillä tutkittavilla pääasiassa kerta-annosta käyttämällä tehdyt yhteisvaikutustutkimukset viittaavat siihen, että pioglitatsoni, sitagliptiini, glimepiridi, vogliboosi, hydroklooritiatsidi, bumetanidi, valsartaani tai simvastatiini eivät muuta dapagliflotsiinin farmakokinetiikkaa.

Kun rifampisiinia (useiden aktiivisten kuljettajaproteiinien ja lääkkeitä metaboloivien entsyymien indusori) annettiin samanaikaisesti dapagliflotsiinin kanssa, dapagliflotsiinin systeemissä altistuksessa (AUC) havaittiin rifampisiinin annon jälkeen 22 %:n pieneneminen, mutta kliinisesti merkittävää vaikutusta glukosin erittymiseen virtsaan 24 tunnin aikana ei todettu. Annoksen muuttamista ei

suositella. Kliinisesti merkityksellistä vaikutusta ei odoteta muiden indusorien (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali) samanaikaisen annon yhteydessä.

Dapagliflotsiinin ja mefenaamihapon (UGT1A9:n estäjä) samanaikaisen annon jälkeen havaittiin 55 %:n suureneminen dapagliflotsiinin systeemisessä altistuksessa, mutta ei kliinisesti merkityksellistä vaikutusta glukoosin erittymiseen virtsaan 24 tunnin aikana. Annoksen muuttamista ei suositella.

Dapagliflotsiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Terveillä tutkittavilla pääasiassa kerta-annoksia käyttämällä tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa dapagliflotsiinin ei todettu muuttavan pioglitatsonin, sitagliptiinin, glimepiridin, hydroklooritiatsidin, bumetanidin, valsartaanin, digoksiinin (Pgp-substraatti) tai varfariinin (S-varfariini, CYP2C9-substraatti) farmakokinetiikkaa tai varfariinin veren hyttymistä estäviä vaikutuksia INR-lukemilla mitattuna. Dapagliflotsiinin 20 mg kerta-annoksen ja simvastatiinin (CYP3A4-substraatti) samanaikainen käyttö suurensi simvastatiinin AUC-arvoa 19 % ja simvastatiinihapon AUC-arvoa 31 %. Suurentunutta simvastatiini- ja simvastatiinihappoaltistusta ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Muut yhteisvaikutukset

Tupakoinnin, ruokavalion, rohdosvalmisteiden ja alkoholin käytön vaikutuksia dapagliflotsiinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Metformiini

Yhdistelmät, joiden käyttöä ei suositella

Metformiinin, tämän lääkevalmisteiden vaikuttavan aineen, vuoksi maitohappoasidoosin riski suurenee akuutin alkoholimyrkytyksen yhteydessä (varsinkin jos siihen liittyy paasto, aliravitseminen tai maksan vajaatoiminta) (ks. kohta 4.4). Alkoholin ja alkoholia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöä tulee välttää.

Kationisilla lääkeaineilla (esim. simetidiinillä), jotka eliminoituvat erittymällä munuaisten kautta tubulussekreetion välityksellä, voi olla yhteisvaikutuksia metformiinin kanssa, sillä ne kilpailevat munuaistubuluksessa samoista kuljetusmekanismeista. Tutkimus, johon osallistui seitsemän tavallista tervettä vapaaehtoista, osoitti, että simetidiini (400 mg x 2) suurensi systeemistä metformiinialtistusta (AUC) 50 % ja maksimipitoisuutta (C_{max}) 81 %. Siksi glukoositasapainon tarkkaa seurantaa, annosten muuttamista annostussuosituksen puitteissa ja diabeteshoitojen muuttamista on harkittava, jos potilas käyttää samanaikaisesti kationisia lääkevalmisteita, jotka eliminoituvat erittymällä munuaistiehyistä.

Jodivarjoaineiden anto verisuoneen radiologisten tutkimusten yhteydessä voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja aiheuttaa metformiinin kertymistä elimistöön ja maitohappoasidoosin riskin suurenemista. Tästä syystä tämän lääkevalmisteiden käyttö täytyy keskeyttää ennen tutkimusta tai sen yhteydessä ja aloittaa uudelleen vasta 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu normaaliksi (ks. kohta 4.4).

Varotoimia vaativat lääkeyhdistelmät

Glukokortikoideilla (sekä systeemisesti että paikallisesti käytettäessä), beeta2-agonisteilla ja diureeteilla on luonnostaan verensokeriarvoja suurentava vaikutus. Potilaalle on ilmoitettava asiasta, ja verensokeriarvojen seuranta on tehostettava etenkin tällaisten lääkevalmisteiden käytön alkuvaiheessa. Verensokeriarvoja pienentävän lääkevalmisteen annosta on tarvittaessa muutettava sekä toisen lääkevalmisteen käytön aikana että sen käytön lopettamisen yhteydessä.

Koska diureetit, erityisesti loop-diureetit, voivat heikentää munuaisten toimintaa, ne saattavat suurentaa maitohappoasidoosin riskiä.

Insuliini ja insuliinin erityistä lisäävät lääkeaineet

Insuliini ja insuliinin erityistä lisäävät lääkeaineet, kuten sulfonyyliureat, aiheuttavat hypoglykemiaa. Siksi insuliiniannosta tai insuliinin erityistä lisäävän lääkeaineen annosta voidaan joutua pienentämään hypoglykemiariskin pienentämiseksi, kun niitä käytetään samanaikaisesti metformiinin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Xigduo-valmisteen tai dapagliflotsiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Dapagliflotsiinia saaneilla rotilla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu toksisia vaikutuksia kehittyvään munuaiseen ajanjaksolla, joka vastaa ihmisen toista ja kolmatta raskauskolmannesta (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi tämän lääkevalmisteen käyttöä ei suositella toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Vähäiset tiedot metformiinin käytöstä raskauden aikana eivät viittaa synnynnäisten epämuodostumien riskin suurenemiseen. Metformiinilla tehtyjen eläinkokeiden tulokset eivät viittaa siihen, että lääkeaineella olisi haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Jos potilas suunnittelee raskautta tai on raskaana, tätä lääkevalmistettä ei suositella hänelle diabeteksen hoitoon. Sen sijaan suositellaan insuliinihoitoa verensokeriarvojen pitämiseen mahdollisimman normaaleina poikkeaviin verensokeriarvoihin liittyvän sikiön epämuodostumien riskin pienentämiseksi.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö tämä lääkevalmiste tai dapagliflotsiini (ja/tai sen metaboliitit) ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet dapagliflotsiinin/metaboliittien erittyvän maitoon sekä farmakologisesti välittyviä vaikutuksia imeväisiin (ks. kohta 5.3). Metformiini erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Tätä lääkevalmistettä ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Tämän lääkevalmisteen tai dapagliflotsiinin vaikutusta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Millään tutkitulla dapagliflotsiiniannoksella ei ollut vaikutusta uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen. Metformiinilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dapagliflotsiinilla tai metformiinilla ei ole haitallista vaikutusta tai on erittäin vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Potilaita on varoitettava hypoglykemian riskistä, kun tätä lääkevalmistettä käytetään samanaikaisesti muiden verensokeria alentavien lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa.

4.8 Haittavaikutukset

Xigduo-tablettien biologinen samanarvoisuus samanaikaisesti käytettävien dapagliflotsiini- ja metformiini-valmisteiden kanssa on osoitettu (ks. kohta 5.2). Xigduo-tableteilla ei ole tehty kliinisiä hoitotutkimuksia.

Dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmä

Haittavaikutusprofiilin yhteenveto

Viidestä lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta, joissa dapagliflotsiinia käytettiin metformiinin lisälääkkeenä, saatujen tulosten analyysissä todettiin, että turvallisuutta koskevat tulokset olivat vastaavat kuin ennalta määritellyssä kahdentoista lumelääkekontrolloidun dapagliflotsiinitutkimuksen yhdistetyssä analyysissä (ks. kohta Dapagliflotsiini, *Haittavaikutusprofiilin yhteenveto* jäljempänä). Sekä dapagliflotsiinia että metformiinia saaneiden ryhmässä ei todettu enempää haittavaikutuksia kuin oli ilmoitettu yksittäisille aineille. Erillisessä yhdistetyssä analyysissä, jossa käytettiin dapagliflotsiinia metformiinin lisälääkkeenä, 623 tutkittavaa sai 10 mg dapagliflotsiinia metformiinin lisälääkkeenä ja 523 tutkittavaa sai lumelääkettä yhdessä metformiinin kanssa.

Dapagliflotsiini

Haittavaikutusprofiilin yhteenveto

Ennalta määritellyssä kolmentoista lumelääkekontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä 2 360 tutkittavaa sai 10 mg dapagliflotsiinia ja 2 295 tutkittavaa sai lumelääkettä.

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus oli hypoglykemia, jonka ilmeneminen riippui kussakin tutkimuksessa käytetystä taustahoidosta. Lievien hypoglykemioiden esiintyvyys oli samanlainen kaikissa hoitoryhmissä, mukaan lukien lumelääkeryhmä, lukuun ottamatta tutkimuksia, joissa käytettiin lisähoitona sulfonyyliureaa ja insuliinia. Hypoglykemia oli yleisempää yhdistelmähoidoissa sulfonyyliurean ja insuliinin kanssa (ks. kohta *Hypoglykemia* jäljempänä).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmällä tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, dapagliflotsiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja metformiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Minkään niistä ei todettu riippuvan annoksesta. Seuraavassa luetellut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Dapagliflotsiinia ja metformiinia välittömästi vapauttavien valmisteiden kliinisessä tutkimuksessa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen havaitut haittavaikutukset^a

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
<i>Infektiot</i>		Vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaalinfektiot ^{*,b,c} Virtsatieinfektiot ^{*,b,d}	Sieni-infektio ^{**}		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>	Hypoglykemia (kun käytettiin yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa) ^b		Nestehukka ^{b,c} Jano ^{**}	Diabeettinen ketoasidoosi ^k	Maitohappoasidoosi B12-vitamiinin puutos ^{h,§}
<i>Hermosto</i>		Makuhäiriö [§] Huimaus			
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Maha-suolikanavaoireet ^{i,§}		Ummetus ^{**} Suun kuivuus ^{**}		
<i>Maksa ja sappi</i>					Maksan toimintahäiriöt [§] Hepatiitti [§]
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>					Nokkosihottuma [§] Punoitus [§] Kutina [§]
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Selkäkipu [*]			
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>		Dysuria Polyuria ^{*,f}	Nokturia ^{**} Munuaisten vajaatoiminta ^{**,b}		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Vulvovaginaalinen kutina ^{**} Sukupuolielinten kutina ^{**}		
<i>Tutkimukset</i>		Hematokriittiarvon kohoaminen ^g Pientynyt munuaisten kreatiniini-puhdistuma ^b Dyslipidemia ^j	Veren kreatiniinipitoisuuden kohoaminen ^{**} Veren ureapitoisuuden kohoaminen ^{**} Painon lasku ^{**}		

^aTaulukossa näkyvät haittavaikutukset viikolle 24 saakka (lyhytkestoinen) glukoositasapainon palauttamisesta (glycaemic rescue) riippumatta, lukuun ottamatta §:lla merkittyjä haittavaikutuksia, joiden esiintymisluokittelu perustuu Euroopan unionissa hyväksytyyn metformiinin valmisteyhteenvedoon.

