

פרסום עדכון בעלוני התכשירים

Xigduo XR 5mg/500mg Extended release Tablets
Xigduo XR 5mg/1000mg Extended release Tablets
Xigduo XR 10mg/500mg Extended release Tablets
Xigduo XR 10mg/1000mg Extended release Tablets

הרכב:

XIGDUO XR is available for oral administration as tablets containing the equivalent of 5 mg dapagliflozin as dapagliflozin propanediol and 500 mg metformin hydrochloride (XIGDUO XR 5 mg/500 mg), the equivalent of 5 mg dapagliflozin as dapagliflozin propanediol and 1000 mg metformin hydrochloride (XIGDUO XR 5 mg/1000 mg), the equivalent of 10 mg dapagliflozin as dapagliflozin propanediol and 500 mg metformin hydrochloride (XIGDUO XR 10 mg/500 mg), or the equivalent of 10 mg dapagliflozin as dapagliflozin propanediol and 1000 mg metformin hydrochloride (XIGDUO XR 10 mg/1000 mg).

חברת אסטרזניקה ישראל מבקשת להודיע על עדכון עלוני התכשיר בהתאם להוראות משרד הבריאות בתאריך מאי 2024.

התוויה: 

XIGDUO XR (dapagliflozin and metformin HCl extended-release) is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus when treatment with both dapagliflozin and metformin is appropriate.

העדכונים המהותיים בעלון לרופא הינם: 

...

5.2 Diabetic Ketoacidosis in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Other Ketoacidosis

Reports of ketoacidosis, a serious condition requiring urgent hospitalization have been identified in postmarketing surveillance in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus taking sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, including dapagliflozin [see Adverse Reactions (6.1)]. In placebo-controlled trials of patients with type 1 diabetes mellitus, the risk of ketoacidosis was markedly increased

in patients who received sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors compared to patients who received placebo. ~~Fatal cases of ketoacidosis have been reported in patients taking dapagliflozin~~ XIGDUO XR is not indicated ~~for the treatment for glycemic control in~~ of patients with type 1 diabetes mellitus. ~~[see Indications and Usage (1.1)].~~

Type 2 diabetes mellitus and pancreatic disorders (e.g., history of pancreatitis or pancreatic surgery) are also risk factors for ketoacidosis. There have been postmarketing reports of fatal events of ketoacidosis in patients with type 2 diabetes mellitus using SGLT2 inhibitors, including dapagliflozin.

Precipitating conditions for diabetic ketoacidosis or other ketoacidosis include under-insulinization due to insulin dose reduction or missed insulin doses, acute febrile illness, reduced caloric intake, ketogenic diet, surgery, volume depletion, and alcohol abuse.

~~Patients treated with XIGDUO XR who present with s~~Signs and symptoms are consistent with dehydration and severe metabolic acidosis and include nausea, vomiting, abdominal pain, generalized malaise, and shortness of breath. ~~should be assessed for ketoacidosis regardless of b~~ Blood glucose levels at presentation may be below those typically expected for diabetic ketoacidosis (e.g., as ketoacidosis associated with XIGDUO XR may be present even if blood glucose levels are less than 250 mg/dL. Ketoacidosis and glucosuria may persist longer than typically expected. Urinary glucose excretion persists for 3 days after discontinuing XIGDUO XR [see Clinical Pharmacology (12.2)]; however, there have been postmarketing reports of ketoacidosis and/or glucosuria lasting greater than 6 days and some up to 2 weeks after discontinuation of SGLT2 inhibitors.

~~If ketoacidosis is suspected, XIGDUO XR should be discontinued, the patient should be evaluated and prompt treatment should be instituted. Treatment of ketoacidosis may require insulin, fluid and carbohydrate replacement.~~

~~In many of the postmarketing reports, and particularly in patients with type 1 diabetes, the presence of ketoacidosis was not immediately recognized, and the institution of treatment was delayed because the presenting blood glucose levels were below those typically expected for diabetic ketoacidosis (often less than 250 mg/dL). Signs and symptoms at presentation were consistent with dehydration and severe metabolic acidosis and included nausea, vomiting, abdominal pain, generalized malaise, and shortness of breath. In some but not all cases, factors predisposing to ketoacidosis such as insulin dose reduction, acute febrile illness, reduced caloric intake surgery, pancreatic disorders suggesting insulin deficiency (e.g., type 1 diabetes, history of pancreatitis or pancreatic surgery), and alcohol abuse were identified.~~

