

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xigduo 5 mg/850 mg kalvopäällysteinen tabletti
Xigduo 5 mg/1 000 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Xigduo 5 mg/850 mg kalvopäällysteinen tabletti

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

Xigduo 5 mg/1 000 mg kalvopäällysteinen tabletti

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Xigduo sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Xigduo 5 mg/850 mg kalvopäällysteinen 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".

Xigduo 5 mg/1 000 mg kalvopäällysteinen 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 aikuisille potilaille tyypin 2 diabeteksen hoitoon ruokavalion ja liikunnan lisäksi:

- kun hoitotasapaino on riittämätön, vaikka potilas käyttää suurinta siedettyä annosta pelkkää metformiinia
- yhdistettynä muihin diabeteslääkkeisiin, kun metformiinin ja näiden lääkevalmisteiden käytöllä ei saavuteta riittävää hoitotasapainoa
- kun potilasta hoidetaan jo samanaikaisesti dapagliflotsiinilla ja metformiinilla, jotka otetaan erillisinä tabletteina.

Yhdistelmähoitoja, vaikutuksia glukoositasapainoon, sydän- ja verisuonitapahtumia sekä tutkittuja populaatioita koskevat tutkimustulokset on kuvattu kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset, joiden munuaistoiminta on normaali (glomerulusten suodatusnopeus [GFR] \geq 90 ml/min)

Suositusannos on yksi tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa. Yksi tabletti sisältää kiinteän annoksen dapagliflotsiinia ja metformiinia (ks. kohta 2).

Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön pelkällä metformiinihoidolla tai metformiinin ja muiden diabeteslääkkeiden yhdistelmähoidolla

Potilaille, joiden hoitotasapaino on riittämätön pelkällä metformiinihoidolla tai metformiinin ja muiden diabeteslääkkeiden yhdistelmähoidolla, annetaan Xigduo-valmistetta kokonaisannos, joka vastaa 10 mg:aa dapagliflotsiinia vuorokaudessa ja entuudestaan käytössä olevaa metformiinin kokonaisvuorokausiannosta tai sitä lähinnä olevaa terapeuttisesti 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

GFR on arvioitava ennen metformiinia sisältävien lääkevalmisteiden käytön aloittamista ja vähintään kerran vuodessa sen jälkeen. Jos munuaisten vajaatoiminnan etenemisriski on suurentunut tai kyseessä on iäkäs potilas, munuaistoiminta on arvioitava tiheämmin, esim. 3–6 kuukauden välein.

Metformiinin enimmäisvuorokausiannos on hyvä jakaa 2–3 annokseen vuorokaudessa. Ennen kuin harkitaan metformiinihoidon aloittamista potilaille, joiden GFR on < 60 ml/min, on arvioitava tekijät, jotka saattavat suurentaa maitohappoasidoosin riskiä (ks. kohta 4.4).

Mikäli Xigduo-valmisteesta ei ole saatavilla asianmukaista vahvuutta, vaikuttavia aineita on käytettävä erillisinä valmisteina kiinteän yhdistelmävalmisteen sijasta.

Taulukko 1. Annostus potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta

GFR ml/min	Metformiini	Dapagliflotsiini
60–89	Enimmäisvuorokausiannos on 3 000 mg. Annoksen pienentämistä voidaan harkita munuaisten toiminnan heikentymisen mukaan.	Enimmäisvuorokausiannos on 10 mg.
45–59	Enimmäisvuorokausiannos on 2 000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Enimmäisvuorokausiannos on 10 mg.
30–44	Enimmäisvuorokausiannos on 1 000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Enimmäisvuorokausiannos on 10 mg. Dapagliflotsiinin teho glukoosipitoisuuksien pienentämisessä on alentunut.

< 30	Metformiini on vasta-aiheinen.	<p>Enimmäisvuorokausiannos on 10 mg.</p> <p>Vähäisen kokemuksen vuoksi ei ole suositeltavaa aloittaa dapagliflotsiinihoitoa potilaille, joiden GFR on alle 25 ml/min.</p> <p>Dapagliflotsiinin teho glukoosipitoisuuksien pienentämisessä todennäköisesti puuttuu.</p>
------	--------------------------------	--

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät (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).

Pediatriset potilaat

Xigduo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten 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
- akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi)
- diabeettisen kooman esivaihe (prekooma)
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min) (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

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen mutta vakava metabolinen komplikaatio, jota ilmenee useimmiten munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä tai kardiorespiratorisen sairauden tai sepsiksen yhteydessä. Munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä metformiinia kertyy elimistöön, mikä suurentaa maitohappoasidoosin riskiä.

Nestehukan (vaikea ripuli tai oksentelu, kuume tai vähentynyt nesteen saanti) yhteydessä Xigduo-valmisteen käyttö on taudotettava, ja on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuoltohenkilöstöön.

Jos potilas saa metformiinihoitoa, munuaistoimintaa potentiaalisesti heikentävien lääkevalmisteiden (kuten verenpainelääkkeiden, diureettien ja tulehduskipulääkkeiden [NSAID]) käyttö on aloitettava varoen. Muita maitohappoasidoosin riskitekijöitä ovat liiallinen alkoholinkäyttö, maksan vajaatoiminta, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkittynyt paasto ja kaikki tilat, joihin liittyy hypoksiaa, sekä maitohappoasidoosia potentiaalisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Potilaille ja/tai hoitajille on kerrottava maitohappoasidoosin riskistä. Maitohappoasidoosin tyyppioireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, lihaskrampit, voimattomuus ja hypotermia. Tilan edetessä kehittyä kooma. Jos potilaalla epäillään näitä oireita, hänen on lopetettava Xigduo-valmisteen käyttö ja hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat veren matala pH (< 7,35), suurentunut plasman laktaattipitoisuus (> 5 mmol/l), suurentunut anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhde.

Munuaistoiminta

Dapagliflotsiinin teho glukoosipitoisuuksien pienentämisessä riippuu munuaisten toiminnasta. Teho on alentunut potilailla, joiden GFR on alle 45 ml/min, ja todennäköisesti puuttuu potilailta, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 5.1 ja 5.2).

Metformiini erittyy munuaisten kautta, ja kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta suurentaa maitohappoasidoosin riskiä (ks. kohta 4.4). Munuaisten toiminta on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen (ks. kohta 4.2). Metformiini on vasta-aiheinen potilailla, joiden GFR-arvo on < 30 ml/min, ja se on taudotettava, jos potilaalla on jokin munuaistoimintaan vaikuttava tila (ks. kohta 4.3).

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

Käyttö nestehukan ja/tai hypotension riskiryhmään kuuluville potilaille

Vaikutusmekanisminsa vuoksi dapagliflotsiini lisää virtsaneritystä, mikä voi johtaa kliinisissä tutkimuksissa todettuun vähäiseen verenpaineen laskuun (ks. kohta 5.1). Lasku voi olla merkittävämpi potilailla, joilla on korkea veren glukoosipitoisuus.

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

Jos potilaalla on lisäksi muita sairaustiloja, jotka saattavat johtaa nestehukkaan (esim. maha-suolikanavan sairaus), suositellaan nestetasapainon huolellista seuranta (esim. lääkärintarkastus, verenpainemittaukset, laboratoriotutkimukset, mukaan lukien hematokriitti ja elektrolyyttitasapaino). 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 ja kuolemaan johtaneita, on ilmoitettu potilailla, joita on hoidettu natriumin- ja glukosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2:n) estäjillä, dapagliflotsiini mukaan lukien. Useissa tapauksissa sairaustila ilmeni epätyypillisenä sikäli, että veren glukosipitoisuudet 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, epänormaalin voimakasta janoa, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, epätavallista väsymystä tai uneliaisuutta. Jos tällaisia oireita ilmenee, potilas on tutkittava ketoasidoosin varalta välittömästi veren glukosipitoisuudesta 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. Näillä potilailla suositellaan ketonien seurantaa. Ketonipitoisuus kannattaa mitata verestä eikä virtsasta. Dapagliflotsiinihoito voidaan aloittaa uudelleen, kun ketonipitoisuus on normaali ja 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 tyyppin 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.