^bLisätietoja on vastaavassa alakohdassa.

^cVulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaali-infektiot sisältävät esim. seuraavat ennalta määritellyt termit: vulvovaginaalinen mykoottinen infektio, vaginaalinen infektio, balaniitti, genitaalialueen sieni-infektio, vulvovaginaalinen kandidiaasi, vulvovaginiitti, Candidan aiheuttama balaniitti, genitaalialueen kandidiaasi, sukupuolielinten infektio, miehen sukupuolielinten infektio, penistulehdus, vulviitti, bakteerin aiheuttama vaginiitti, vulvan absessi.

^dVirtsatieinfektio sisältää seuraavat suositellut termit, jotka on lueteltu ilmoitetun esiintymistiheyden mukaisessa järjestyksessä: virtsatieinfektio, virtsarakkotulehdus, *Escherichia coli*n aiheuttama virtsatieinfektio, virtsa- ja sukupuolielinten infektio, pyelonefriitti, trigoniitti, virtsaputkitulehdus, munuaisinfektio ja eturauhastulehdus.

^eVähentynyt nestetilavuus sisältää esim. seuraavat ennalta määritellyt termit: dehydraatio, hypovolemia, alhainen verenpaine.

^fPolyuria sisältää seuraavat termit: pollakisuria, polyuria, lisääntynyt virtsantuotanto.

^gHematokriittiarvon keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 2,30 % 10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja -0,33 % lumelääkeryhmässä. Yli 55 %:n hematokriittiarvoja raportoitiin 1,3 %:lla tutkittavista 10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja 0,4 %:lla tutkittavista lumelääkeryhmässä.

^hPitkäaikaiseen metformiinihoitoon on liittynyt B12-vitamiinin imeytymisen heikkeneminen, joka voi hyvin harvoin johtaa kliinisesti merkittävään B12-vitamiinin puutokseen (esim. megaloblastianemia).

ⁱRuuansulatuskanavan oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ripulia, vatsakipua ja ruokahaluttomuutta esiintyy tiheimmin hoidon alussa, ja ne menevät useimmiten ohi itsestään.

^jKeskimääräiset prosentuaaliset muutokset lähtötilanteesta 10 mg dapagliflotsiinia saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin olivat: kokonaiskolesteroli 2,5 % (lumelääke: 0,0 %); HDL-kolesteroli 6,0 % (lumelääke: 2,7 %); LDL-kolesteroli 2,9 % (lumelääke -1,0 %); triglyseridit -2,7 % (lumelääke: -0,7 %).

^kKs. kohta 4.4

^lRaportoitiin ≥ 2 %:lla tutkittavista ja lumelääkkeeseen verrattuna ≥ 1 % useammin ja vähintään 3 tutkittavalla enemmän niistä tutkittavista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia.

^mTutkija ilmoitti mahdollisesti tutkimushoitoon liittyvänä, todennäköisesti tutkimushoitoon liittyvänä tai tutkimushoitoon liittyvänä haittavaikutuksena, jota raportoitiin $\geq 0,2$ %:lla tutkittavista ja lumelääkkeeseen verrattuna $\geq 0,1$ % useammin ja vähintään 3 tutkittavalla enemmän niistä tutkittavista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmä

Hypoglykemia

Tutkimuksissa, joissa dapagliflotsiinia arvioitiin metformiinin lisälääkkeenä, lievien hypoglykemia tapahtumien esiintymistiheydet olivat samanlaisia ryhmissä, joissa käytettiin dapagliflotsiinia 10 mg ja metformiinia (6,9 %), ja ryhmissä, joissa käytettiin lumelääkettä ja metformiinia (5,5 %). Merkittäviä hypoglykemia tapahtumia ei ilmoitettu.

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa dapagliflotsiinia arvioitiin metformiinin ja sulfonyyliurean lisälääkkeenä, lieviä hypoglykemia tapahtumia raportoitiin 12,8 %:lla dapagliflotsiinia 10 mg, metformiinia ja sulfonyyliureaa saaneista tutkittavista ja 3,7 %:lla lumelääkettä, metformiinia ja sulfonyyliureaa saaneista tutkittavista. Merkittäviä hypoglykemia tapahtumia ei ilmoitettu.

Dapagliflotsiini

Hypoglykemia

Hypoglykemian ilmeneminen riippui kussakin tutkimuksessa käytetystä taustahoidosta.

Tutkimuksissa, joissa dapagliflotsiinia arvioitiin metformiinin lisälääkkeenä tai sitagliptiinin lisälääkkeenä (metformiinin kanssa tai ilman sitä), lievien hypoglykemia tapahtumien esiintymistiheys oli samanlainen (< 5 %) hoitoryhmien välillä, lumelääkeryhmä mukaan lukien, kun hoitoa jatkettiin 102 viikkoon asti. Kaikissa tutkimuksissa merkittävät hypoglykemia tapahtumat olivat melko harvinaisia ja niitä oli saman verran dapagliflotsiini- ja lumelääkeryhmässä. Hypoglykemia tapahtumien määrä oli korkeampi tutkimuksissa, joissa käytettiin insuliinia lisähoitona (ks. kohta 4.5).

104 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin insuliinin lisälääkkeitä, merkittäviä hypoglykemia tapahtumia ilmoitettiin dapagliflotsiinia 10 mg ja insuliinia saaneista tutkittavista 0,5 %:lla viikkoon 24 mennessä ja 1,0 %:lla viikkoon 104 mennessä ja 0,5 %:lla tutkittavista, jotka olivat saaneet lumelääkettä ja insuliinia, viikkoihin 24 ja 104 mennessä. Lieviä hypoglykemia tapahtumia ilmoitettiin viikkoon 24 mennessä 40,3 %:lla ja viikkoon 104 mennessä 53,1 %:lla tutkittavista, jotka olivat saaneet dapagliflotsiinia 10 mg ja insuliinia, ja 34,0 %:lla (viikkoon 24 mennessä) ja 41,6 %:lla (viikkoon 104 mennessä) tutkittavista, jotka olivat saaneet lumelääkettä ja insuliinia.

Nestehukka

Nestehukkaan liittyviä haittavaikutuksia (mm. dehydraatio, hypovolemia tai alhainen verenpaine) raportoitiin 1,1 %:lla tutkittavista, joita hoidettiin dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella, ja 0,7 %:lla tutkittavista, jotka saivat lumelääkettä. Vakavia haittavaikutuksia esiintyi < 0,2 %:lla tutkittavista ja niitä todettiin saman verran dapagliflotsiinin 10 mg:n annosta ja lumelääkettä saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Vulvovaginiitti, balaniitti ja niihin liittyvät genitaali-infektiot

Vulvovaginiittia, balaniittia ja niihin liittyviä genitaali-infektioita ilmoitettiin 5,5 %:lla dapagliflotsiinin 10 mg:n annosta saaneista tutkittavista ja 0,6 %:lla lumelääkettä saaneista tutkittavista. Useimmat infektiot olivat lieviä tai kohtalaisia, ja tutkittavat saivat hoitovasteen ensimmäiseen tavanomaiseen hoitoon. Infektiot johtivat harvoin dapagliflotsiinihoidon keskeyttämiseen. Nämä infektiot olivat yleisempiä naisilla (dapagliflotsiinilla 8,4 % ja lumelääkkeellä 1,2 %), ja aiemmin infektioita sairastaneilla infektion uusiutuminen oli todennäköisempää.

Virtsatieinfektiot

Virtsatieinfektioita raportoitiin useammin dapagliflotsiinilla hoidetuilla (4,7 %) kuin lumelääkettä saaneilla (3,5 %) (ks. kohta 4.4). Useimmat infektiot olivat lieviä tai kohtalaisia, ja tutkittavat saivat hoitovasteen ensimmäiseen tavanomaiseen hoitoon. Infektiot johtivat harvoin dapagliflotsiinihoidon keskeyttämiseen. Nämä infektiot olivat yleisempiä naisilla, ja aiemmin infektioita sairastaneilla infektion uusiutuminen oli todennäköisempää.

Suurentuneet kreatiniiniarvot

Suurentuneisiin kreatiniiniarvoihin liittyvät haittavaikutukset ryhmiteltiin (esim. munuaisten pienentynyt kreatiniinipuhdistuma, munuaisten vajaatoiminta, kohonneet kreatiniiniarvot veressä ja pienentynyt glomerulusten suodatusnopeus). Tämän ryhmittelyn mukaisia haittavaikutuksia ilmoitettiin 3,2 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia, ja 1,8 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä. Potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali tai joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (lähtötilanteen eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²), tämän ryhmittelyn mukaisia haittavaikutuksia ilmoitettiin 1,3 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg dapagliflotsiinia, ja 0,8 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä. Nämä haittavaikutukset olivat yleisempiä potilailla, joiden lähtötilanteen eGFR oli ≥ 30 ja < 60 ml/min/1,73 m² (10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä 18,5 % ja lumelääkeryhmässä 9,3 %).

Munuaisiin liittyneitä haittavaikutuksia saaneiden potilaiden tarkempi arviointi osoitti, että useimmilla seerumin kreatiniiniarvot olivat muuttuneet $\leq 0,5$ mg/dl lähtötilanteesta. Kreatiniiniarvojen suureneminen oli yleensä tilapäistä jatkuvan hoidon aikana tai palautuvaa hoidon lopettamisen jälkeen.

Lisäkilpirauhashormoni (PTH)

Seerumin PTH-arvojen havaittiin suurentuneen jonkin verran, ja nousu oli suurempaa potilailla, joiden PTH-arvo oli lähtötilanteessa korkeampi. Luukatoa ei ilmennyt kahden vuoden hoitajakson aikana luun mineraalitiheyden mittauksissa potilailla, joilla oli normaali tai lievästi heikentynyt munuaisten toiminta.

Maligniteetit

Kliinisissä tutkimuksissa pahanlaatuisia tai määrittelemättömiä kasvaimia todettiin saman verran dapagliflotsiinilla hoidetuilla tutkittavilla (1,50 %) ja lumelääkkeellä tai vertailuvalmisteella hoidetuilla potilailla (1,50 %), eikä eläinkokeissa todettu merkkejä karsinogeenisuudesta tai mutageenisuudesta (ks. kohta 5.3). Kun tarkasteltiin eri elinjärjestelmissä esiintyviä kasvaimia, dapagliflotsiiniin liittyvä suhteellinen riski oli joillekin kasvaimille (virtsarakko-, eturauhas- ja rintakasvaimille) yli 1 ja joillekin (esim. veri- ja lymfaattisille, munasarja- ja munuaiskasvaimille) alle 1. Tämä ei aiheuttanut dapagliflotsiiniin liittyvän kasvainriskin kokonaiskasvua. Suurentunut tai pienentynyt riski ei ollut tilastollisesti merkitsevä minkään elinjärjestelmän osalta. Kun tarkastellaan kasvainlöydösten puuttumista ei-kliinisissä tutkimuksissa sekä lyhyttä latenssiaikaa lääkehoidon aloittamisen ja kasvaindiagnoosin välillä, syy-yhteys katsotaan epätodennäköiseksi. Koska rinta-, virtsarakko- ja eturauhaskasvainten lukumääräiseen epätasapainoon on suhtauduttava varoen, tätä asiaa tutkitaan tarkemmin myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehtävissä tutkimuksissa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Vähintään 65-vuotiailla tutkittavilla raportoitiin munuaisten toiminnan heikkenemiseen tai vajaatoimintaan liittyviä haittavaikutuksia 7,7 %:lla dapagliflotsiinilla hoidetuista tutkittavista ja 3,8 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista tutkittavista (ks. kohta 4.4). Yleisimmin raportoitu munuaisten toimintaan liittyvä haittavaikutus oli seerumin suurentunut kreatiniinipitoisuus. Nämä reaktiot olivat pääosin ohimeneviä ja palautuvia. Vähintään 65-vuotiailla tutkittavilla raportoitiin nestehukkaan liittyviä haittavaikutuksia, jotka ilmoitettiin useimmiten hypotensiona, 1,7 %:lla dapagliflotsiinilla hoidetuista tutkittavista ja 0,8 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista tutkittavista (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Dapagliflotsiinin poistamista hemodialysilla ei ole tutkittu. Metformiinin ja laktaatin poistaminen elimistöstä onnistuu tehokkaimmin hemodialyysin avulla.