~~Before initiating XIGDUO XR, consider factors in the patient history that may predispose to ketoacidosis including pancreatic insulin deficiency from any cause, caloric restriction and alcohol abuse. For patients who undergo scheduled surgery, consider temporarily discontinuing XIGDUO XR for at least 3 days prior to surgery [see Clinical Pharmacology (12.2, 12.3)].~~

Consider ketone monitoring in patients at risk for ketoacidosis if indicated by the clinical situation. Assess for ketoacidosis regardless of presenting blood glucose levels in patients who present with signs and symptoms consistent with severe metabolic acidosis. If ketoacidosis is suspected, discontinue XIGDUO XR, promptly evaluate, and treat ketoacidosis, if confirmed. Monitor patients for resolution of ketoacidosis before restarting XIGDUO XR.

~~and temporarily discontinuing XIGDUO XR in other clinical situations known to predispose to ketoacidosis (e.g., prolonged fasting due to acute illness or post-surgery). Ensure risk factors for ketoacidosis are resolved prior to restarting XIGDUO XR.~~

אסטרטגיה (ישראל) בע"מ, רח' עתירי ידע 1 כפר סבא 4464301

טלפון 073-2226099 פקס 09-7406527

Withhold XIGDUO XR, if possible, in temporary clinical situations that could predispose patients to ketoacidosis. Resume XIGDUO XR when the patient is clinically stable and has resumed oral intake [see Dosage and Administration (2.6)].

Educate all patients on the signs and symptoms of ketoacidosis and instruct patients to discontinue XIGDUO XR and seek medical attention immediately if signs and symptoms occur.

...

6 ADVERSE REACTIONS

The following important adverse reactions are described below and elsewhere in the labeling:

- Lactic Acidosis [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*]
- Diabetic Ketoacidosis in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Other Ketoacidosis [see *Warnings and Precautions (5.2)*]
- Volume Depletion [see Warnings and Precautions (5.3)]

...

6.1 Clinical Trials Experience

...

Hypoglycemia

The frequency of hypoglycemia by study [see *Clinical Studies (14.1)*] is shown in Table 45. Hypoglycemia was more frequent when dapagliflozin was added to sulfonylurea or insulin [see *Warnings and Precautions (5.5)*].

Table 45: Incidence of severe Hypoglycemia* and Hypoglycemia with Glucose < 54 mg/dL[†] in Controlled Glycemic Control Clinical Studies

| | Placebo | Dapagliflozin 5 mg | Dapagliflozin 10 mg |
|--|-------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Add-on to Metformin¹ (24 weeks) | N=137 | N=137 | N=135 |
| Major/Severe [n (%)] | 0 | 0 | 0 |
| Glucose < 54 mg/dL/Minor [n (%)] | 0 | 2 (1.5) 0 | 1 (0.7) 0 |
| Active Control Add-on to Metformin versus Glipizide (52 weeks) | N=408 | - | N=406 |
| Major [n (%)] | 3 (0.7) | - | 0 |
| Minor [n (%)] | 147 (36.0) | - | 7 (1.7) |
| | Placebo | Dapagliflozin 5 mg | Dapagliflozin 10 mg |
| Add-on to DPP4 inhibitor (with or without Metformin) (24 weeks) | N=226 | - | N=225 |
| Severe Major [n (%)] | 0 | - | 1 (0.4) |

אסטרטגיה (ישראל) בע"מ, רח' עתירי ידע 1 כפר סבא 4464301

טלפון 09-7406527 פקס 073-2226099

| | | | |
|--|---|---|---|
| Glucose < 54 mg/dL Minor [n (%)] | 1 (0.4) 3 (1.3) | - | 4 (1.8) |
| Add-on to Insulin with or without other OADs[‡] (24 weeks) | N=197 | N=212 | N=196 |
| Severe Major [n (%)] | 1 (0.5) | 2 (0.9) 1 (0.5) | 2 (1.0) 1 (0.5) |
| Glucose < 54 mg/dL Minor [n (%)] | 43 (21.8) 67 (34.0) | 55 (25.9) 92 (43.4) | 45 (23.0) 79 (40.3) |

Severe episodes of hypoglycemia were defined as episodes of severe impairment in consciousness or behavior, requiring external (third party) assistance, and with prompt recovery after intervention regardless of glucose level.

Episodes of hypoglycemia with glucose < 54 mg/dL (3 mmol/L) were defined as reported episodes of hypoglycemia meeting the glucose criteria that did not also qualify as a severe episode.

OAD = oral antidiabetic therapy.

...