Xigduo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tyyppin 1 diabetesta sairastavilla potilailla ei ole varmistettu eikä Xigduo-valmistetta pidä käyttää tyyppin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoitoon. Tyyppin 1 diabetesta koskeneissa tutkimuksissa diabeettista ketoasidoosia raportoitiin yleisenä haittavaikutuksena.

Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreeni)

Markkinoille tulon jälkeisistä välilihan nekrotisoivan faskiitin (tämä tunnetaan myös nimellä Fournier'n gangreeni) tapauksista on ilmoitettu nais- ja miespotilailla, jotka käyttävät SGLT2:n estäjiä (ks. kohta 4.8). Tämä on harvinainen, mutta vakava ja mahdollisesti hengenvaarallinen tapahtuma, joka edellyttää kiireellistä leikkausta ja antibioottihoitoa.

Potilaita on kehoitettava kääntymään lääkärin puoleen, jos heillä on kipua, aristusta, punoitusta tai turvotusta genitaal- tai perineaalialueella ja tähän liittyy kuumetta tai huonovointisuutta. Huomatkaa, että nekrotisoivaa faskiittia voi edeltää urogenitaal-infektio tai perineaaliabsessi. Jos Fournier'n gangreenia epäillään, Xigduo-valmisteen käyttö on keskeytettävä ja hoito (mukaan lukien antibioottihoito ja puhdistusleikkaus) on aloitettava.

Virtsatieinfektiot

Glukoosin erittyminen virtsaan saattaa lisätä virtsatieinfektion riskiä. Siksi hoidon väliaikaista keskeyttämistä on harkittava hoidettaessa pyelonefriittiä tai urosepsista.

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Iäkkäillä potilailla voi olla suurempi nestehukan riski, ja heitä hoidetaan todennäköisemmin diureeteilla.

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).

Sydämen vajaatoiminta

Dapagliflotsiinin käytöstä NYHA-luokan IV potilailla on vain vähän kokemusta.

Alaraajojen amputaatiot

Käynnissä olevissa toisella SGLT2:n estäjällä tehdyissä pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa on havaittu alaraaja-amputaatioiden (pääasiassa varvasamputaatioiden) määrän lisääntymistä. Ei tiedetä, onko kyseessä luokkavaikutus. Kuten kaikkien diabetespotilaiden kohdalla, on tärkeää antaa potilaalle ohjeita rutiininomaisesta ennaltaehkäisevästä jalkojenhoidosta.

Virtsan laboratoriotutkimukset

Tämän lääkevalmisteeseen vaikutusmekanismin vuoksi potilaiden virtsan glukoosimääritys on positiivinen.

Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden intravaskulaarinen anto voi johtaa varjoainenefropatiaan, joka johtaa metformiinin kumuloitumiseen ja maitohappoasidoosin riskin suurenemiseen. Xigduo-hoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Leikkaushoito

Xigduo-hoito on tauotettava yleisanestesiassa tai spinaali- tai epiduraalianestesiassa tehtävän leikkauksen yhteydessä. Hoito voidaan aloittaa uudelleen aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksesta tai peroraalisen ravitsemuksen aloittamisesta, mikäli munuaistoiminta on arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi.

Kliinisen tilan muutokset potilailla, joilla on aiemmin hyvässä hoitotasapainossa ollut tyypin 2 diabetes

Tämä lääkevalmiste sisältää metformiinia. Mikäli potilaalle, jonka tyypin 2 diabetes on aiemmin ollut hyvässä hoitotasapainossa tämän lääkevalmisteeseen 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.

Pienentynyt B₁₂-vitamiinin pitoisuus / B₁₂-vitamiinin puutos

Metformiini voi pienentää B₁₂-vitamiinin pitoisuuksia seerumissa. B₁₂-vitamiinin pitoisuuden pienuuden riski suurenee metformiiniannoksen suurentuessa, hoidon pitkittyessä ja/tai jos potilaalla on riskitekijöitä, joiden tiedetään aiheuttavan B₁₂-vitamiinin puutosta. Jos potilaalla epäillään B₁₂-vitamiinin puutosta (esimerkiksi anemian tai neuropatian yhteydessä), B₁₂-vitamiinin pitoisuuksia seerumissa on seurattava. B₁₂-vitamiinin pitoisuuksien säännöllinen seuranta saattaa olla tarpeen, jos potilaalla on B₁₂-vitamiinin puutoksen riskitekijöitä. Metformiinihoitoa on jatkettava niin kauan kuin se on hyvin siedetty eikä sille ole vasta-aiheita, ja B₁₂-vitamiinin puutoksen yhteydessä on tarjottava asianmukaista korjaavaa hoitoa voimassa olevien hoitosuosituksen mukaisesti.

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 lääkevalmisteeseen 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 induksi) annettiin samanaikaisesti dapagliflotsiinin kanssa, dapagliflotsiinin systeemissä altistuksessa (AUC) havaittiin rifampisiinin annon jälkeen 22 %:n pieneneminen, mutta kliinisesti merkittävää vaikutusta glukoosin erittymiseen virtsaan 24 tunnin aikana ei todettu. Annoksen muuttamista ei suositella. Kliinisesti merkityksellistä vaikutusta ei odoteta muiden induksien (esim. karbamatsipiini, fenytoiini, fenobarbitaali) samanaikaisen annon yhteydessä.

Dapagliflotsiinin ja mefenaamihapon (UGT1A9:n estäjä) samanaikaisen annon jälkeen havaittiin 55 %:n suureneminen dapagliflotsiinin systeemissä 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.

Häiriöt 1,5-anhydroglusitolin (1,5-AG) määrittämisessä

Glukoositasapainon seuranta 1,5-AG-määrittämisellä ei suositella, koska SGLT2:n estäjiä käyttäviltä potilailta 1,5-AG-määrittämisellä mitatut arvot eivät luotettavasti kuvaa glukoositasapainoa. Vaihtoehtoisten menetelmien käyttöä glukoositasapainon seurantaan suositellaan.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Metformiini

Samanaikaista käyttöä ei suositella

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

Alkoholi

Metformiinin, tämän lääkevalmisteen vaikuttavan aineen, vuoksi alkoholi-intoksikaatioon liittyy suurentunut maitohappoasidoosin riski etenkin paaston, vajaaravitsemuksen tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohta 4.4). Alkoholin ja alkoholia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöä tulee välttää.

Jodivarjoaineet

Jodivarjoaineiden anto verisuoneen saattaa johtaa varjoaineen aiheuttamaan nefropatiaan, joka saa aikaan metformiinin kertymistä elimistöön ja suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Xigduo-hoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Varotoimia vaativat yhdistelmät

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.

Jotkin lääkevalmisteet voivat huonontaa munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Tällaisia ovat esimerkiksi tulehduskipulääkkeet, myös selektiiviset syklo-oksigenaasi [COX] II:n estäjät, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, etenkin loop-diureetit. Munuaistoiminnan tarkka seuranta on tarpeen, jos tällaisia valmisteita otetaan käyttöön tai käytetään yhdessä metformiinin kanssa.

Insuliini ja insuliinin erityistä lisäävät lääkkeaineet

Insuliini ja insuliinin erityistä lisäävät lääkkeaineet, kuten sulfonyyliureat, aiheuttavat hypoglykemiaa. Siksi insuliiniannosta tai insuliinin erityistä lisäävän lääkkeaineen 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

Xigduo-valmisteen tai dapagliflotsiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja.. 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 lääkkeineella 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) ihmisillä äidinmaitoon. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet dapagliflotsiinin ja/tai sen metaboliittien erittyvän maitoon sekä farmakologisesti välittyviä vaikutuksia imeväisiin (ks. kohta 5.3). Metformiini erittyy ihmisillä pieninä määrinä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Tätä lääkevalmistettä ei pidä käyttää imetyksen 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 koneidenkäyttökykyyn

Xigduo-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. 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 klinisiä 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 13 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

Tyypin 2 diabetesta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa yli 15 000:ta potilasta on hoidettu dapagliflotsiinilla.

Ensisijainen turvallisuutta ja siedettävyyttä koskeva arviointi tehtiin ennalta määritellyssä kolmentoista lyhyen (enintään 24 viikkoa kestäneen) lumelääkekontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä. Tutkimuksissa 2 360 tutkittavaa sai 10 mg dapagliflotsiinia ja 2 295 tutkittavaa sai lumelääkettä.