Dapagliflotsiini

Dapagliflotsiiniin ei osoitettu aiheuttavan minkäänlaista toksisuutta terveillä tutkittavilla, kun se otettiin suun kautta enintään 500 mg:n kerta-annoksina (50-kertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen nähden). Näillä tutkittavilla havaittiin glukoosia virtsassa aikana, joka oli suhteessa annoksen suuruuteen (vähintään 5 vuorokauden ajan 500 mg:n annoksella), ilman ilmoituksia nestehukasta, hypotensiosta tai elektrolyyttihäiriöstä tai kliinisesti merkittävästä vaikutuksesta QTc-aikaan. Hypoglykemian esiintyvyys oli samankaltainen kuin lumelääkeryhmässä. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa terveille tutkittaville ja tyyppin 2 diabetesta sairastaville tutkittaville annettiin kerran päivässä 2 viikon ajan enintään 100 mg:n annoksia (10-kertainen ihmisen suositeltuun enimmäisannokseen nähden), hypoglykemiaa ilmaantui hieman useammin kuin lumelääkeryhmässä, eikä ilmaantuvuus ollut annoksesta riippuvainen. Haittavaikutusten määrät, nestehukka ja hypotensio mukaan lukien, olivat samankaltaiset kuin lumelääkeryhmässä. Laboratorioparametreissa, seerumin elektrolyytit ja munuaistoiminnan biomerkkiaineet mukaan lukien, ei ollut kliinisesti merkittäviä annoksesta riippuvia muutoksia.

Yliannostustapauksessa on aloitettava asianmukainen tukihoido potilaan kliinisen tilan mukaan.

Metformiini

Metformiinin suuri yliannostus tai muut samanaikaiset riskitekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin. Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne, joka vaatii sairaalahoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, Oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: A10BD15

Vaikutusmekanismi

Xigduo on yhdistelmävalmiste, joka sisältää kahta kohonneita verensokeripitoisuuksia pienentävää lääketta. Niiden erilaiset vaikutusmekanismit täydentävät toisiaan, mikä parantaa tyypin 2 diabeetikon glukoositasapainon hallintaa. Nämä lääkkeet ovat dapagliflotsiini, joka on natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjä, ja metformiinihydrokloridi, joka kuuluu biguanidien lääkeryhmään.

Dapagliflotsiini

Dapagliflotsiini on erittäin voimakas (K_i : 0,55 nM), selektiivinen ja reversiibeli natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjä.

Selektiivisesti munuaisessa esiintyvä SGLT2 on kuljettajaproteiini, jota ei ole havaittu yli 70 muussa kudoksessa, kuten maksassa, luustolihaksissa, rasvakudoksessa, rintarauhasissa, virtsarakossa ja aivoissa. SGLT2 on pääasiallisesti vastuussa glukoosin imeytymisestä glomerulussuodoksesta takaisin verenkiertoon. Hyperglykemiasta huolimatta suodatetun glukoosin takaisinimeytyminen jatkuu tyypin 2 diabeteksessa. Dapagliflotsiini parantaa sekä plasman paastoglukoosia että aterian jälkeistä glukoosia vähentämällä glukoosin takaisinimeytymistä munuaisissa, mikä johtaa glukoosin erittymiseen virtsaan. Tämä glukoosin erittyminen (glukosuurinen vaikutus) havaitaan ensimmäisen annoksen jälkeen, se jatkuu 24 tunnin annosvälien aikana ja kestää koko hoidon ajan. Munuaisten tällä mekanismilla poistaman glukoosin määrä riippuu veren glukoosipitoisuudesta ja glomerulusten suodatusnopeudesta. Dapagliflotsiini ei heikennä normaalia hypoglykemian aiheuttamaa endogeenista glukoosin tuotantoa. Dapagliflotsiini toimii insuliinin erityksestä ja toiminnasta riippumatta. Beetasolujen toiminnan on havaittu parantuneen homeostaasimallimäärityksessä (HOMA beta-cell) dapagliflotsiinin kliinisissä tutkimuksissa.

Dapagliflotsiinin indusoima glukoosin erittyminen virtsaan (glukosuria) aiheuttaa kalorien menetystä ja painonlaskua. Dapagliflotsiinin aikaansaama glukoosin ja natriumin yhteiskuljetuksen estyminen aiheuttaa myös lievää diureesia ja ohimenevää natriureesia.

Dapagliflotsiini ei estä muita glukoosin kuljettajaproteiineja, jotka ovat tärkeitä glukoosin kuljettamisessa perifeerisiin kudoksiin. Se on > 1 400 kertaa selektiivisempi SGLT2- kuin SGLT1-kuljettajaproteiinia kohtaan, joka on tärkein glukoosin imeytymisestä vastaava kuljettajaproteiini suolessa.

Metformiini

Metformiini on biguanidien ryhmään kuuluva lääke, joka pienentää kohonneita verensokeripitoisuuksia. Sen vaikutus kohdistuu sekä basaalisiin että aterianjälkeisiin plasman glukoosipitoisuuksiin. Se ei stimuloi insuliinieritystä eikä siten aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiinilla on kolme mahdollista vaikutusmekanismia:

- maksan glukoosituotanto vähenee, kun glukoneogeneesi ja glykogenolyysi estyvät;
- lihasten insuliiniherkkyys paranee jonkin verran, mikä tehostaa glukoosin soluunottoa ja käyttöä lihaksessa;
- glukoosin imeytyminen suolesta viivästyy.

Metformiini stimuloi solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasientsyymiin. Metformiini parantaa solukalvon tiettyjen glukoosinkuljettajaproteiinien (GLUT 1 ja GLUT 4) kuljetuskapasiteettia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Dapagliflotsiini

Virtsaan erittyvän glukoosin määrän havaittiin lisääntyneen terveillä tutkittavilla ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla dapagliflotsiinin antamisen jälkeen. Kun tyypin 2 diabetesta sairastaville tutkittaville annettiin 12 viikon ajan 10 mg:n vuorokausiannos dapagliflotsiinia, virtsaan erittyi noin 70 grammaa glukoosia vuorokaudessa (mikä vastaa 280 kcal:a vuorokaudessa). Jatkuvaa glukoosin erittymistä havaittiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla, joille annettiin 10 mg dapagliflotsiinia vuorokaudessa 2 vuoden ajan.

Tämä dapagliflotsiiniin aikaansaama glukoosin erittyminen virtsaan johtaa lisäksi osmoottiseen diureesiin ja virtsamäärän lisääntymiseen tyypin 2 diabetesta sairastavilla henkilöillä. Virtsamäärän lisääntyminen tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla, joita hoidettiin 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksella, oli pysyvää 12 viikon ajan, ja virtsamäärä lisääntyi noin 375 ml vuorokaudessa. Virtsan tilavuuden lisääntyminen lisäsi vähän ja ohimenevästi natriumin erittymistä virtsaan, mihin ei liittynyt seerumin natriumpitoisuuksien muutoksia.

Myös virtsahapon erittyminen virtsaan lisääntyi hetkellisesti (3–7 päivän ajaksi), mitä seurasi pysyvä lasku seerumin virtsahappopitoisuudessa. Viikolla 24 seerumin virtsahappopitoisuuden väheneminen vaihteli välillä -48,3 – -18,3 mikromoolia/l (-0,87 – -0,33 mg/dl).

Kaksi kertaa vuorokaudessa annettavan 5 mg:n dapagliflotsiiniannoksen ja kerran vuorokaudessa annettavan 10 mg dapagliflotsiiniannoksen farmakodynamiikkaa verrattiin terveillä tutkittavilla. Munuaisissa tapahtuvan glukoosin takaisin imeytymisen vakaan tilan estyminen ja glukoosin erityisvirtsaan 24 tunnin aikana olivat samanlaiset molemmille lääkännoksille.

Metformiini

Metformiinilla on suotuisa vaikutus ihmisen lipidiaineenvaihduntaan. Vaikutus ei riipu sen glukoosiarvoihin kohdistuvasta vaikutuksesta. Tämä on todettu hoitoannoksilla kontrolloiduissa keskipitkissä ja pitkissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa metformiini pienensi kokonaiskolesterolin, LDL-kolesterolin ja triglyseridien pitoisuuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa metformiinin käytön yhteydessä paino joko säilyi ennallaan tai hiukan laski.

Kliininen teho ja turvallisuus

Dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää on arvioitu tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla, joiden hoitotasapaino on riittämätön käytettäessä pelkkää metformiinia tai metformiinin ja dipeptidyylipeptidaasi-4:n (DPP-4:n) estäjän (sitagliptiinin), sulfonyyliurean tai insuliinin yhdistelmää. Dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmän kaikki annokset paransivat kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevästi HbA1c-arvoja ja paastoglukoosiarvoja verrattuna lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmään. Nämä kliinisesti merkittävät glykeemiset vaikutukset säilyivät pitkäaikaisessa tutkimuksessa 104 viikkoon asti. HbA1c-arvo laski kaikissa alaryhmissä, kun ryhmittelyperusteena olivat sukupuoli, ikä, rotu, sairauden kesto ja lähtötilanteen painoindeksi. Lisäksi kehon painon keskimääräiset muutokset lähtötilanteesta paranivat kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevästi dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmähoidoilla verrokkiryhmään nähden. Painon väheneminen säilyi pitkäaikaisessa tutkimuksessa 208 viikkoon asti. Lisäksi metformiinin lisänä käytetyn kaksi kertaa vuorokaudessa annetun dapagliflotsiinihoidon todettiin olevan tehokas ja hyvin siedetty tyypin 2 diabetesta sairastaville tutkittaville. Lisäksi tehtiin kaksi 12 viikon pituista lumelääkekontrolloitua tutkimusta potilailla, joiden tyypin 2 diabeteksen hoitotasapaino oli riittämätön ja joilla oli verenpainetauti.