• **6.2 Post-marketing Experience**

Dapagliflozin

Additional adverse reactions have been identified during post approval use of dapagliflozin. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is generally not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- ~~Ketoacidosis~~
- ~~Acute Kidney Injury and Impairment in Renal Function~~
- ~~Urosepsis and Pyelonephritis~~

Infections: Necrotizing ~~f~~Fasciitis of the ~~p~~Perineum (Fournier's Gangrene), urosepsis and pyelonephritis

Metabolism and Nutrition Disorders: Ketoacidosis

Renal and Urinary Disorders: Acute kidney injury

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Rash

•

Metformin hydrochloride

Hepatobiliary Disorders: Cholestatic, hepatocellular, and mixed hepatocellular liver injury.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

...

In animal studies, adverse renal pelvic and tubule dilatations, that were not fully reversible, were observed in rats when dapagliflozin was administered during a period of renal development corresponding to ~~Based on animal data showing adverse renal effects, XIGDUO XR is not recommended during the late~~ second and third trimesters of human pregnancy, at all doses tested; the lowest of which provided an exposure 15-times the 10 mg clinical dose (see Data).

אסטרזהוניקה (ישראל) בע"מ, רח' עתירי ידע 1 כפר סבא 4464301

טלפון 073-2226099 פקס 09-7406527

...

8.5 Geriatric Use

XIGDUO XR

No XIGDUO XR dosage change is recommended based on age. . More frequent assessment of renal function is recommended in elderly patients.

Dapagliflozin

A total of 1424 (24%) of the 5936 dapagliflozin-treated patients were 65 years and ~~over-older~~ and 207 (3.5%) patients were 75 years and older in a pool of 21 double-blind, controlled, clinical studies assessing the efficacy of dapagliflozin in improving glycemic control. After controlling for level of renal function (eGFR), efficacy was similar for patients under age 65 years and those 65 years and older. In patients ≥ 65 years of age, a higher proportion of patients treated with dapagliflozin for glycemic control had adverse reactions ~~related to volume depletion and renal impairment or failure compared to patients treated with placebo of hypotension~~ [see [Warnings and Precautions \(5.43\)](#) and [Adverse Reactions \(6.1\)](#)].

Metformin hydrochloride

Controlled clinical studies of metformin did not include sufficient numbers of elderly patients to determine whether they respond differently than younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy and the higher risk of lactic acidosis. Assess renal function more frequently in elderly patients [see Warnings and Precautions (5.1)].

~~although other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and young patients. Metformin is known to be substantially excreted by the kidney and because the risk of lactic acidosis with metformin is greater in patients with moderately to severely impaired renal function, XIGDUO XR should only be used in patients with normal or mildly impaired renal function. The initial and maintenance dosing of metformin should be conservative in patients with advanced age due to the potential for decreased renal function in this population. Any dose adjustment should be based on a careful assessment of renal function [see [Contraindications \(4\)](#), [Warnings and Precautions \(5.1, 5.3\)](#), and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].~~

...

10 DESCRIPTION

...

XIGDUO XR

XIGDUO XR is available for oral administration as tablets containing the equivalent of 5 mg dapagliflozin as dapagliflozin propanediol and 500 mg metformin hydrochloride which is equivalent to 389.9 mg metformin base (XIGDUO XR 5 mg/500 mg), the equivalent of 5 mg dapagliflozin as dapagliflozin propanediol and 1000 mg metformin hydrochloride which is equivalent to 779.86 mg

אסטרזהניקה (ישראל) בע"מ, רח' עתירי ידע 1 כפר סבא 4464301

טלפון 073-2226099 פקס 09-7406527

metformin base (XIGDUO XR 5 mg/1000 mg), the equivalent of 10 mg dapagliflozin as dapagliflozin propanediol and 500 mg metformin hydrochloride which is equivalent to 389.9 mg metformin base (XIGDUO XR 10 mg/500 mg), or the equivalent of 10 mg dapagliflozin as dapagliflozin propanediol and 1000 mg metformin hydrochloride which is equivalent to 779.86 mg metformin base (XIGDUO XR 10 mg/1000 mg).

...

11.2 Pharmacodynamics

...

Cardiac Electrophysiology

Dapagliflozin was not associated with clinically meaningful prolongation of QTc interval at daily doses up to 150 mg (15--times the recommended maximum dose) in a study of healthy subjects. In addition, no clinically meaningful effect on QTc interval was observed following single doses of up to 500 mg (50--times the recommended maximum dose) of dapagliflozin in healthy subjects.

...

עדכונים מהותיים בעלון לצרכן:

...