Dapagliflotsiinilla tehdyssä sydän- ja verisuonitiluksia koskevassa tutkimuksessa (DECLARE, ks. kohta 5.1) 8 574 potilasta sai dapagliflotsiinia 10 mg:n annoksella ja 8 569 potilasta sai lumelääkettä. Altistuksen keston mediaani oli 48 kuukautta. Tutkimuksessa dapagliflotsiinialtistus oli yhteensä 30 623 potilasvuotta.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat genitaali-infektiot.

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 ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2. 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 ^{**}		Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreeni) ^{b,j}
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>	Hypoglykemia (kun käytettiin yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa) ^b	Pienentynyt B ₁₂ -vitamiinin pitoisuus / B ₁₂ -vitamiinin puutos ^{j,§}	Nestehukka ^{b,c} Jano ^{**}	Diabeettinen ketoasidoosi ^{b,j,k}	Maitohappoasidoosi
<i>Hermosto</i>		Makuhäiriö [§] Huimaus			
<i>Ruoansulatus-elimistö</i>	Maha-suolikanava-		Ummetus ^{**} Suun kuivuus ^{**}		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
	oireet ^{h,§}				
<i>Maksa ja sappi</i>					Maksan toimintahäiriöt [§] Hepatiitti [§]
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>		Ihottuma ^l			Nokkos-ihottuma [§] Punoitus [§] Kutina [§]
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Selkäkipu [*]			
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>		Dysuria Polyuria ^{*,f}	Nokturia ^{**}		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Vulvovaginaalinen kutina ^{**} Sukupuolielinten kutina ^{**}		
<i>Tutkimukset</i>		Hematokriittiarvon kohoaminen ^g Pienentynyt kreatiniinin munuaispuhdistuma hoidon alussa ^b Dyslipidemia ⁱ	Veren kreatiniinipitoisuuden kohoaminen hoidon alussa ^{**,b} Veren ureapitoisuuden kohoaminen ^{**} Painon lasku ^{**}		

^aTaulukossa näkyvät haittavaikutukset viikolle 24 saakka (lyhytkestoinen) glukoositasapainon palauttamisesta (glycaemic rescue) riippumatta, lukuun ottamatta §:lla merkittyjä haittavaikutuksia (ks. jäljempänä).

^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.

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

ⁱKeskimääräiset 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 %).

^jKs. kohta 4.4.

^kRaportoitiin tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla tehdyssä sydän- ja verisuonitulkoksia koskevassa tutkimuksessa (DECLARE). Esiintymistiheys perustuu vuosittaiseen määrään.

¹Haittavaikutus havaittiin myyntiintulon jälkeisessä haittaseurannassa. Ihottuma sisältää seuraavat suositellut termit, jotka on lueteltu kliinisisissä tutkimuksissa todetun esiintymistiheyden mukaisessa järjestyksessä: ihottuma, yleistynyt ihottuma, kutiava ihottuma, täpläinen ihottuma, täpläinen ja näppyläinen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, vesirakkulainen ihottuma ja punoittava ihottuma. Aktiivi- ja lumekontrolloiduissa kliinisisissä tutkimuksissa (dapagliflotsiini n = 5 936, verrokkiryhmät n = 3 403) ihottuman esiintymistiheys oli samanlainen dapagliflotsiini- (1,4 %) ja verrokkiryhmissä (1,4 %).

*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.

[§]Metformiinin haittavaikutusten esiintymislukittelu perustuu Euroopan unionissa hyväksytyyn metformiinin valmisteyhteenvedoon.

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. Samanlaisia havaintoja tehtiin, kun dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää annettiin potilaille, jotka eivät aiemmin olleet saaneet lääkettä.

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

Vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaali-infektiot

13 tutkimuksen yhdistetyssä turvallisuusanalyysissä vulvovaginiittia, balaniittia ja niihin liittyviä genitaali-infektioita raportoitiin 5,5 %:lla dapagliflotsiinin 10 mg:n annosta saaneista tutkimushenkilöistä ja 0,6 %:lla lumelääkettä saaneista tutkimushenkilöistä. 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 infektiota sairastaneilla infektiota uusiutuminen oli todennäköisempää.

DECLARE-tutkimuksessa vakavia genitaali-infektioita tapahtumia ilmeni pienellä määrällä potilaita, ja niitä ilmeni tasaisesti sekä dapagliflotsiini- että lumelääkeryhmässä: 2 potilaalla kummassakin.

Dapagliflotsiinin käytön yhteydessä on raportoitu esiintyvän fimosia / hankinnaista fimosia samanaikaisesti sukupuolielinten infektioiden kanssa, ja joissakin tapauksissa tarvittiin ympärileikkaus.

Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreeni)

Fournier'n gangreenin tapauksia on ilmoitettu markkinoille tulon jälkeen potilaille, jotka käyttävät SGLT2:n estäjiä, dapagliflotsiini mukaan lukien (ks. kohta 4.4).

DECLARE-tutkimuksessa, johon osallistui 17 160 potilasta, joilla oli tyyppin 2 diabetes, ja jossa altistuksen keston mediaani oli 48 kuukautta, raportoitiin yhteensä kuusi Fournier'n gangreenin tapaus, yksi dapagliflotsiiniryhmässä ja viisi lumelääkeryhmässä.

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.

DECLARE-tutkimuksessa merkittävien hypoglykemia tapahtumien riskin ei havaittu suurentuneen dapagliflotsiinihoitoa saaneilla lumelääkettä saaneisiin verrattuna. Merkittäviä hypoglykemia tapahtumia ilmoitettiin 58:lla dapagliflotsiinia saaneella potilaalla (0,7 %) ja 83:lla lumelääkettä saaneella potilaalla (1,0 %).

Nestehukka

13 tutkimuksen yhdistetyssä turvallisuusanalyysissä nestehukkaan viittaavia 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).

DECLARE-tutkimuksessa potilaita, joilla todettiin nestehukkaan viittaavia tapahtumia, oli saman verran eri hoitoryhmissä: 213 (2,5 %) dapagliflotsiiniryhmässä ja 207 (2,4 %) lumelääkeryhmässä. Vakavia haittatapahtumia raportoitiin 81:llä dapagliflotsiiniryhmän potilaista (0,9 %:lla) ja 70:llä lumelääkeryhmän potilaista (0,8 %:lla). Tapahtumia oli yleisesti saman verran eri hoitoryhmissä ikään, diureettien käyttöön, verenpaineeseen ja ACE:n estäjien tai ATR:n salpaajien käyttöön perustuvissa alaryhmissä. Potilailla, joiden eGFR oli lähtötilanteessa < 60 ml/min/1,73 m², todettiin 19 nestehukkaan viittaavaa vakavaa haittatapahtumaa dapagliflotsiiniryhmässä ja 13 tapahtumaa lumelääkeryhmässä.

Diabeettinen ketoasidoosi

DECLARE-tutkimuksessa, jossa altistuksen keston mediaani oli 48 kuukautta, diabeettista ketoasidoosia raportoitiin 27 potilaalla 10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä ja 12 potilaalla lumelääkeryhmässä. Tapahtumat jakautuivat tasaisesti koko tutkimusjaksolle. 27:stä dapagliflotsiiniryhmän potilaasta, joilla esiintyi diabeettista ketoasidoosia, 22:ta hoidettiin tapahtumahetkellä samanaikaisesti insuliinilla. Diabeettisen ketoasidoosin taustalla olevat syyt olivat tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden populaatiossa odotusten mukaisia (ks. kohta 4.4.).

Virtsatieinfektiot

13 tutkimuksen yhdistetyssä turvallisuusanalyysissä 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.

DECLARE-tutkimuksessa vakavia virtsatieinfektioita ilmoitettiin harvemmin 10 mg dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä, 79 (0,9 %) verrattuna lumelääkeryhmään 109 (1,3 %).