Glukoositasapaino

52 viikkoa kestäneessä aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa (52 ja 104 viikon pituiset jatkovaiheet mukaan lukien), jossa pyrittiin osoittamaan dapagliflotsiini vertailukelpoiseksi (non-inferior), verrattiin 10 mg:n dapagliflotsiiniannosta metformiinin lisähoitona sulfonyyliureaan (glipitsidiin) metformiinin lisähoitona tutkittavilla, joiden glukoositasapaino oli riittämätön (HbA1c > 6,5 % ja < 10 %). Tulokset osoittivat HbA1c-arvon keskimääräisen pienenemisen lähtötilanteesta viikolle 52 olevan samankaltainen verrattuna glipitsidiin, mikä osoittaa vertailukelpoisuuden (taulukko 2). HbA1c-arvon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 104 oli -0,32 % dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja -0,14 % glipitsidia saaneiden ryhmässä. HbA1c-arvon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 208 oli -0,10 % dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja 0,20 % glipitsidia saaneiden ryhmässä. Dapagliflotsiinilla hoidetun ryhmän tutkittavista huomattavasti pienempi osuus (3,5 % viikolla 52, 4,3 % viikolla 104 ja 5,0 % viikolla 208) koki vähintään yhden hypoglykemia-apahtuman verrattuna glipitsidilla hoidettuun ryhmään (40,8 % viikolla 52, 47,0 % viikolla 104 ja 50,0 % viikolla 208). Niiden tutkittavien osuus, jotka olivat jatkaneet tutkimusta viikkoon 104 asti, oli 56,2 % dapagliflotsiinilla hoidettujen ryhmässä ja 50,0 % glipitsidilla hoidettujen ryhmässä, ja niiden tutkittavien osuus, jotka olivat jatkaneet tutkimusta viikkoon 208 asti, oli 39,7 % dapagliflotsiinilla hoidettujen ryhmässä ja 34,6 % glipitsidilla hoidettujen ryhmässä.

Taulukko 2. Tulokset viikolla 52 (LOCF^a) aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa verrattiin dapagliflotsiinia glipitsidiin metformiiniin lisähoitona

Parametri	Dapagliflotsiini + metformiini	Glipitsidi + metformiini
N^b	400	401
HbA1c (%)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,69	7,74
Muutos lähtötilanteesta ^c	-0,52	-0,52
Ero glipitsidiin + metformiiniin nähden ^c (95 %:n luottamusväli)	0,00 ^d (-0,11, 0,11)	
Paino (kg)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	88,44	87,60
Muutos lähtötilanteesta ^c	-3,22	1,44
Ero glipitsidiin + metformiiniin nähden ^c (95 %:n luottamusväli)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

^aLOCF: Viimeisestä havainnosta laskettu arvio (last observation carried forward)

^bSatunnaistetut ja hoidetut tutkittavat, joilla teho mitattiin lähtötilanteessa ja ainakin kerran lähtötilanteen jälkeen

^cPienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon

^dVertailukelpoinen glipitsidin + metformiinin kanssa

* p-arvo < 0,0001

Dapagliflotsiini joko pelkän metformiinin tai metformiinin ja sitagliptiinin yhdistelmän, sulfonyyliurean tai insuliinin lisälääkkeenä (suun kautta lisäksi annettujen glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden, kuten metformiinin, kanssa tai ilman niitä) laski keskimääräisiä HbA1c-arvoja tilastollisesti merkitsevästi viikolla 24 verrattuna lumelääkettä saaneisiin tutkittaviin ($p < 0,0001$, taulukot 3, 4 ja 5). Kaksi kertaa vuorokaudessa annettu 5 mg:n dapagliflotsiiniannos pienensi tilastollisesti merkitsevästi HbA1c-arvoja viikolla 16 verrattuna lumelääkettä saaneisiin tutkittaviin ($p < 0,0001$, taulukko 3).

Viikolla 24 todettu HbA1c-arvojen pieneneminen säilyi lisälääkeyhdistelmiä arvioineissa tutkimuksissa. Tutkimuksessa, jossa arvioitiin dapagliflotsiinia metformiinin lisälääkkeenä, HbA1c-arvojen pieneneminen säilyi viikolle 102 saakka (korjattu HbA1c-arvon muutos lähtötilanteesta 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksella 0,78 % ja lumelääkkeellä 0,02 %). Metformiinin ja sitagliptiinin yhdistelmää saaneilla korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 48 oli 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksella 0,44 % ja lumelääkeryhmässä 0,15 %. Insuliinia (yhdessä suun kautta lisäksi annettujen glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden, kuten metformiinin, kanssa tai ilman niitä) saaneilla HbA1c-arvon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 104 oli -0,71 % dapagliflotsiiniiryhmässä (10 mg:n annoksella) ja -0,06 % lumelääkeryhmässä. Viikoilla 48 ja 104 insuliiniannos oli pysynyt vakaana lähtötilanteeseen nähden tutkittavilla, joita hoidettiin 10 mg:n dapagliflotsiiniannoksella, joka tarkoittaa keskimäärin 76 IU:n annosta vuorokaudessa. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä annos oli suurentunut lähtötilanteesta keskimäärin 10,5 IU/vrk viikolla 48 (keskimääräinen annos 84 IU/vrk) ja 18,3 IU/vrk viikolla 104 (keskimääräinen annos 92 IU/vrk). Niiden tutkittavien osuus, jotka olivat jatkaneet tutkimusta viikkoon 104 asti, oli dapagliflotsiinilla hoidettujen ryhmässä 72,4 % ja lumelääkettä saaneiden ryhmässä 54,8 %.

Erillisessä insuliinin ja metformiinin yhdistelmää saaneilla tutkittavilla tehdyssä analyysissä dapagliflotsiinia ja insuliinin ja metformiinin yhdistelmää saaneilla todettiin samanlainen HbA1c-arvojen pieneneminen kuin kokonaistutkimuspopulaatiossa. Viikolla 24 HbA1c-arvojen muutos lähtötilanteesta oli dapagliflotsiinia ja insuliinia sekä metformiinia saaneilla tutkittavilla 0,93 %.

Taulukko 3. Tulokset 24 viikkoa kestäneistä (LOCF^a) luvemertailututkimuksista, joissa dapagliflotsiini oli metformiinin tai metformiinin ja sitagliptiinin yhdistelmän lisälääkkeenä

N ^c	Lisälääkeyhdistelmä					
	Metformiini ¹		Metformiini ^{1, b}		Metformiini ¹ + sitagliptiini ²	
	Dapagliflotsiini 10 mg QD	Lumelääke QD	Dapagliflotsiini 5 mg BID	Lumelääke BID	Dapagliflotsiini 10 mg QD	Lumelääke ke QD
	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Muutos lähtötilanteesta ^d	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^d (95 %:n luottamusväli)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,35* (-0,52, -0,18)		-0,40* (-0,58, -0,23)	
Tutkittavat (%), jotka saavuttivat seuraavat arvot: HbA1c < 7 %						
Korjattuna suhteessa lähtötilanteeseen	40,6**	25,9	38,2** (n = 90)	21,4 (n = 87)		
Paino (kg)						
Lähtötilanne (keskiarvo)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Muutos lähtötilanteesta ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^d (95 %:n luottamusväli)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,88*** (-2,52, -1,24)		-1,87* (-2,61, -1,13)	

Lyhenteet: QD: kerran vuorokaudessa; BID: kaksi kertaa vuorokaudessa

¹Metformiini $\geq 1\ 500$ mg/vrk; ²sitagliptiini 100 mg/vrk

^aLOCF: Viimeisestä havainnosta (ennen glukoositason korjaamista (glycaemic rescue) sitä edellyttäneillä tutkittavilla) laskettu arvio (last observation carried forward)

^b16 viikkoa kestänyt lumelääkekontrolloitu tutkimus

^cKaikki satunnaistetut tutkittavat, jotka saivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä lyhytkestoisen kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana

^dPienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon

* p-arvo < 0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen + suun kautta otettavaan glukoosipitoisuutta pienentävään lääkevalmisteeseen

* p-arvo < 0,05 verrattuna lumelääkkeeseen + suun kautta otettavaan glukoosipitoisuutta pienentävään lääkevalmisteeseen

***Painon prosentuaalinen muutos analysoitiin keskeisenä toissijaisena päätemuuttujana (p < 0,0001); absoluuttinen painon muutos (kg) analysoitiin käyttämällä nimellistä p-arvoa (p < 0,0001).

Taulukko 4. Tulokset 24 viikkoa kestäneestä lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta, jossa tutkittiin dapagliflotsiinia metformiinin ja sulfonyyliurean lisälääkkeenä.

	Lisälääkeyhdistelmä	
	Sulfonyyliurea + metformiini ¹	
	Dapagliflotsiini 10 mg	Lumelääke
N^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,08	8,24
Muutos lähtötilanteesta ^c	-0,86	-0,17
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-0,69* (-0,89, -0,49)	
Tutkittavat (%), jotka saavuttivat seuraavat arvot: HbA1c < 7 %		
Korjattuna suhteessa lähtötilanteeseen	31,8*	11,1
Paino (kg)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	88,57	90,07
Muutos lähtötilanteesta ^c	-2,65	-0,58
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-2,07* (-2,79, -1,35)	

¹Metformiini (välittömästi tai hitaasti vapautuvat lääke muodot) \geq 1 500 mg/vrk; lisäksi suurin siedetty annos sulfonyyliureaa, joka oli kuitenkin vähintään puolet enimmäisannoksesta ja jota annettiin vähintään 8 viikon ajan ennen osallistumista

^a Satunnaistetut ja hoidetut tutkittavat, joilla teho mitattiin lähtötilanteessa ja ainakin kerran lähtötilanteen jälkeen

^bHbA1c analysoitiin käyttäen pitkäaikaisia toistomittausten analyysia

^cPienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon

* p-arvo < 0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen ja suun kautta otettavan glukoosipitoisuutta pienentävän lääkevalmisteen yhdistelmään

Taulukko 5. Tulokset viikolla 24 (LOCF^a) lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin dapagliflotsiinin ja insuliinin yhdistelmää (yksin tai yhdessä suun kautta annettavien glukoosipitoisuutta pienentävien lääkevalmisteiden, kuten metformiinin, kanssa)

Parametri	Dapagliflotsiini 10 mg + insuliini ± suun kautta otettavat glukoosipitoisuutta pienentävät lääkevalmisteet²	Lumelääke + insuliini ± suun kautta otettavat glukoosipitoisuutta pienentävät lääkevalmisteet²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,58	8,46
Muutos lähtötilanteesta ^c	-0,90	-0,30
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Paino (kg)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	94,63	94,21
Muutos lähtötilanteesta ^c	-1,67	0,02
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Insuliinin keskimääräinen vuorokausiannos (IU)¹		
Lähtötilanne (keskiarvo)	77,96	73,96
Muutos lähtötilanteesta ^c	-1,16	5,08
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Tutkittavat (%), joiden insuliiniin vuorokausiannos on pienentynyt keskimäärin vähintään 10 %	19,7**	11,0

^aLOCF: Viimeisestä havainnosta laskettu arvo (juuri ennen tai sinä päivänä kuin insuliiniannosta on ensimmäisen kerran nostettu, mikäli tarpeen; last observation carried forward)

^bKaikki satunnaistetut tutkittavat, jotka saivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä lyhytkestoisen kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana

^cPienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon ja suun kautta otettavan glukoosipitoisuutta pienentävän lääkevalmisteen käyttö

* p-arvo < 0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen + insuliiniin ± suun kautta otettavaan glukoosipitoisuutta pienentävään lääkevalmisteeseen

** p-arvo < 0,05 verrattuna lumelääkkeeseen + insuliiniin ± suun kautta otettavaan glukoosipitoisuutta pienentävään lääkevalmisteeseen

¹Insuliinihoitojen (lyhytvaikutteisen, keskipitkävaikutteisen ja perusinsuliinin) titraus ylöspäin sallittiin vain tutkittavilla, jotka täyttivät paastoverensokeria koskevat ennalta asetetut kriteerit.