2. לפני השימוש בתרופה

...

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בקסיגדו XR

...

• חמצת קטוטית סוכרתית (עליה בקטונים בדם או בשתן שלך) באנשים עם סוכרת מסוג 1 וחמצת קטוטית

אחרת. קסיגדו XR יכול לגרום לחמצת קטוטית שיכולה להיות מסכנת חיים ואף לגרום למוות. חמצת קטוטית היא מצב חמור שיש לטפל בו בבית החולים. אנשים עם סוכרת מסוג 1 נמצאים בסיכון גבוה לקבלת חמצת קטוטית. גם אנשים עם סוכרת מסוג 2 או עם בעיות לבלב נמצאים בסיכון מוגבר לקבלת חמצת קטוטית. חמצת קטוטית עלולה לקרות גם אצל אנשים חולים, אנשים שאינם יכולים לאכול ולשתות כרגיל, מדלגים על ארוחות, נמצאים בתזונה עתירת שומנים ודלת פחמימות (דיאטה קטוגנית), נוטלים פחות מהמינון הרגיל של אינסולין או מדלגים על מנות אינסולין, אנשים ששותים יותר מידי אלכוהול, מאבדים יותר מידי נוזלים מהגוף (ירידת נפח), או שעברו ניתוח. חמצת קטוטית יכולה להתרחש אף אם רמות הסוכר בדמך נמוכות מ-250 מ"ג/דציליטר. ייתכן והרופא שלך יבקש ממך לבדוק מעת לעת את הקטונים בשתן או בדם שלך.

הפסק ליטול קסיגדו XR ופנה מייד לרופא שלך או פנה לקבלת עזרה רפואית מיידית אם הנך סובל מאחד התסמינים המפורטים מטה. במידת האפשר, בדוק את הקטונים בשתן או בדם שלך, אף אם רמת הסוכר בדמך נמוכה מ-250 מ"ג/דציליטר.

• בחילה

• הקאה

• כאבי בטן

• עייפות

• קשיי נשימה

אסטרזהניקה (ישראל) בע"מ, רח' עתירי ידע 1 כפר סבא 4464301

טלפון 073-2226099 פקס 09-7406527

• קטונים בשתן או בדם שלך

- לפני או במהלך הטיפול בקסיגדו XR ספר לרופא, לרוקח או לאחות אם:
 - הינך סובל מסוכרת מסוג 1 או שיש או היה לך קטואצידוזיס סוכרתי.
 - חלה ירידה במינון האינסולין שלך.
 - יש לך זיהום חמור.
 - יש לך היסטוריה של זיהום בנרתיק או בפין.
 - הנך מטופל במקביל באינסולין וחלה הפחתה חדה במינון האינסולין אותו הנך נוטל.
 - יש לך בעיות בכליות.
 - יש לך בעיות בכבד.
 - יש לך היסטוריה של זיהום בנרתיק או בפין.
 - יש לך היסטוריה של דלקות בדרכי השתן או בעיות במתן שתן.
 - הנך בדיאטה תזונה דלת נתרן (מלח). ייתכן והרופא שלך יבקש ממך לשנות את התזונה שלך.
 - הנך סובל מבעיות בלב, כולל אי ספיקת לב.
 - הינך בן 65 ומעלה.
 - אתה עומד לעבור ניתוח. ייתכן והרופא יורה להפסיק את הטיפול בקסיגדו XR לפני הניתוח.
 - במידה ואתה עומד לעבור ניתוח פנה אל הרופא לקבלת הנחיותיו מתי להפסיק נטילת קסיגדו XR ומתי עליך לחזור לקבלת הטיפול ולהמשיך הטיפול בקסיגדו XR.
 - הנך אוכל פחות או שיש שינוי בתזונה שלך.
 - הנך מיובש.
 - יש לך או היו לך בעיות בלבב, כולל דלקת בלבב או ניתוח בלבב.
 - שותה אלכוהול לעיתים קרובות מאוד, או שותה אלכוהול בכמות רבה בפרק זמן קצר.
 - הנך עומד לקבל זריקת צבע או חומר ניגודי לבדיקת רנטגן. במקרה זה ייתכן ויהיה עליך להפסיק את השימוש בקסיגדו XR לזמן קצר. פנה אל הרופא לקבלת הנחיותיו מתי להפסיק נטילת קסיגדו XR ומתי עליך לחזור לקבלת הטיפול ולהמשיך הטיפול בקסיגדו XR.
 - אתה עומד לעבור ניתוח ולא תוכל לאכול או לשתות הרבה. ייתכן והרופא יורה להפסיק את הטיפול בקסיגדו XR לפני הניתוח. פנה אל הרופא לקבלת הנחיותיו מתי להפסיק נטילת קסיגדו XR ומתי עליך לחזור לקבלת הטיפול ולהמשיך הטיפול בקסיגדו XR.
 - יש לך רמות נמוכות של ויטמין B12 בדם
 - הנך טרום תקופת הפסקת הווסת ואינך מקבלת ווסת על בסיס קבוע או כלל לא. קסיגדו XR עלול לגרום לשחרור של ביצית מהשחלה (ביוץ) וזה עלול להגביר את הסיכוי להכנס להריון. פני אל הרופא מיד עם הכניסה להריון במהלך הטיפול בקסיגדו XR.
 - הנך סובל מזיהומים בדרכי השתן לעיתים קרובות. בעת השימוש בתרופה קיים סיכון מוגבר לזיהום בדרכי השתן (יתכן והרופא יפסיק זמנית את הטיפול בתרופה עם הופעת זיהום חריף בדרכי השתן).