Suurentuneet kreatiniiniarvot

Suurentuneisiin kreatiniiniarvoihin liittyvät haittavaikutukset koottiin ryhmäksi (esim. pienentynyt kreatiniinin munuaispuhdistuma, munuaisten vajaatoiminta, kohonnut 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 ≥ 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 ≥ 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 ≤ 44 mikromoolia/l ($\leq 0,5$ mg/dl) lähtötilanteesta. Kreatiniiniarvojen suureneminen oli yleensä tilapäistä jatkuvan hoidon aikana tai palautuvaa hoidon lopettamisen jälkeen.

DECLARE-tutkimuksessa, johon osallistui myös iäkkäitä potilaita ja potilaita, joilla oli munuaisten vajaatoiminta (eGFR alle 60 ml/min/1,73 m²), eGFR pieneni ajan myötä molemmissa hoitoryhmissä. 1 vuoden kohdalla keskimääräinen eGFR oli dapagliflotsiiniryhmässä hieman pienempi ja 4 vuoden kohdalla hieman suurempi verrattuna lumelääkeryhmään.

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 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 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 SGLT2:n estäjä, ja metformiinihydrokloridi, joka kuuluu biguanidien lääkeryhmään.

Dapagliflotsiini

Dapagliflotsiini on erittäin voimakas (K_i : 0,55 nM), selektiivinen ja reversiibeli SGLT2 estäjä.

Dapagliflotsiinin aikaansaama SGLT2:n esto vähentää glukoosin takaisinimeytymistä glomerulussuodoksesta proksimaalisessa munuaistiehyessä, ja samalla natriumin takaisinimeytyminen vähenee, mikä johtaa glukoosin erittymiseen virtsaan ja osmoottiseen diureesiin. Näin dapagliflotsiini lisää natriumin siirtymistä distaaliseen munuaistiehyeen, mikä lisää tubuloglomerulaarista palautetta ja pienentää intraglomerulaarista painetta. Tämä yhdistettynä osmoottiseen diureesiin johtaa tilavuusliikuorituksen vähenemiseen, verenpaineen laskuun ja sydämen esikuormituksen ja jälkikuormituksen vähenemiseen, millä voi olla suotuisia vaikutuksia sydämen uudelleen muotoutumiseen ja mikä voi ylläpitää munuaistoimintaa. Muihin vaikutuksiin kuuluvat hematokriittiarvon kohoaminen ja painon lasku. Dapagliflotsiinin hyödyt sydämelle ja munuaisille eivät riipu pelkästään dapagliflotsiinin veren glukoosipitoisuuksia pienentävästä vaikutuksesta.

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. Henkilöillä, joilla veren glukoosipitoisuus on normaali, dapagliflotsiinin taipumus aiheuttaa hypoglykemiaa on siis pieni. Dapagliflotsiini ei heikennä normaalia hypoglykemiaa aiheuttamaa endogeenista glukoosin tuotantoa. Dapagliflotsiini toimii insuliinin erityksestä ja toiminnasta riippumatta. Beetasolujen toiminnan on havaittu parantuneen homeostaasimäärityksessä (HOMA beta-cell) dapagliflotsiinin kliinisissä tutkimuksissa.

SGLT2 ilmentyy selektiivisesti munuaisissa. 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). Jatkovaa 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 erityis virtsaan 24 tunnin aikana olivat samanlaiset molemmille lääkeannoksille.

Metformiini

Metformiinilla on suotuista 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

Sekä glukoositasapainon parantaminen että sydämeen ja verisuoniin liittyvän sairastuvuuden ja kuolleisuuden vähentäminen ovat olennainen osa tyypin 2 diabeteksen hoitoa.

Dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää on arvioitu tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla, joiden hoitotasapaino on riittämätön pelkällä ruokavaliolla ja liikunnalla, ja 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 HbA_{1c}-arvoja ja paastoglukoosiarvoja verrokkiin nähden. 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 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.

DECLARE-tutkimuksessa dapagliflotsiini vakiohoidon lisälääkkeenä vähensi sydän-, verisuoni- ja munuaistapahtumia tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Glukoositasapaino

Hoito lisälääkeyhdistelmillä

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 3). 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 3. 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 4, 5 ja 6). Kaksi kertaa vuorokaudessa annettu 5 mg:n dapagliflotsiiniannos pienensi tilastollisesti merkitsevästi HbA1c-arvoja viikolla 16 verrattuna lumelääkettä saaneisiin tutkittaviin ($p < 0,0001$, taulukko 4).

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

	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 QD
N ^c	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 Ero	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
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 lyhytkestaisen kaksoissokkoutetun hoitajakson 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 5. 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 lääkemuodot) \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 pitkittäistä toistomittausten analyysia.

^cPienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon.

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

Taulukko 6. 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 hoitajakson 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.

Yhdistelmähoito metformiinin kanssa, kun potilaat eivät ole aiemmin saaneet lääkehoitoa

Kahteen aktiivikontrolloituun 24 viikkoa kestäneeseen tutkimukseen osallistui 1 236 potilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet lääkehoitoa ja joilla oli tyyppin 2 diabetes, jonka hoitotasapaino ei ollut riittävä (HbA1c ≥ 7,5 % ja ≤ 12 %). Tutkimuksissa arvioitiin yhdessä metformiinin kanssa annetun

dapagliflotsiinin (5 mg tai 10 mg) tehoa ja turvallisuutta potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet lääkettä, verrattuna hoitoon yksittäisillä aineilla.

Hoito dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksen ja metformiinin (enintään 2 000 mg vuorokaudessa) yhdistelmällä paransi HbA_{1c}-arvoja selvästi verrattuna yksittäisiin aineisiin (taulukko 7) ja pienensi plasman paastoglukoosiarvoja (enemmän kuin yksittäiset aineet) ja painoa (enemmän kuin metformiini).

Taulukko 7. Tulokset viikolla 24 (LOCF^a) aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet lääkettä

Parametri	Dapagliflotsiini 10 mg + metformiini	Dapagliflotsiini 10 mg	Metformiini
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA_{1c} (%)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	9,10	9,03	9,03
Muutos lähtötilanteesta ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Ero dapagliflotsiiniin verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-0,53* (-0,74, -0,32)		
Ero metformiiniin verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-0,54* (-0,75, -0,33)	-0,01 (-0,22, 0,20)	

^aLOCF: viimeisestä havainnosta (ennen glukoositaso korjaamista (glycaemic rescue) sitä edellyttäneillä potilailla) laskettu arvio.

^bKaikki satunnaistetut potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkevalmistetta lyhytkestoisesta kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana.

^cPienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon.

*p-arvo < 0,0001.

Yhdistelmähoito depotmuotoisen eksenatidin kanssa

28 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa dapagliflotsiinin ja depotmuotoisen eksenatidin (GLP-1-reseptoriagonisti) yhdistelmää verrattiin pelkkään dapagliflotsiiniin ja pelkkään depotmuotoiseen eksenatidiin pelkästään metformiinia saaneilla tutkimushenkilöillä, joiden glukoositasapaino oli riittämätön (HbA_{1c} ≥ 8 % ja ≤ 12 %). HbA_{1c}-arvo pieneni kaikissa hoitoryhmissä lähtötilanteeseen verrattuna. Yhdistelmähoito dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella ja depotmuotoisella eksenatidilla pienensi HbA_{1c}-arvoa lähtötilanteesta enemmän kuin pelkkä dapagliflotsiini tai pelkkä depotmuotoinen eksenatidi (taulukko 8).