²50 % tutkittavista sai insuliinia monoterapiana lähtötilanteessa; 50 % sai yhtä tai kahta suun kautta otettavaa glukoosipitoisuutta pienentävää lääkevalmistetta insuliinin lisäksi: Jälkimmäisestä ryhmästä 80 % sai pelkästään metformiinia, 12 % metformiinia ja sulfonyyliureaa ja loput muita suun kautta otettavia glukoosipitoisuutta pienentäviä lääkevalmisteita.

Plasman paastoglukoosi

Dapagliflotsiini lisälääkkeenä joko pelkälle metformiinille (dapagliflotsiini 10 mg kerran vuorokaudessa tai dapagliflotsiini 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) tai metformiinin ja sitagliptiinin yhdistelmälle, sulfonyyliurealle tai insuliinille laski plasman paastoglukoosiarvoa tilastollisesti merkitsevästi (-1,90 – -1,20 mmol/l [-34,2 – -21,7 mg/dl]) verrattuna lumelääkkeeseen (-0,58 – 0,18 mmol/l [-10,4 – 3,3 mg/dl]) viikolla 16 (5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) tai viikolla 24. Tämä vaikutus havaittiin hoitoviikolla 1, ja vaikutus säilyi niissä tutkimuksissa, joita jatkettiin viikolle 104.

Aterianjälkeinen glukoosi

Dapagliflotsiinin 10 mg:n annos sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmän lisälääkkeenä alensi kaksi tuntia aterian jälkeen mitattua glukoosipitoisuutta viikolla 24, ja tämä tulos säilyi viikkoon 48 saakka.

Paino

Dapagliflotsiini pelkän metformiinin tai metformiinin ja sitagliptiinin yhdistelmän, sulfonyyliurean tai insuliinin lisälääkkeenä (suun kautta lisäksi annettujen glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden, kuten metformiinin, kanssa tai ilman niitä) laski tutkittavien painoa tilastollisesti merkitsevästi viikkoon 24 saakka ($p < 0,0001$, taulukot 3, 4 ja 5). Nämä vaikutukset säilyivät pitkäaikaistutkimuksissa. Viikolla 48 ero lumelääkkeeseen verrattuna oli dapagliflotsiinia metformiinin ja sitagliptiinin yhdistelmän lisälääkkeenä saaneilla -2,07 kg. Viikolla 102 ero lumelääkkeeseen verrattuna oli dapagliflotsiinia metformiinin lisälääkkeenä saaneilla -2,14 kg ja insuliinin lisälääkkeenä saaneilla -2,88 kg.

Aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa pyrittiin osoittamaan dapagliflotsiini vertailukelpoiseksi (non-inferior) glipitsidiin verrattuna, dapagliflotsiini metformiinin lisälääkkeenä oli laskenut painoa glipitsidiin verrattuna tilastollisesti merkitsevästi 4,65 kg viikolla 52 ($p < 0,0001$, taulukko 2), ja tämä vaikutus oli säilynyt viikolla 104 (-5,06 kg) ja viikolla 208 (-4,38 kg).

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 182 diabetesta sairastavaa potilasta, kehon koostumusta tutkittiin kaksiennergaisella röntgenabsorptiometrialla (DEXA). Tutkimus osoitti, että lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmään verrattuna dapagliflotsiini 10 mg yhdistettynä metformiiniin vähensi DEXA-mittausten mukaan kehon painoa ja kehon rasvakudosta eikä rasvatonta kudosta tai nestettä. Magneettikuvauksella tehty alatutkimus osoitti dapagliflotsiinin (10 mg) ja metformiinin yhdistelmähoidon vähentävän numeerisesti viskeraalisen rasvakudoksen määrää verrattuna lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmähoitoon.

Verenpaine

13 lumelääkekontrolloidun tutkimuksen ennalta määritellyssä yhdistetyssä analyysissä dapagliflotsiini annoksella 10 mg aiheutti systolisen verenpaineen muutoksen lähtötilanteesta -3,7 mmHg (lumelääkkeellä -0,5 mmHg) ja diastolisen verenpaineen muutoksen -1,8 mmHg (lumelääkkeellä -0,5 mmHg) viikolla 24. Samanlaista verenpaineen alenemista todettiin viikolle 104 asti.

Kahdessa 12 viikon pituisessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1 062 potilasta, joiden tyypin 2 diabeteksen hoitotasapaino oli riittämätön ja joilla oli verenpainetauti (siitä huolimatta, että he toisessa tutkimuksessa käyttivät jo tutkimuksen aloittaessaan pysyvänä lääkityksenä angiotensiinikonvertaasin estäjää (ACE-I) tai angiotensiinireseptorin (tyypin 1) salpaajaa (ATR-salpaajaa) ja toisessa tutkimuksessa angiotensiinikonvertaasin estäjää tai angiotensiinireseptorin salpaajaa sekä lisäksi yhtä verenpainelääkettä), potilaille annettiin dapagliflotsiinia 10 mg:n annoksella tai lumelääkettä. Viikon 12 kohdalla 10 mg:n dapagliflotsiiniannos yhdessä tavallisen diabeteshoidon kanssa oli parantanut HbA1c-arvoja ja pienentänyt lumelääkkeen suhteen korjattua systolista verenpainetta toisessa tutkimuksessa keskimäärin 3,1 mmHg ja toisessa tutkimuksessa 4,3 mmHg.

Sydän- ja verisuoniturvallisuus

Kliinisessä tutkimusohjelmassa tehtiin sydän- ja verisuonitapahtumien meta-analyysi. Kliinisessä tutkimusohjelmassa 34,4 %:lla tutkittavista oli lähtötilanteessa aiemmin todettu sydän- ja verisuonisairaus (verenpainetauti lukuun ottamatta) ja 67,9 %:lla oli verenpainetauti. Riippumaton arviointikomitea arvioi sydän- ja verisuonitapahtumat. Ensisijainen päätetapahtuma oli aika johonkin seuraavista tapahtumista: sydän- ja verisuonitautikuolema, aivohalvaus, sydäninfarkti tai epästabiiilista angina pectoriksesta johtunut sairaalahoito. Ensisijaisia tapahtumia todettiin potilasvuotta kohti 1,62 % dapagliflotsiinilla hoidettujen ryhmässä ja 2,06 % vertailuvalmisteella hoidettujen ryhmässä. Dapagliflotsiinin ja vertailuvalmisteen välinen riskisuhde oli 0,79 (95 %:n luottamusväli: 0,58; 1,07), mikä viittaa siihen, että tässä analyysissä dapagliflotsiinin käyttöön ei liittynyt sydän- ja verisuonitapahtumien lisääntynyttä riskiä potilailla, joilla oli tyyppin 2 diabetes. Sydän- ja verisuonitautikuolemia, sydäninfarkteja ja aivohalvauksia havaittiin riskisuhteella 0,77 (95 %:n luottamusväli: 0,54; 1,10).

Potilaat, joiden HbA1c-arvo lähtötilanteessa oli ≥ 9 %

Ennalta määritellyssä analyysissä tutkittavista, joiden HbA1c-arvo lähtötilanteessa oli $\geq 9,0$ %, todettiin, että hoito dapagliflotsiinilla 10 mg:n annoksella sai aikaan tilastollisesti merkitsevän HbA1c-arvojen pienenemisen viikolla 24 metformiinin lisälääkkeenä (korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta: -1,32 % dapagliflotsiini-ryhmässä ja -0,53 % lumelääkeryhmässä).

Metformiini

Tiukan glukoosikontrollin pitkäaikaiset edut tyyppin 2 diabeteksen hoidossa on vahvistettu prospektiivisessä, satunnaistetussa UKPDS-tutkimuksessa. Kun ylipainoisia potilaita hoidettiin metformiinilla pelkän ruokavaliohoidon epäonnistuttua, analyysissä todettiin seuraavaa:

- minkä tahansa diabeteskomplikaation absoluuttinen riski oli metformiini-ryhmässä merkitsevästi pienempi (29,8 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta) kuin pelkkää ruokavaliohoitoa käytettäessä (43,3 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta), $p = 0,0023$, ja merkitsevästi pienempi kuin pelkkää sulfonyyliureaa tai pelkkää insuliinia käyttäneissä ryhmissä yhteensä (40,1 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta), $p = 0,0034$;
- diabetekseen liittyvän kuolleisuuden absoluuttinen riski pieneni merkitsevästi (metformiini: 7,5 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio: 12,7 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta, $p = 0,017$);
- kokonaiskuolleisuuden absoluuttinen riski oli metformiini-ryhmässä merkitsevästi pienempi (13,5 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta) kuin pelkkää ruokavaliohoitoa käytettäessä (20,6 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta), $p = 0,011$, ja merkitsevästi pienempi kuin pelkkää sulfonyyliureaa tai pelkkää insuliinia käyttäneissä ryhmissä yhteensä (18,9 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta), $p = 0,021$;
- sydäninfarktin absoluuttinen riski pieneni merkitsevästi: metformiini: 11 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio: 18 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta, $p = 0,01$.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Xigduo-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa tyyppin 2 diabeteksessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Xigduo-yhdistelmätabletit katsotaan biologisesti samanarvoisiksi kuin vastaavat dapagliflotsiini- ja metformiinihydrokloridiannokset yhtä aikaa erillisinä tabletteina käytettyinä.

Kaksi kertaa vuorokaudessa annettavan 5 mg dapagliflotsiiniannoksen ja kerran vuorokaudessa annettavan 10 mg dapagliflotsiiniannoksen farmakokinetiikkaa verrattiin terveissä tutkittavissa. Kaksi kertaa vuorokaudessa annetulle 5 mg:n dapagliflotsiiniannokselle todettiin samanlaiset kokonaisaltistukset

(AUC_{ss}) 24 tunnin aikana kuin kerran vuorokaudessa annetulle 10 mg:n dapagliflotsiiniannokselle. Kaksi kertaa vuorokaudessa annettu 5 mg:n dapagliflotsiiniannos verrattuna kerran vuorokaudessa annettuun 10 mg:n dapagliflotsiiniannokseen pienensi dapagliflotsiinin huippupitoisuuksia plasmassa (C_{max}) ja suurensi dapagliflotsiinin minimipitoisuuksia plasmassa (C_{min}) odotetulla tavalla.

Yhteisvaikutukset ruuan kanssa

Tämän lääkevalmisteen antaminen terveille vapaaehtoisille runsasrasvaisen aterian jälkeen verrattuna antamiseen paastotilan jälkeen johti samansuuruisen altistukseen sekä dapagliflotsiinille että metformiinille. Ruokailu pidensi huippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluvaa aikaa 1–2 tuntia ja pienensi dapagliflotsiinin maksimipitoisuutta plasmassa 29 % ja metformiinin maksimipitoisuutta plasmassa 17 %. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävinä.

Pediatriiset potilaat

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla.

Tämän lääkevalmisteen molempien vaikuttavien aineiden farmakokineettisistä ominaisuuksista kerrotaan seuraavassa.