...
בדיקות ומעקב

ייתכן והרופא יבקש ממך לבצע מספר בדיקות דם לפני תחילת הטיפול בקסיגדו XR ובמהלכו בהתאם לצורך. ייתכן והרופא ישנה את מינון קסיגדו XR בהתאם לתוצאות של בדיקות הדם. ייתכן

אסטרזהניקה (ישראל) בע"מ, רח' עתירי ידע 1 כפר סבא 4464301

טלפון 073-2226099 פקס 09-7406527

והרופא ייבדוק את מצב הסוכרת שלך על ידי בדיקות דם שגרתיות הכוללות רמות סוכר בדם והמגלובין A1C.

...

3. כיצד תשתמש בתרופה?

...

- ייתכן והרופא ינחה אותך ליטול קסיגדו XR עם תרופות נוספות לטיפול בסוכרת. רמות סוכר נמוכות בדם יכולות להתרחש לעיתים יותר קרובות כאשר קסיגדו XR ניתן עם תרופות אחרות מסוימות לטיפול בסוכרת. ראה פרק 4: "תופעות לוואי".

...

4. תופעות לוואי

...

קטואצידויס (עלייה ברמת הקטונים בדם או בשתן)
קטואצידויס התרחש במטופלים עם סוכרת בעת הטיפול עם דפהגליפלזין, שהוא אחד המרכיבים הפעילים בקסיגדו XR. קטואצידויס התרחש גם במטופלים עם סוכרת כאשר היו חולים או עברו ניתוח במהלך הטיפול בקסיגדו XR.
קטואצידויס הוא מצב רפואי חמור, שיתכן וידרוש טיפול בבית חולים. קטואצידויס עלול להוביל למוות. קטואצידויס יכול להתרחש עם קסיגדו XR גם אם רמות הסוכר בדם הן פחות מ-250 מ"ג לדציליטר. הפסק לקחת קסיגדו XR ופנה לרופא מיד או פנה לחדר מיון הקרוב אם יש לך אחד מהתסמינים הבאים:

- בחילה
- עייפות
- הקאה
- קשיי נשימה
- כאבים באזור הבטן

אם יש לך אחד מהתסמינים האלו בעת נטילת קסיגדו XR, אם ניתן, בצע בדיקה לרמות הקטונים בשתן, גם אם רמות הסוכר שלך נמוכות מ-250 מ"ג לדציליטר.

...

- תגובה אלרגית חמורה. אם יש לך סימפטומים כלשהם של תגובה אלרגית חמורה, הפסק ליטול קסיגדו XR ופנה מיידית לרופא או לחדר מיון של בית החולים הקרוב. ראה בפרק 2: מתי אין להשתמש בקסיגדו XR. ייתכן והרופא ירשום לך תרופה לטיפול בתגובה האלרגית או ירשום לך תרופה אחרת לטיפול בסוכרת.

...

נערך בינואר-במאי 2023-2024 בהתאם להנחיות משרד הבריאות.

מקרא לעדכונים המסומנים :
תוספת טקסט מהותי מסומנת בצבע.
מחיקת טקסט מסומנת בקו חוצה בצבע.

העלונים מפורסמים במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום.

בכבוד רב,
קארין קנבל דובסון
רוקחת ממונה
אסטרזהניקה (ישראל) בע"מ

אסטרזהניקה (ישראל) בע"מ, רח' עתירי ידע 1 כפר סבא 4464301
טלפון 073-2226099 פקס 09-7406527