Taulukko 8. Tulokset 28 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa verrattiin dapagliflotsiinia ja depotmuotoista eksenatidia pelkkään dapagliflotsiiniin ja pelkkään depotmuotoiseen eksenatidiin yhdistelmänä metformiinin kanssa (intent to treat -potilaat)

Parametri	Dapagliflotsiini 10 mg kerran vuorokaudessa + depotmuotoinen eksenatidi 2 mg kerran viikossa	Dapagliflotsiini 10 mg kerran vuorokaudessa + lumelääke kerran viikossa	Depotmuotoinen eksenatidi 2 mg kerran viikossa + lumelääke kerran vuorokaudessa
N	228	230	227
HbA_{1c} (%)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	9,29	9,25	9,26
Muutos lähtötilanteesta ^a			
Keskimmäinen ero muutoksessa lähtötilanteesta yhdistelmän ja yksittäisen vaikuttavan aineen välillä (95 %:n luottamusväli)	-1,98	-1,39	-1,60
		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
Tutkimushenkilöt (%), jotka saavuttivat alle 7 %:n HbA_{1c}-arvon	44,7	19,1	26,9
Paino (kg)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	92,13	90,87	89,12
Muutos lähtötilanteesta ^a			
Keskimmäinen ero muutoksessa lähtötilanteesta yhdistelmän ja yksittäisen vaikuttavan aineen välillä (95 %:n luottamusväli)	-3,55	-2,22	-1,56
		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

N = potilaiden määrä

^aKorjatut pienimmän neliösumman keskiarvot ja tutkimusryhmien ero(t) lähtötilanteessa todetuista arvoista tapahtuneen muutoksen suhteen viikolla 28 mallinnettiin käyttämällä toistettujen mittausten sekamalla. Malli sisälsi kiinteinä tekijöinä hoidon, alueen, lähtötilanteen HbA_{1c}-osituksen (< 9,0 % tai ≥ 9,0 %), viikon sekä hoitoon liittyvät yhteisvaikutukset viikoittain. Kovariaattina oli lähtötilanteessa mitattu arvo.

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

Kaikki p-arvot ovat kerrannaisuuden suhteen korjattuja p-arvoja.

Analysit eivät sisällä mittauksia, jotka on tehty hätälääkityksen käytön jälkeen tai tutkimuslääkkeen käytön ennenaikaisen lopettamisen jälkeen.

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.

Yhdistelmähoito dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella ja depotmuotoisella eksenatidilla oli pienentänyt huomattavasti enemmän plasman paastoglukoosiarvoa viikolla 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), verrattuna pelkkään dapagliflotsiiniin: -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl), p < 0,001, tai pelkkään eksenatidiin: -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl), p < 0,001.

Tutkimuksessa, joka tehtiin nimenomaan diabetespotilailla, joiden eGFR oli $\geq 45 - < 60$ ml/min/1,73 m², dapagliflotsiinihoito oli pienentänyt paastoglukoosiarvoa viikolla 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl), verrattuna lumelääkkeeseen: -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) (p = 0,001).

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.

Yhdistelmähoito dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella ja depotmuotoisella eksenatidilla oli pienentänyt kaksi tuntia aterian jälkeen mitattua glukoosipitoisuutta viikolla 28 huomattavasti enemmän kuin kumpikaan lääkeaine yksinään.

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 4, 5 ja 6). 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 3), ja tämä vaikutus oli säilynyt viikolla 104 (-5,06 kg) ja viikolla 208 (-4,38 kg).

Dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksen ja depotmuotoisen eksenatidin yhdistelmän käyttö laski painoa huomattavasti enemmän kuin kumpikaan lääkeaine yksinään (taulukko 8).

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 182 diabetesta sairastavaa potilasta, kehon koostumusta tutkittiin kaksiennergiaisella 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.

Yhdistelmähoito dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksella ja depotmuotoisella eksenatidilla oli laskenut systolista verenpainetta huomattavasti enemmän viikolla 28 (-4,3 mmHg) kuin pelkkä dapagliflotsiini (-1,8 mmHg, p < 0,05) tai pelkkä depotmuotoinen eksenatidi (-1,2 mmHg, p < 0,01).

Kahdessa 12 viikon pituisessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1 062 potilasta, joiden tyyppin 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 HbA_{1c}-arvoja ja pienentänyt lumelääkkeen suhteen korjattua systolista verenpainetta toisessa tutkimuksessa keskimäärin 3,1 mmHg ja toisessa tutkimuksessa 4,3 mmHg.

Tutkimuksessa, joka tehtiin nimenomaan diabetespotilailla, joiden eGFR oli $\geq 45 - < 60$ ml/min/1,73 m², dapagliflotsiinihoito oli pienentänyt potilaan istuessa mitattua systolista verenpainetta viikolla 24: -4,8 mmHg, verrattuna lumelääkkeeseen: -1,7 mmHg (p < 0,05).

Potilaat, joiden HbA_{1c}-arvo lähtötilanteessa oli ≥ 9 %

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

Glukoositasapaino potilailla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta CKD-luokka 3A (eGFR $\geq 45 - < 60$ ml/min/1,73 m²)

Dapagliflotsiinin tehoa arvioitiin tutkimuksessa, joka tehtiin nimenomaan diabetespotilailla, joiden eGFR oli $\geq 45 - 60$ ml/min/1,73 m² ja joiden glukoositasapaino oli tavanomaisella hoidolla riittämätön. Dapagliflotsiinihoito pienensi HbA_{1c}-arvoja ja painoa lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 9).

Taulukko 9. Tulokset viikolla 24 lumevertailututkimuksessa, jossa tutkittiin dapagliflotsiinia diabetespotilailla, joiden eGFR oli $\geq 45 - 60$ ml/min/1,73 m²

	Dapagliflotsiini ^a 10 mg	Lumelääke ^a
N^b	159	161
HbA_{1c} (%)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,35	8,03
Muutos lähtötilanteesta ^b	-0,37	-0,03
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ^b (95 %:n luottamusväli)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Paino (kg)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	92,51	88,30
Prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta ^c	-3,42	-2,02
Prosentuaalisen muutoksen ero lumelääkkeeseen verrattuna ^c (95 %:n luottamusväli)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metformiini tai metformiinihydrokloridi olivat osa tavanomaista hoitoa 69,4 %:lla dapagliflotsiiniryhmän potilaista ja 64,0 %:lla lumeryhmän potilaista.

^b Pienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon.

^c Johdettu pienimmän neliösumman keskiarvosta suhteutettuna lähtötilanteen arvoon.

* p < 0,001.

Sydän-, verisuoni- ja munuaistulokset

Dapagliflotsiinin vaikutusta sydän- ja verisuonitapahtumiin arvioinut tutkimus (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events, DECLARE) oli kansainvälinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu kliininen monikeskustutkimus, jossa verrattiin käytössä olevaan taustahoitoon lisätyn dapagliflotsiinin ja lumelääkkeen vaikutusta sydän- ja verisuonituloksiin. Kaikilla potilailla oli tyypin 2 diabetes ja joko vähintään kaksi muuta sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijää (ikä ≥ 55 vuotta miehillä tai ≥ 60 vuotta naisilla ja vähintään yksi seuraavista: dyslipidemia, kohonnut verenpaine tai tupakointi) tai todettu sydän- ja verisuonisairaus.

17 160 satunnaistetusta potilaasta 6 974:llä (40,6 %:lla) oli todettu sydän- ja verisuonisairaus ja 10 186:lla (59,4 %:lla) ei ollut todettua sydän- ja verisuonisairautta. 8 582 potilasta satunnaistettiin saamaan 10 mg dapagliflotsiinia ja 8 578 saamaan lumelääkettä, ja seurannan keston mediaani oli 4,2 vuotta.

Tutkimuspopulaation keski-ikä oli 63,9 vuotta, ja 37,4 % potilaista oli naisia. Yhteensä 22,4 %:lla oli ollut diabetes ≤ 5 vuotta, ja diabeteksen keskimääräinen kesto oli 11,9 vuotta. Keskimääräinen HbA1c oli 8,3 % ja keskimääräinen painoindeksi oli 32,1 kg/m².

Lähtötilanteessa 10,0 %:lla potilaista oli aiemmin todettu sydämen vajaatoiminta. Keskimääräinen eGFR oli 85,2 ml/min/1,73 m², potilaista 7,4 %:lla eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m², ja potilaista 30,3 %:lla oli mikroalbuminuria (virtsan albumiinin ja kreatiniinin suhde [U-AlbKrea] $\geq 30 - \leq 300$ mg/g) tai makroalbuminuria (virtsan albumiinin ja kreatiniinin suhde [U-AlbKrea] > 300 mg/g).

Suurin osa potilaista (98 %) käytti lähtötilanteessa vähintään yhtä diabeteslääkettä, kuten metformiinia (82 %), insuliinia (41 %) tai sulfonyyliureaa (43 %).