Dapagliflotsiini

Imeytyminen

Dapagliflotsiini imeytyi nopeasti ja tehokkaasti suun kautta annettuna. Dapagliflotsiinin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutettiin paastotilassa yleensä kahdessa tunnissa lääkkeen antamisen jälkeen. Dapagliflotsiinin geometrinen vakaan tilan C_{max}-keskiarvo oli 158 ng/ml ja AUC_τ-keskiarvo oli 628 ng h/ml kerran vuorokaudessa otetun 10 mg dapagliflotsiiniannoksen jälkeen. Suun kautta otetun 10 mg dapagliflotsiiniannoksen absoluuttinen hyötyosuus oli 78 %.

Jakautuminen

Dapagliflotsiini sitoutuu proteiineihin noin 91-prosenttisesti. Sitoutuminen proteiiniin ei vaihdellut eri sairaustiloissa (esim. munuaisen tai maksan vajaatoiminta). Dapagliflotsiinin keskimääräinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa oli 118 l.

Biotransformaatio

Dapagliflotsiini on äärimmäisen nopeasti metaboloituva ja tuottaa pääasiassa dapagliflotsiini-3-O-glukuronidia, joka on inaktiivinen metaboliitti. Dapagliflotsiini-3-O-glukuronidilla tai muilla metaboliiteilla ei ole glukoosipitoisuutta pienentävää vaikutusta. Dapagliflotsiini-3-O-glukuronidin muodostumiseen vaikuttaa UGT1A9-entsyymi, jota esiintyy maksassa ja munuaisissa. CYP välitteinen metabolia oli ihmisillä vähäisempi puhdistumareitti.

Eliminaatio

Dapagliflotsiinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika (t_{1/2}) plasmassa oli terveillä tutkittavilla 12,9 tuntia yhden suun kautta otetun dapagliflotsiinin 10 mg annoksen jälkeen. Laskimoon annetun dapagliflotsiinin keskimääräinen systeeminen kokonaispoistuma oli 207 ml/min. Dapagliflotsiini ja sen metaboliitit poistuvat pääasiassa erittymällä virtsaan, jolloin alle 2 % erittyneestä lääkeaineesta on muuttumatonta dapagliflotsiinia. 50 mg:n [¹⁴C]-dapagliflotsiiniannoksesta 96 % voitiin jäljittää: 75 % virtsasta ja 21 % ulosteista. Noin 15 % annoksesta erittyi ulosteeseen metaboloitumattomana lääkkeenä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Dapagliflotsiinaltistus lisääntyi suhteessa dapagliflotsiiniannoksen portaittaiseen lisäykseen alueella 0,1–500 mg, eikä sen farmakokinetiikka muuttunut ajan myötä, kun toistuvia vuorokausiannoksia jatkettiin viikolle 24.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vakaassa tilassa (20 mg dapagliflotsiinia kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan) olevilla tutkittavilla, jotka sairastivat tyypin 2 diabetesta ja munuaisten vajaatoimintaa (plasman ioheksolipuhdistumalla määritettynä), keskimääräinen systeeminen dapagliflotsiinaltistuma oli 32 % (lievä munuaisten vajaatoiminta), 60 % (kohtalainen munuaisten vajaatoiminta) ja 87 % (vaikea munuaisten vajaatoiminta) suurempi kuin tutkittavilla, joilla oli tyypin 2 diabetes ja normaali munuaisten toiminta. Vakaassa tilassa glukoosin erityis virtsaan 24 tunnin aikana riippui voimakkaasti munuaisten toiminnasta: tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkimushenkilöillä glukoosia erittyi päivässä 85 g normaalissa munuaisten toiminnassa, 52 g lievässä vajaatoiminnassa, 18 g kohtalaisessa vajaatoiminnassa ja 11 g vaikeassa vajaatoiminnassa. Hemodialyysin vaikutusta dapagliflotsiinaltistukseen ei tunneta.

Maksan vajaatoiminta

Tutkittavilla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokat A ja B), dapagliflotsiinin C_{\max} -keskiarvo oli enintään 12 % suurempi ja AUC-keskiarvo oli enintään 36 % suurempi kuin kaltaistetuilla terveillä verrokeilla. Näitä eroja ei pidetty kliinisesti merkittävänä. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla (Child-Pugh-luokka C) dapagliflotsiinin C_{\max} -keskiarvo oli 40 % suurempi ja AUC-keskiarvo oli 67 % suurempi kuin terveillä kaltaistetuilla verrokeilla.

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Korkeintaan 70-vuotiailla tutkittavilla altistus ei lisääntynyt kliinisesti merkittävästi pelkästään iän perusteella. Altistumisen voidaan kuitenkin olettaa lisääntyvän ikään liittyvän munuaistoiminnan heikkenemisen vuoksi. Tutkimustuloksia ei ole riittävästi, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä yli 70-vuotiaiden potilaiden altistuksesta.

Sukupuoli

Dapagliflotsiinin AUC_{ss}-keskiarvon arvioitiin olevan naisilla noin 22 % korkeampi kuin miehillä.

Rotu

Systeemisessä altistumisessa ei ollut kliinisesti merkitseviä eroja valkoisten, mustien ja aasialaisten välillä.

Paino

Dapagliflotsiinaltistuksen havaittiin vähenevän painon noustessa. Tämän vuoksi hoikkien potilaiden altistuminen saattaa olla hieman lisääntynyt ja tavallista painavampien potilaiden altistuminen hieman vähentynyt. Näitä eroja ei kuitenkaan pidetty kliinisesti merkitsevinä.

Pediatriiset potilaat

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla.

Metformiini

Imeytyminen

Kun metformiini otetaan suun kautta, t_{\max} -aika on 2,5 tuntia. 500 mg:n tai 850 mg:n metformiinitablettien absoluuttinen hyötyosuus on terveillä henkilöillä noin 50–60 %. 20–30 % suun kautta otetusta annoksesta erittyi imeytymättömänä ulosteeseen.

Niellyn metformiinin imeytyminen on saturoituvaa ja epätäydellistä. Metformiinin imeytymisen farmakokinetiikan oletetaan olevan epälineaarinen. Kun metformiinia käytetään tavanomaisina annoksina ja ajankohtina, plasman vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 24–48 tunnissa ja ne ovat yleensä alle 1 mikrog/ml. Kliinisissä vertailututkimuksissa metformiinin maksimipitoisuudet plasmassa (C_{\max}) olivat maksimiannoksillakin enintään 5 mikrog/ml.

Jakautuminen

Sitoutuminen plasman proteiineihin on hyvin vähäistä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Veren huippupitoisuudet ovat pienemmät kuin plasman huippupitoisuudet, mutta ne saavutetaan suurin piirtein samaan aikaan. Punasolut ovat todennäköisesti toissijainen jakautumistila. V_d -keskiarvo vaihteli välillä 63–276 l.

Biotransformaatio

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisestä ei ole havaittu metaboliitteja.

Eliminaatio

Metformiinin munuaispuhdistuma on > 400 ml/min, mikä viittaa siihen, että se poistuu sekä glomerulussuodatuksella että tubulaarisella erityksellä. Niellyn annoksen näennäinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6,5 tuntia.

Erytysryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaan munuaistoiminta heikkenee (mitatun kreatiniinipuhdistuman perusteella), metformiinin puoliintumisaika plasmassa ja veressä pitenee ja munuaispuhdistuma pienenee suhteessa kreatiniinipuhdistuman pienenemiseen, jolloin plasman metformiinipitoisuudet suurenevät.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dapagliflotsiinin ja metformiinin samanaikainen käyttö

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Xigduo-valmisteen molempien vaikuttavien aineiden turvallisuutta koskevista prekliinisistä tiedoista kerrotaan seuraavassa.

Dapagliflotsiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä hedelmällisyyttä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Dapagliflotsiini ei aiheuttanut kasvaimia hiirille tai rotille millään tutkitulla annoksella kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Dapagliflotsiinin suora antaminen vastavieroitetuille rotanpoikasille ja epäsuora altistus myöhäisen tiineyden (aika, joka vastaa raskauden toista ja kolmatta kolmannesta ihmisen munuaisten kehittymisen suhteen) ja imetyksen aikana johtivat jälkeläisten munuaisaltaan ja munuaistiehyiden laajenemisen esiintymistiheyden ja/tai vaikeusasteeseen kasvamiseen.

Nuorten eläinten toksisuustutkimuksessa dapagliflotsiinia annettiin suoraan rotanpoikasille 21.:stä syntymän jälkeisestä päivästä päivään 90 saakka. Munuaisaltaan ja munuaistiehyiden laajenemista raportoitiin kaikilla annoksilla. Poikasten altistukset pienimmällä tutkitulla annoksella olivat ≥ 15 kertaa ihmisille suositeltuja maksimiannoksia suurempia. Näihin löydöksiin liittyi annosriippuvaista munuaisten painon kasvua ja makroskooppista munuaisten suurenemista, jota havaittiin kaikilla annoksilla. Nuorilla eläimillä havaitut munuaisaltaan ja -tiehyiden laajenemiset eivät täysin palautuneet noin yhden kuukauden mittaisen palautumisjakson aikana.

Erillisessä synnytystä edeltävää ja synnytyksen jälkeistä kehitystä arvioineessa tutkimuksessa emorotille annettiin tutkimuslääkettä kuudennessa tiineyspäivästä 21. syntymänjälkeiseen päivään, ja poikaset altistuivat epäsuorasti *in utero* ja koko imetyksen ajan. (Satelliittitutkimuksessa arvioitiin

dapagliflotsiinialtistusta maidossa ja poikasissa.) Munuaisaltaan laajenemisen esiintymistiheyden tai vaikeusasteen kasvua havaittiin käsiteltyjen emojen aikuisissa jälkeläisissä, kuitenkin vain suurimmilla tutkituilla annoksilla (emon dapagliflotsiinialtistukset olivat 1 415 kertaa ja poikasten altistukset 137 kertaa suurempia kuin ihmiselle saadut arvot ihmiselle suositellulla maksimiannoksella). Lisätoksisuus kehityksessä rajoittui poikasten annoksesta riippuvaiseen painon laskuun, ja sitä havaittiin vain annoksilla ≥ 15 mg/kg/vrk (poikasten altistuksen ollessa ≥ 29 -kertaisia ihmiselle saatuihin arvoihin nähden ihmiselle suositellulla maksimiannoksella). Maternaalinen toksisuus oli ilmeistä vain suurimmalla tutkitulla annoksella, ja se rajoittui ohimenevään painonlaskuun ja ruuankulutuksen vähenemiseen. Kehitystoksisuuden suhteen suurin annos, jolla ei saada merkitsevää vastetta (NOAEL-arvo), pienin tutkittu annos, liittyy emon systeemiseen altistukseen, joka on noin 19-kertainen verrattuna ihmiselle saatuihin arvoihin ihmiselle suositellulla maksimiannoksella.

Rotilla ja kaneilla tehdyissä alkioiden ja sikiöiden lisätutkimuksissa dapagliflotsiinia annettiin kyseisten lajien organogeneesin tärkeimpinä kehitysjaksoina. Kaneilla ei havaittu maternaalista toksisuutta tai kehitystoksisuutta millään tutkitulla annoksella; suurimpaan tutkittuun annokseen liittyy systeeminen altistus, joka on noin 1 191 kertaa ihmiselle suositeltu maksimiannos. Rotissa dapagliflotsiini ei ollut alkioille letaali eikä teratogeeninen altistuksella, joka oli 1 441 kertaa ihmiselle suositeltava maksimiannos.

Metformiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Hydroksiopropyyliselluloosa (E463)

Mikrokiteinen selluloosa (E460(i))

Magnesiumstearaatti (E470b)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Makrogoli 3350 (E1520(iii))

Talkki (E553b)

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PCTFE/Alu-läpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

14, 28, 56 ja 60 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa, joissa ei ole repäisyviivoja.

60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia kerta-annosläpipainopakkauksissa, joissa on repäisyviivat.

Monipakkaus sisältää 196 (2 x 98) kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa, joissa ei ole repäisyviivoja.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

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

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

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

EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 tablettia (annosyksikkö)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16. tammikuu 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Saksa

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaisten turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO, SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TIEDOT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xigduo 5 mg/850 mg kalvopäällysteinen tabletti
dapagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg dapagliflotsiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

xigduo 5 mg/850 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS - MONIPAKKAUKSEN KOTELO - SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TIEDOT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xigduo 5 mg/850 mg kalvopäällysteinen tabletti
dapagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg dapagliflotsiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 196 (2 x 98) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/900/006

13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

xigduo 5 mg/850 mg

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SISÄKOTELO – MONIPAKKAUKSEN OSA - EI BLUE BOX -TIETOJA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xigduo 5 mg/850 mg kalvopäällysteinen tabletti
dapagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg dapagliflotsiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

98 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/900/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

xigduo 5 mg/850 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO - SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TIEDOT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xigduo 5 mg/1 000 mg kalvopäällysteinen tabletti
dapagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg dapagliflotsiinia ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

xigduo 5 mg/1 000 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO - MONIPAKKAUKSEN OSA - SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TIEDOT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xigduo 5 mg/1 000 mg kalvopäällysteinen tabletti
dapagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg dapagliflotsiinia ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 196 (2 x 98) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/900/012

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

xigduo 5 mg/1 000 mg

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT

SISÄKOTELO – MONIPAKKAUKSEN OSA – EI BLUE BOX -TIETOJA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xigduo 5 mg/1 000 mg kalvopäällysteinen tabletti
dapagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg dapagliflotsiinia ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

98 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/900/012

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

xigduo 5 mg/1 000 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET (REPÄISYVIIVALLA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xigduo 5 mg/850 mg tabletti
dapagliflotsiini/metformiini-HCl

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET (EI REPÄISYVIIVAA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xigduo 5 mg/850 mg tabletti
dapagliflotsiini/metformiini-HCl

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

10 tabletin läpipainopakkaus: { Aurinko/kuusymboli }
14 tabletin läpipainopakkaus: Ma Ti Ke To Pe La Su
{ Aurinko/kuusymboli }

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET (REPÄISYVIIVALLA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xigduo 5 mg/1 000 mg tabletti
dapagliflotsiini/metformiini-HCl

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET (EI REPÄISYVIIVAA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xigduo 5 mg/1 000 mg tabletti
dapagliflotsiini/metformiini-HCl

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

10 tabletin läpipainopakkaus: { Aurinko/kuusymboli }
14 tabletin läpipainopakkaus: Ma Ti Ke To Pe La Su
{ Aurinko/kuusymboli }

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Xigduo 5 mg/850 mg kalvopäällysteinen tabletti **Xigduo 5 mg/1 000 mg kalvopäällysteinen tabletti** dapagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xigduo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xigduo-valmistetta
3. Miten Xigduo-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xigduo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xigduo on ja mihin sitä käytetään

Tämä lääke sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, dapagliflotsiinia ja metformiinia. Molemmat kuuluvat suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden ryhmään.

Tätä lääkettä käytetään aikuispotilaiden (vähintään 18-vuotiaiden) tyypin 2 diabeteksen hoitoon. Tyypin 2 diabetes alkaa yleensä vanhemmalla iällä. Jos sinulla on tyypin 2 diabetes, haimasi ei tuota riittävästi insuliinia tai elimistösi ei pysty käyttämään tuottamaansa insuliinia oikein. Tämä johtaa veren korkeaan sokeripitoisuuteen. Dapagliflotsiini poistaa ylimääräisen sokerin elimistöstäsi virtsan kautta ja alentaa veressä olevan sokerin määrää. Metformiini vaikuttaa pääasiassa estämä glukoosin tuotantoa maksassa.

- Molemmat ovat suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä.
- Tätä lääkettä käytetään yhdessä ruokavalion ja liikunnan kanssa.
- Tätä lääkettä käytetään yhdessä ruokavalion ja liikunnan kanssa, jos diabetesta ei saada riittävästi hallintaan muilla diabeteslääkkeillä.
- Lääkäri saattaa pyytää sinua käyttämään tätä lääkettä yksinään tai yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa. Nämä muut lääkkeet voivat olla suun kautta otettavia lääkkeitä ja/tai pistoksena annettavaa insuliinia.
- Jos käytät jo sekä dapagliflotsiinia että metformiinia erillisinä tabletteina, lääkäri saattaa pyytää sinua vaihtamaan niiden käytön tähän lääkkeeseen. Jos otat tätä lääkettä, älä jatka dapagliflotsiini- ja metformiinitablettien käyttöä yliannostuksen välttämiseksi.

On tärkeää noudattaa edelleen lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta saamiasi ruokavaliota ja liikuntaa koskevia ohjeita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xigduo-valmistetta

Älä ota Xigduo-valmistetta

- jos olet allerginen dapagliflotsiinille, metformiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on joskus ollut diabeettinen kooma
- jos sinulla on diabetekseen liittyvä ketoasidoosi. Sen merkkejä ovat nopea painonlasku, pahoinvointi ja oksentelu, mahakipu, nopea ja syvä hengitys, uneliaisuus, imelä haju hengityksessä, makea tai metallinen maku suussa tai muutos virtsan tai hien hajussa.
- jos sinulla on munuaisvaivoja
- jos sinulla on vaikea infektio
- jos elimistöstäsi on poistunut paljon vettä (nestehukka), esimerkiksi pitkään kestäneen tai vaikean ripulin vuoksi tai jos olet oksentanut monta kertaa peräkkäin
- jos olet äskettäin saanut sydänkohtauksen tai sinulla on sydämen vajaatoiminta tai vakavia verenkiertohäiriöitä tai hengitysvaikeuksia
- jos sinulla on maksavaivoja
- jos juot runsaasti alkoholia (päivittäin tai silloin tällöin) (ks. kohta "Xigduo-valmisteen käyttö alkoholin kanssa").

Älä käytä tätä lääkettä, jos jokin yllä mainituista koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä ja hoidon aikana:

- jos sinulla on tyypin 1 diabetes. Tässä yleensä nuorella iällä puhkeavassa diabetestyyppissä elimistö ei tuota yhtään insuliinia.
- jos sinulla ilmenee nopeaa painonlaskua, pahoinvointia tai oksentelua, mahakipua, voimakasta janoa, nopeutunutta tai syventynyttä hengitystä, sekavuutta, epätavallista uneliaisuutta tai väsymystä, makealta tuoksuva hengitystä, makeaa tai metallista makua suussa tai muutos virtsan tai hien hajussa. Ota siinä tapauksessa välittömästi yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan. Nämä oireet saattavat olla merkki ”diabeettisesta ketoasidoosista”. Se on sairaustila, jonka voit saada diabeteksen yhteydessä, jos virtsan tai veren ketonipitoisuus on kohonnut, mikä havaitaan laboratoriotutkimuksissa. Diabeettisen ketoasidoosin kehittymisen riskiä saattavat suurentaa pitkäaikainen paasto, liiallinen alkoholin käyttö, nestehukka, insuliiniannoksen äkillinen pienentäminen tai suuren leikkauksen tai vakavan sairauden vuoksi suurentunut insuliinin tarve.
- jos sinulla on ”maitohappoasidoosi”: metformiini, joka on toinen tämän lääkkeen vaikuttavista aineista, saattaa aiheuttaa harvinaisen mutta vakavan haittavaikutuksen, ”maitohappoasidoosin”. Sen yhteydessä vereen kertyy maitohappoa, ja tila voi johtaa kuolemaan. Oireita voivat olla voimakas pahoinvointi, oksentelu, mahakipu, lihaskrampit, voimakas väsymys tai hengitysvaikeudet. Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne, joka vaatii sairaalahoitoa. Jos sinulle ilmenee tällaisia oireita, saatat tarvita välittömästi sairaalahoitoa, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan. Lopeta heti tämän lääkkeen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan (ks. kohta 4). Ota lääkepakkaus mukaasi.
- jos sinulla on munuaissairaus. Lääkäri tutkii munuaistesi toiminnan.
- jos sinulla on erittäin korkea veren glukoosipitoisuus (verensokeri), mikä voi aiheuttaa nestehukkaa (elimistöstä poistuu liikaa nestettä). Mahdolliset nestehukan oireet on lueteltu kohdan 4 alussa. Kerro lääkärille ennen tämän lääkkeen käytön aloittamista, jos sinulla on jokin tässä mainituista oireista.

- jos käytät lääkkeitä, jotka laskevat verenpainetta (verenpainelääkkeitä) ja sinulla on ollut matala verenpaine (hypotensio). Lisätietoja on jäljempänä kohdassa "Muut lääkevalmisteet ja Xigduo".
- jos sinulla on ollut vakava sydänsairaus tai jos sinulla on ollut aivohalvaus.
- jos sinulla on pahoinvointia, oksentelua tai kuumetta tai et pysty syömään tai juomaan. Tällöin sinulle voi kehittyä nestehukka. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan tämän lääkkeen käytön, kunnes olet parantunut, jotta ei synny nestehukkaa.
- jos sinulla on usein virtsatieinfektioita. Tämä lääke saattaa aiheuttaa virtsatieinfektioita ja lääkäri haluaa ehkä seurata vointiasi tarkemmin. Lääkäri saattaa harkita hoitosi tilapäistä muuttamista, jos sinulle kehittyy vakava infektio.
- jos olet vähintään 75-vuotias, älä aloita tämän lääkkeen käyttöä, koska saatat olla tavallista alttiimpi tietyille haittavaikutuksille.
- jos käytät toista diabeteslääkettä, joka sisältää "pioglitatsonia", älä aloita tämän lääkkeen käyttöä.
- jos veren punasolujen määrä on lisääntynyt, mikä havaitaan laboratoriotutkimuksissa.
- jos olet menossa leikkaukseen, joka tehdään nukutuksessa tai jossa käytetään puudutusta. Lopeta Xigduo-valmisteen käyttö viimeistään 48 tuntia ennen suunniteltua leikkausta, joka tehdään nukutuksessa, ja aloita hoito uudestaan vasta aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksesta. Noudata lääkärin ohjeita hoidon lopettamisen ja uudelleen jatkamisen suhteen.
- jos sinulle joudutaan antamaan injektioina jodia sisältävää varjoaineksi kutsuttua lääkettä, esimerkiksi ennen röntgentutkimusta tai kuvantamistutkimusta. Sinun on kerrottava lääkärille ja keskeytettävä tämän lääkkeen käyttö joksikin aikaa ja lisäksi vähintään 2 päiväksi tutkimuksen jälkeen (munuaisten toiminnan mukaan). Varmista lääkäriltä, milloin voit aloittaa hoidon uudelleen.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen tämän lääkkeen ottoa.