Ensisijaiset päätetapahtumat olivat aika sydän- ja verisuonikuoleman, sydäninfarktin ja iskeemisen aivohalvauksen muodostaman yhdistelmäpätetapahtuman (merkittävät sydänperäiset haittatapahtumat, MACE) ensimmäiseen tapahtumaan ja aika sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoitojakson ja sydän- ja verisuonikuoleman muodostaman yhdistelmäpätetapahtuman ensimmäiseen tapahtumaan. Toissijaiset päätetapahtumat olivat munuasiin liittyvä yhdistelmäpätetapahtuma ja kaikista syistä johtuva kuolleisuus.

Merkittävät sydänperäiset haittatapahtumat

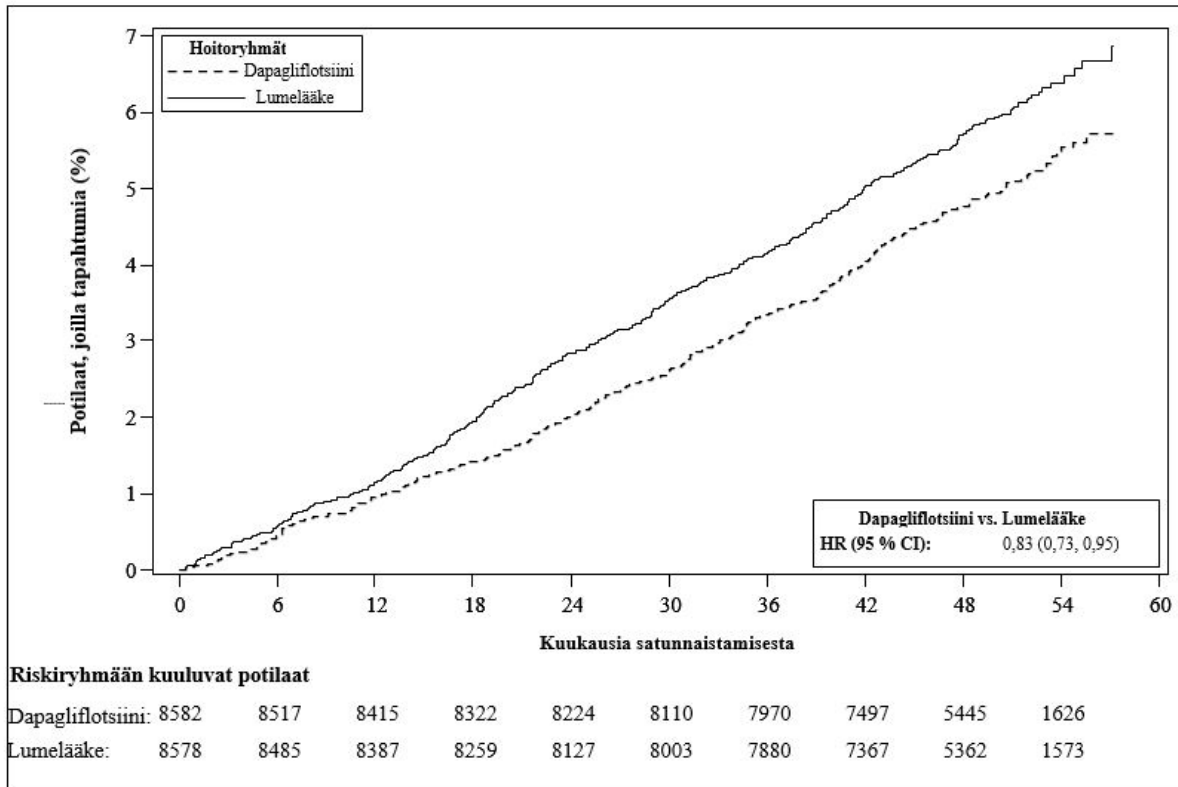
10 mg:n dapagliflotsiiniannos osoitettiin vähintään samanveroiseksi kuin lumelääke sydän- ja verisuonikuoleman, sydäninfarktin ja iskeemisen aivohalvauksen muodostaman yhdistelmäpätetapahtuman suhteen (yksitahoinen $p < 0,001$).

Sydämen vajaatoiminta tai sydän- ja verisuonikuolema

10 mg:n dapagliflotsiiniannoksen osoitettiin ehkäisevän sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoitojakson ja sydän- ja verisuonikuoleman yhdistelmää paremmin kuin lumelääke (kuva 1). Ero hoitovaikutuksessa liittyi sydämen vajaatoiminnasta johtuviin sairaalahoitojaksoihin, eikä sydän- ja verisuonikuolemissa ollut eroa (kuva 2).

Dapagliflotsiinihoidon hyöty lumelääkkeeseen verrattuna havaittiin riippumatta siitä, oliko potilailla todettu sydän- ja verisuonisairaus, ja oliko potilailla lähtötilanteessa sydämen vajaatoiminta. Hyöty oli johdonmukainen kaikissa keskeisissä alaryhmissä, mukaan lukien ikä, sukupuoli, munuaisten toiminta (eGFR) ja maantieteellinen alue.

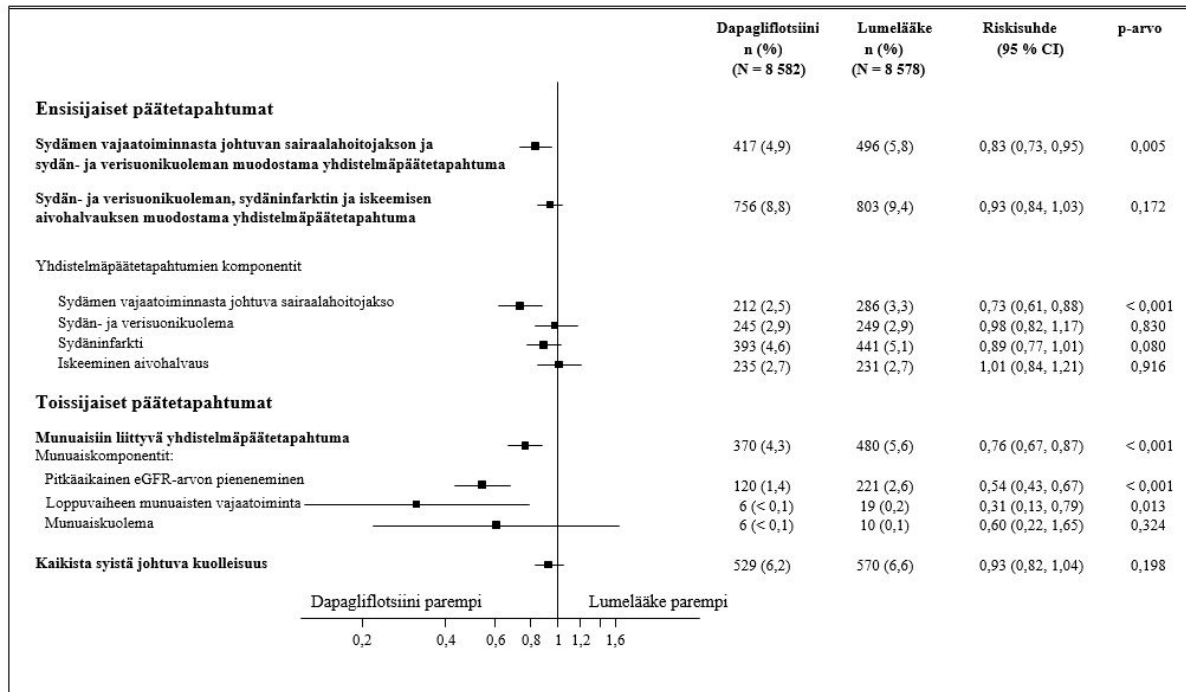
Kuva 1: Aika ensimmäiseen sydämen vajaatoiminnasta johtuvaan sairaalahoitojaksoon tai sydän- ja verisuonikuolemaan



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä on riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä jakson alussa.
 HR = riskisuhde CI = luottamusväli

Ensisijaisia ja toissijaisia päätemuuttujia koskevat tulokset on esitetty kuvassa 2. Dapagliflotsiinin paremmuutta lumelääkkeeseen nähden ei osoitettu MACE:n suhteen ($p = 0,172$). Munuaisia koskevaa yhdistelmäpäätetapahtumaa ja kaikista syistä johtuvaa kuolleisuutta ei näin ollen testattu osana tulokset vahvistavaa testaustoimenpidettä.

Kuva 2: Hoitovaikutukset ensisijaisten yhdistelmäpäätetapahtumien ja niiden komponenttien sekä toissijaisten päätetapahtumien ja niiden komponenttien suhteen



Munuaisiin liittyvän yhdistelmäpäätetapahtuman määritelmä: pitkäaikainen vahvistettu eGFR-arvon ≥ 40 %:n pieneneminen arvoon eGFR < 60 ml/min/1,73 m² ja/tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (≥ 90 päivää dialyysihoitoa tai munuaisensiirto, pitkäaikainen vahvistettu eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) ja/tai munuais- tai sydän- ja verisuonikuolema. p-arvot ovat kaksitahoisia. Toissijaisten päätetapahtumien ja yksittäisten komponenttien osalta p-arvot ovat nimellisiä. Aika ensimmäiseen tapahtumaan analysoitiin käyttämällä Coxin suhteellisten riskiteheyksien mallia. Yksittäisten komponenttien ensimmäisten tapahtumien lukumäärät ovat kunkin komponentin ensimmäisten tapahtumien todelliset lukumäärät, eikä niiden yhteenlaskettu summa vastaa yhdistelmäpäätetapahtuman tapahtumien lukumäärää. CI = luottamusväli.

Nefropatia

Dapagliflotsiini vähensi vahvistetun pitkäaikaisen eGFR-arvon pienenemisen, loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnan ja munuais- tai sydän- ja verisuonikuoleman muodostaman yhdistelmäpäätetapahtuman tapahtumien ilmaantuvuutta. Ryhmien välinen ero liittyi munuaiskomponenttien (pitkäaikaisen eGFR-arvon pienenemisen, loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnan ja munuaiskuoleman) tapahtumien vähenemiseen (kuva 2).

Dapagliflotsiinin ja lumelääkkeen välinen riskisuhde nefropatian (pitkäaikainen eGFR:n pieneneminen, loppuvaiheen munuaissairaus ja munuaiskuolema) ilmenemiseen kuluneen ajan suhteen oli 0,53 (95 %:n luottamusväli 0,43, 0,66).

Lisäksi dapagliflotsiini pienensi pitkäkestoisen albuminurian ilmaantuvuutta (riskisuhde 0,79 [95 %:n luottamusväli 0,72, 0,87]) ja johti makroalbuminurian suurempaan regressioon (riskisuhde 1,82 [95 %:n luottamusväli 1,51, 2,20]) verrattuna lumelääkkeeseen.

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 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 metformiiniiryhmässä merkitsevästi pienempi (13,5 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta) kuin pelkkää ruokavalihoitoa 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 tyyppin 2 diabeteksen hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen 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.

Pediatriset 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 hyötöosuus 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 litraa.

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 [^{14}C]-dapagliflotsiiniannoksesta 96 % voitiin jäljittää: 75 % virtsasta ja 21 % ulosteista. Noin 15 % annoksesta erittyi ulosteeseen metaboloitumattomana lääkkeenä.

Lineaarisuus

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

Erytysryhmät

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 dapagliflotsiini-altistuma 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 dapagliflotsiini-altistukseen 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 merkittävinä. 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 (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

Dapagliflotsiinialtistuksen 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.

Pediatriset potilaat

Tyyppin 2 diabetesta sairastavilla 10–17-vuotiailla lapsilla farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka (glukosuria) olivat samankaltaiset kuin tyyppin 2 diabetesta sairastavilla aikuisilla on todettu.

Metformiini

Imeytyminen

Kun metformiini otetaan suun kautta, t_{\max} -aika on 2,5 tuntia. 500 mg:n tai 850 mg:n metformiinitablettien absoluuttinen hyötöosuus 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.

Erityisryhmät

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, genotoksisuutta, 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 systeminen 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, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Hydroksipropyyliselluloosa (E463)

Mikrokiteinen selluloosa (E460(i))

Magnesiumstearaatti (E470b)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Kalvopäällyste

Xigduo 5 mg/850 mg kalvopäällysteinen tabletti

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Makrogoli 3350 (E1521)

Talkki (E553b)

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Xigduo 5 mg/1 000 mg kalvopäällysteinen tabletti

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Makrogoli 3350 (E1521)

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 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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Xigduo 5 mg/850 mg kalvopäällysteinen tabletti

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)

Xigduo 5 mg/1 000 mg kalvopäällysteinen tabletti

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1 000 mg 14 tablettia
EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1 000 mg 28 tablettia
EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1 000 mg 56 tablettia
EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1 000 mg 60 tablettia
EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1 000 mg 60 x 1 tablettia (annosyksikkö)
EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1 000 mg 196 (2 x 98) tablettia (monipakkaus)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. tammikuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. syyskuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <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 AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää 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 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)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

xigduo 5 mg/850 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) tablettia (monipakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

xigduo 5 mg/850 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) tablettia (monipakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

xigduo 5 mg/850 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

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. 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/1/13/900/007 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)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

xigduo 5 mg/1000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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. 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 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) tablettia (monipakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

xigduo 5 mg/1000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

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 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) tablettia (monipakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

xigduo 5 mg/1000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**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

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän 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 pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. 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. Molemmat ovat suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä.

Xigduo-valmistetta lääketta 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. Se voi auttaa myös ehkäisemään sydänsairautta.
- Metformiini vaikuttaa pääasiassa estämä glukoosin tuotantoa maksassa.

Diabeteksen hoitoon:

- Tätä lääketta käytetään yhdessä ruokavalion ja liikunnan kanssa.
- Tätä lääketta käytetään, jos diabetesta ei saada riittävästi hallintaan muilla diabeteslääkkeillä.
- Lääkäri saattaa pyytää sinua käyttämään tätä lääketta yksinään tai yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa. Nämä muut lääkkeet voivat olla suun kautta otettavia lääkkeitä ja/tai pistoksena annettavaa lääketta, kuten insuliinia tai GLP-1-reseptoriagonistia (auttavat elimistöäsi lisäämään insuliinin tuotantoa, kun sinulla on korkea verensokeri).
- Jos käytät jo sekä dapagliflotsiinia että metformiinia erillisinä tabletteina, lääkäri saattaa pyytää sinua vaihtamaan niiden käytön tähän lääkkeeseen. Jos otat Xigduo-valmistetta, 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 huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes ja esimerkiksi vaikeaa hyperglykemiaa (korkeita verensokeriarvoja), pahoinvointia, oksentelua, ripulia, nopeaa laihtumista, maitohappoasidoosi (ks. ”Maitohappoasidoosin riski” jäljempänä) tai ketoasidoosi. Ketoasidoosi on tila, jossa vereen kertyy ketoaineita. Se voi johtaa diabeettiseen prekoomaan. Oireita ovat mahakipu, nopea ja syvä hengitys, uneliaisuus tai hengityksen poikkeava, hedelmäinen haju
- jos sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta
- 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

Maitohappoasidoosin riski

Xigduo voi aiheuttaa hyvin harvinaisena, mutta hyvin vakavana haittavaikutuksena maitohappoasidoosia etenkin, jos munuaiset eivät toimi kunnolla. Maitohappoasidoosin riskiä suurentavat myös huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, vakavat infektiot, pitkittynyt paasto tai alkoholinkäyttö, nestehukka (ks. lisätiedot alta), maksavaivat ja sairaudet, joissa jonkin alueen hapensaanti on heikentynyt (esim. akuutti, vaikea sydäntauti).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

Xigduo-valmisteen käyttö on tauotettava joksikin aikaa, jos sinulla on jokin tila, johon voi liittyä nestehukkaa (merkittävää nesteiden menetystä). Tällaisia ovat esimerkiksi vaikea oksentelu, ripuli tai kuume, kuumuudelle altistuminen tai normaalia vähäisempi juominen. Pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

Lopeta Xigduo-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulla on maitohappoasidoosin oireita, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.