Munuaisten toiminta

Munuaiset on tutkittava ennen tämän lääkkeen käytön aloittamista ja vähintään kerran vuodessa lääkkeen käytön aikana.

Virtsan glukoosipitoisuus

Tämän lääkkeen toimintatavan vuoksi virtsan glukoosimäärityksen tulos on positiivinen lääkkeen käytön aikana.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska valmisteen vaikutusta näihin potilaisiin ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Xigduo

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille erityisesti:

- jos käytät nesteenoistolääkettä (diureettia). Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan tämän lääkkeen käytön. Mahdolliset elimistön liiallisen nestehukan oireet on lueteltu kohdan 4 "Mahdolliset haittavaikutukset" alussa.
- jos käytät muita verensokeria alentavia lääkkeitä, kuten insuliinia tai sulfonyyliureaa. Lääkäri saattaa haluta pienentää näiden lääkkeiden annosta, jotta verensokeripitoisuutesi ei laske liian matalalle (hypoglykemia).
- jos käytät simetidiiniä (mahavaivojen hoitoon käytettävä lääke).
- jos käytät keuhkoputkia avaavia lääkkeitä (beeta-2-agonisteja), joita käytetään astman hoitoon.
- jos käytät kortikosteroideja, jotka ovat esim. astman ja niveltulehduksen hoitoon käytettyjä tulehduslääkkeitä.

Xigduo alkoholin kanssa

Vältä tämän lääkkeen käytön aikana alkoholin käyttöä, alkoholia sisältävät lääkkeet mukaan lukien, sillä alkoholi voi suurentaa maitohapposidoosin riskiä (ks. kohta 4 "Mahdolliset haittavaikutukset").

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Jos tulet raskaaksi, Xigduo-hoito on lopetettava, koska valmisteen käyttöä toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen (raskauden viimeisten kuuden kuukauden) aikana ei suositella. Keskustele lääkärin kanssa, mikä on paras tapa hallita verensokeria raskauden aikana.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä, jos haluat imettää tai imetät. Älä käytä tätä lääkettä imetyksen aikana. Ei tiedetä, erittyykö tämä lääke ihmisen rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Valmisteen käyttö samanaikaisesti muiden verensokeria alentavien lääkkeiden, kuten insuliinin tai sulfonyyliurean, kanssa voi alentaa verensokeria liikaa (hypoglykemia), mikä saattaa aiheuttaa erilaisia oireita, kuten heikotusta, huimausta, lisääntynyttä hikoilua, nopeaa sydämen sykettä, muutoksia näkökyvyssä tai keskittymisvaikeuksia, ja se saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos alat tuntea näitä oireita, älä aja tai käytä työkaluja tai koneita, kun käytät Xigduo-valmistetta.

3. Miten Xigduo-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

- Käyttämäsi tämän lääkkeen annos riippuu voinnistasi ja entuudestaan käyttämästäsi metformiiniannoksista ja/tai erillisten dapagliflotsiini- ja metformiinitablettien annoksista. Lääkäri kertoo sinulle, mitä tämän lääkkeen vahvuutta otat.
- Suositeltu annos on yksi tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Niele tabletti kokonaisena puolikkaan vesilasillisen kanssa.
- Ota tabletti ruuan kanssa vatsavaivojen välttämiseksi.
- Ota tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa; aamulla (aamiaisen yhteydessä) ja illalla (päivällisen yhteydessä).

Lääkäri saattaa määrätä tätä lääkettä yhdessä jonkin muun lääkkeen/muiden lääkkeiden kanssa verensokerisi alentamiseksi. Toinen lääke voi/toiset lääkkeet voivat olla suun kautta otettava lääke tai pistoksena annettava insuliini. Muista ottaa myös tämä toinen/nämä toiset lääkärin määräämä(t) lääke/lääkkeet. Näin saavutat parhaat tulokset terveytesi kannalta.

Ruokavalio ja liikunta

Diabeteksen hallinta vaatii ruokavalion ja liikuntaohjeiden noudattamista myös tämän lääkkeen käytön aikana. Sen vuoksi on tärkeää noudattaa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta saatua ruokavalio- ja liikuntaohjeita. Jos noudatat diabeetikoiden painonhallintaan tarkoitettua ruokavaliota, on erityisen tärkeää jatkaa sitä myös tämän lääkkeen käytön aikana.

Jos otat enemmän Xigduo-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Xigduo-tabletteja kuin sinun pitäisi, sinulle voi kehittyä maitohappoasidoosi. Maitohappoasidoosin oireita voivat olla: voimakas pahoinvointi, oksentelu, mahakipu, lihaskrampit, voimakas väsymys tai hengitysvaikeudet. Jos sinulle ilmenee tällaisia oireita, saatat tarvita välittömästi sairaalahoitoa, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan. Lopeta heti tämän lääkkeen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan (ks. kohta 4). Ota lääkepakkaus mukaasi.

Jos unohdat ottaa Xigduo-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta tätä lääkettä korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Xigduo-valmisteen käytön

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Veresi sokeripitoisuus saattaa nousta ilman tätä lääkettä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta Xigduo-valmisteen käyttö ja ota yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos sinulle ilmenee jokin seuraavista vakavista tai mahdollisesti vakavista haittavaikutuksista:

- **Maitohappoasidoosi.** Metformiini, joka on toinen tämän lääkkeen vaikuttavista aineista, saattaa aiheuttaa ”maitohappoasidoosin” joka on hyvin harvinainen mutta vakava haittavaikutus (voi esiintyä alle 1 henkilöllä kymmenestä tuhannesta). Sen yhteydessä vereen kertyy maitohappoa, ja tila voi johtaa kuolemaan. Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne, joka vaatii sairaalahoitoa. Sitä esiintyy etenkin potilailla, joiden munuaiset eivät toimi kunnolla.

Maitohappoasidoosin merkkejä ovat:

- voimakas pahoinvointi
- oksentelu tai mahakipu
- lihaskrampit
- voimakas väsymys
- hengitysvaikeudet.

Jos sinulle ilmenee tällaisia oireita, saatat tarvita välittömästi sairaalahoitoa, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan. Lopeta heti tämän lääkkeen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaasi.

Lopeta Xigduo-valmisteen käyttö ja ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian, jos sinulla esiintyy jokin seuraavista vakavista tai mahdollisesti vakavista haittavaikutuksista:

- **Kuivuminen: elimistön suuri nestehukka,** melko harvinainen (voi esiintyä alle 1 henkilöllä sadasta).

Nestehukan oireita ovat:

- hyvin kuiva tai tahmea suu, voimakas janon tunne
- voimakas uneliaisuus tai väsymys
- vähäinen virtsamäärä tai ei ollenkaan virtsaa
- nopea sydämensyke.

- **Virtsatieinfektio**, yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä sadasta).

Vaikean virtsatieinfektion oireita ovat:

- kuume ja/tai vilunväristykset
- polttava tunne virtsatessa
- kipu selässä tai kyljessä.

Kerro lääkärille välittömästi, jos huomaat verta virtsassa. Tämä oire on melko harvinainen.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulla esiintyy jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- diabeettinen ketoasidoosi, jota esiintyy harvoin (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)
- Diabeettisen ketoasidoosin merkkejä saattavat olla (katso myös kohta 2 Varoitukset ja varotoimet):

- virtsan tai veren kohonnut ketonipitoisuus
- nopea painonlasku
- pahoinvointi tai oksentelu
- mahakipu
- voimakas jano
- nopeutunut tai syventynyt hengitys
- sekavuus
- epätavallinen uneliaisuus tai väsymys
- makealta tuoksuva hengitys, makea tai metallinen maku suussa tai muutos virtsan tai hien hajussa.

Tämä sairaustila saattaa kehittyä veren glukoosipitoisuudesta riippumatta. Lääkäri saattaa päättää keskeyttää Xigduo-hoitosi tilapäisesti tai pysyvästi.

Ota yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan välittömästi, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- **Alhainen verensokeripitoisuus (hypoglykemia)**, hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä kymmenestä) – esiintyy otettaessa tätä lääkettä yhdessä sulfonyyliurean tai muiden verensokeria alentavien lääkkeiden kanssa, insuliini mukaan lukien

Matalan verensokerin oireita ovat:

- tärinä, hikoilu, voimakas ahdistuneisuuden tunne, nopea sydämensyke
- nälän tunne, päänsärky, näkömuutokset
- mielialan muutos tai sekavuus.

Lääkäri kertoo, miten matalaa verensokeripitoisuutta hoidetaan ja mitä on tehtävä, jos edellä mainittuja oireita esiintyy.

Muut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset (voivat esiintyä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- pahoinvointi, oksentelu
- ripuli tai mahakipu
- ruokahaluttomuus

Yleiset (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä kymmenestä)

- sukuelininfektio (sammias) siittimessä tai emättimessä (oireita voivat olla ärsytys, kutina, epätavallinen eritys tai haju)
- selkäkipu
- virtsamäärän lisääntyminen tai tihentynyt virtsaamistarve
- muutokset veren kolesteroli- tai rasva-arvoissa (todetaan laboratoriotutkimuksissa)
- muutokset veren punasolujen määrässä (todetaan laboratoriotutkimuksissa)

- makuhäiriöt
- huimaus

Melko harvinaiset (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä sadasta)

- jano
- ummetus
- epämukavuus virtsatessa
- virtsaamistarpeeseen herääminen yöllä
- suun kuivuus
- painon lasku
- muutokset laboratoriotutkimuksissa (veren kreatiniini- tai ureapitoisuuksissa)
- heikentynyt munuaisten toiminta

Hyvin harvinaiset (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä kymmenestä tuhannesta)

- veren matalat B12-vitamiiniarvot
- poikkeavat maksa-arvot, maksatulehdus (hepatiitti)
- ihon punoitus (ihottuma), kutina tai kutiava ihottuma (nokkosihottuma)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xigduo-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa tai pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xigduo-valmiste sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat dapagliflotsiini ja metformiinihydrokloridi (metformiini-HCl).
Yksi Xigduo 5 mg/850 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg dapagliflotsiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi Xigduo 5 mg/1 000 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg dapagliflotsiinia ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

- Muut aineet ovat:
 - tabletin ydin: hydroksipropyyliselluloosa (E463), mikrokiteinen selluloosa (E460(i)), magnesiumstearaatti (E470b), natriumtärkkelysglykolaatti.
 - kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi (E1203), makrogoli 3350 (E1520(iii)), talkki (E553b), titaanidioksidi (E171), rautaoksidit (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Xigduo 5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat 9,5 x 20 mm:n kokoisia soikeita ja ruskeita tabletteja. Niiden toisella puolella on merkintä "5/850" ja toisella puolella "1067".
- Xigduo 5 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat 10,5 x 21,5 mm:n kokoisia soikeita ja keltaisia tabletteja. Niiden toisella puolella on merkintä "5/1000" ja toisella puolella "1069".

Xigduo 5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit ja Xigduo 5 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit on pakattu PVC/PCTFE/Alu-läpipainopakkauksiin. Pakkauskoot ovat: 14, 28, 56 tai 60 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa, joissa ei ole repäisyviivoja, 60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia kerta-annosläpipainopakkauksissa, joissa on repäisyviivat, ja monipakkaus, joka sisältää 196 (2 x 98) kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa, joissa ei ole repäisyviivoja.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä maassasi.

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Saksa

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

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

Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>.