Maitohappoasidoosin oireita ovat:

- oksentelu
- vatsakipu
- lihaskrampit
- yleinen sairaudentunne ja vaikea väsymys
- hengitysvaikeudet
- ruumiinlämmön lasku ja sykkeen hidastuminen.

Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne ja vaatii sairaalahoitoa.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Xigduo-valmistetta ja hoidon aikana:

- jos sinulla on tyyppin 1 diabetes. Tässä yleensä nuorella iällä puhkeavassa diabetestyyppissä elimistö ei tuota yhtään insuliinia. Xigduo-valmistetta ei pitäisi käyttää tämän sairauden hoitoon.
- jos sinulla ilmenee nopeaa painonlaskua, pahoinvointia tai oksentelua, mahakipua, voimakasta janoa, nopeutunutta tai syventynyttä hengitystä, sekavuutta, epätavallista uneliaisuutta tai väsymystä, makealta tuoksuvaa 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 harvinainen, mutta vakava ja joskus hengenvaarallinen 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 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 kohdassa 4. 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 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 menossa suureen leikkaukseen, Xigduo-valmisteen käyttö on tauotettava toimenpiteen ajaksi ja joksikin aikaa sen jälkeen. Lääkäri päättää, milloin Xigduo-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

On tärkeää, että tarkistat jalkasi säännöllisesti ja noudatat muitakin terveydenhuollon ammattilaisen antamia ohjeita jalkojenhoidosta.

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

Kerro lääkärille heti, jos sinulla on kipua, aritusta, punoitusta tai turvotusta sukuelimissä tai sukuelinten ja peräaukon välisellä alueella ja tähän liittyy kuumetta tai yleistä huonovointisuutta. Nämä oireet voivat olla merkki harvinaisesta, mutta vakavasta tai jopa hengenvaarallisesta infektiosta, jota kutsutaan nimellä välilihan nekrotisoiva faskiitti tai Fournier’n gangreeni. Se tuhoaa kudosta ihon alla. Fournier’n gangreeni on hoidettava heti.

Munuaisten toiminta

Xigduo-hoidon aikana lääkäri seuraa munuaistoimintaasi vähintään kerran vuodessa tai useammin, jos olet iäkäs ja/tai jos munuaistoimintasi huonontuu.

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

Jos sinulle annetaan jodia sisältävä varjoainepistos verisuoneen esimerkiksi röntgenkuvauksen tai muun kuvantamisen yhteydessä, Xigduo-valmisteen käyttö on tauotettava ennen varjoainepistosta tai pistoksen yhteydessä. Lääkäri päättää, milloin Xigduo-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Verensokeria ja munuaistoimintaa on ehkä seurattava tiheämmin tai lääkärin on ehkä muutettava Xigduo-lääkkeen annostusta. On erityisen tärkeää mainita seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- jos käytät virtsaneritystä lisääviä nesteenoistolääkkeitä (diureettia)
- 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 simetiidiiniä (mahavaivojen hoitoon käytettävä lääke)
- jos käytät keuhkoputkia avaavia lääkkeitä (beeta-2-agonisteja), joita käytetään astman hoitoon
- jos käytät kortikosteroideja (astman ja niveltulehduksen hoitoon käytettyjä tulehduslääkkeitä), joita annetaan suun kautta, injektiona tai inhaloituna.
- jos käytät kivun ja tulehduksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä (tulehduskipulääkkeet ja COX-2-estäjät kuten ibuprofeeni ja selekoksibi)
- jos käytät tiettyjä verenpainelääkkeitä (ACE:n estäjät ja angiotensiini II reseptorin salpaajat).

Xigduo alkoholin kanssa

Vältä liiallista alkoholinkäyttöä Xigduo-hoidon aikana, sillä se voi suurentaa maitohapposidoosin riskiä (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”).

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. Pieniä määriä metformiinia erittyy ihmisillä äidinmaitoon. Ei tiedetä, erittyykö dapagliflotsiini ihmisillä äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. 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 koneidenkäyttökykyyn. Jos alat tuntea näitä oireita, älä aja tai käytä työkaluja tai koneita, kun käytät Xigduo-valmistetta.

Sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 käyttämisestä 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 lääke, kuten insuliini tai GLP-1-reseptoriagonisti. Muista ottaa myös tämä toinen/nämä toiset lääkärin määräämä(t) lääke/läkkeet. 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 saatuja 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 maitohapposidoosi. Maitohapposidoosin oireita voivat olla: voimakas pahoinvointi, oksentelu, mahakipu, lihaskrampit, voimakas väsymys tai hengitysvaikeudet. Jos sinulle ilmenee tällaisia oireita, saatat tarvita välittömästi sairaalahoitoa, sillä maitohapposidoosi voi johtaa koomaan. Lopeta heti tämän lääkkeen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan (ks. kohta 2). Ota lääkepakkaus mukaasi.

Jos unohdat ottaa Xigduo-valmistetta

Jos unohdat annoksen, ota se heti kun muistat asian. Jos et muista ottaa annosta ennen kuin on seuraavan annoksen aika, jätä unohtamasi annos väliin ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. 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 välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla esiintyy jokin seuraavista vakavista tai mahdollisesti vakavista haittavaikutuksista:

- **Maitohapposidoosi**, hyvin harvinainen (voi esiintyä alle 1 henkilöllä kymmenestä tuhannesta) Xigduo voi aiheuttaa hyvin harvinaisen (enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta esiintyvän) mutta hyvin vakavan haittavaikutuksen, maitohapposidoosin (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”). Jos sinulle käy näin,

lopeta Xigduo-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.

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.

- **Välilihan nekrotisoiva faskiitti** tai Fournier'n gangreeni, vakava sukuelinten tai sukuelinten ja peräaukon välisen alueen pehmytkudosinfektio, hyvin harvinainen.

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

- **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 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. Jos sinulla on alhaisen verensokeripitoisuuden oireita, syö glukoositabletteja, sokeripitoinen välipala tai juo hedelmämehua. Mittaa verensokeripitoisuutesi, jos mahdollista, ja käy lepäämään.

Muut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset

- pahoinvointi, oksentelu
- ripuli tai mahakipu

- ruokahaluttomuus.

Yleiset

- sukuelininfektio (sammas) siittimessä tai emättimessä (oireita voivat olla ärsytys, kutina, epätavallinen erityys tai haju)
- selkäkipu
- epämukavuus virtsatessa, virtsamäärän lisääntyminen tai tihentynyt virtsaamistarve
- muutokset veren kolesteroli- tai rasva-arvoissa (todetaan laboratoriotutkimuksissa)
- veressä olevien punasolujen määrän suureneminen (todetaan laboratoriotutkimuksissa)
- pienentynyt kreatiniinin munuaispuhdistuma (todetaan laboratoriotutkimuksissa) hoidon alussa
- makuhäiriöt
- huimaus
- ihottuma
- pienentynyt tai pieni B₁₂-vitamiinin pitoisuus veressä (oireena voi olla voimakas väsymys [uupumus], kielen aristus ja punoitus [kielitulehdus], pistelytuntemus [parestesia] tai ihon kalpeus tai keltaisuus). Lääkäri saattaa teettää kokeita oireiden syyn selvittämiseksi, sillä jotkin näistä oireista voivat johtua myös diabeteksestä tai muista terveysongelmista, jotka eivät liity diabetekseen.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta)

- elimistön suuri nestehukka (kuivuminen; oireita voivat olla hyvin kuiva tai tahmea suu, vähäinen virtsamäärä tai ei ollenkaan virtsaa tai nopea sydämensyke)
- jano
- ummetus
- virtsaamistarpeeseen herääminen yöllä
- suun kuivuus
- painon lasku
- suurentunut veren kreatiniinipitoisuus (todetaan laboratoriotutkimuksissa) hoidon alussa
- suurentunut veren ureapitoisuus (todetaan laboratoriotutkimuksissa).

Hyvin harvinaiset

- 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 kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä 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 dapagliflotsiiniipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg dapagliflotsiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi Xigduo 5 mg/1 000 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää dapagliflotsiiniipropaanidiolimonohydraattia 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 (tyyppi A).
 - kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi (E1203), makrogoli 3350 (E1521), talkki (E553b), titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172) (vain Xigduo 5 mg/850 mg).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- 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 AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

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) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>