

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xigduo 5 mg/850 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera jednowodny propanodiol dapagliflozyny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny oraz 850 mg chlorowodoru metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Braźowe, dwuwypukłe, owalne tabletki powlekane o wymiarach 9,5 x 20 mm, z wytłoczonym symbolem "5/850" po jednej stronie oraz kodem "1067" po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Xigduo jest wskazany jako leczenie uzupełniające do diety i wysiłku fizycznego w cukrzycy typu 2 u pacjentów w wieku od 18 lat w celu poprawy kontroli glikemii:

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas stosowania u nich maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii
- w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi obniżającymi glikemię, w tym z insuliną, u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas stosowania u nich metforminy w skojarzeniu z tymi produktami leczniczymi (dostępne dane dotyczące różnych skojarzeń leków przedstawiono w punktach 4.4, 4.5 oraz 5.1)
- u pacjentów już leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas stosowania u nich metforminy w monoterapii lub metforminy w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi glikemię, w tym z insuliną

Zalecane dawkowanie, to jedna tabletka dwa razy na dobę. Każda tabletka zawiera określoną dawkę dapagliflozyny oraz metforminy (patrz punkt 2). Pacjenci z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas stosowania u nich metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi glikemię, w tym z insuliną, powinni otrzymywać całkowitą dobową dawkę produktu Xigduo równoważną całkowitej dawce dobowej dapagliflozyny wynoszącej 10 mg oraz całkowitej dobowej już przyjmowanej dawce metforminy albo najbardziej zbliżonej do niej dawce, która jest odpowiednia ze względów terapeutycznych. W przypadku stosowania produktu Xigduo z insuliną należy rozważyć zmniejszenie dawki insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

U pacjentów przechodzących z leczenia osobno przyjmowanymi tabletkami dapagliflozyny i metforminy

Pacjenci przechodzący z leczenia osobno przyjmowanymi tabletkami dapagliflozyny (całkowita dawka dobową 10 mg) oraz metforminy na leczenie produktem Xigduo powinni przyjmować takie same dawki dobowe dapagliflozyny oraz metforminy jak przyjmowane dotychczas lub najbardziej zbliżoną do dotychczasowej dawkę metforminy, która jest odpowiednia terapeutycznie.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek nie ma konieczności dostosowania dawkowania produktu Xigduo. Tego produktu leczniczego nie wolno stosować u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (u pacjentów z klirens kreatyniny [CrCl] < 60 ml/min lub szacowanym tempem filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate) [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m² – patrz punkty 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 oraz 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Tego produktu leczniczego nie wolno stosować u pacjentów z niewydolnością czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 oraz 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

Ze względu na to, że metformina jest eliminowana częściowo przez nerki oraz ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku występuje większe prawdopodobieństwo zaburzenia czynności nerek, produkt leczniczy powinien być stosowany ostrożnie u tych pacjentów. Monitorowanie czynności nerek jest konieczne w celu łatwiejszego zapobiegania związanej ze stosowaniem metforminy kwasicy mleczanowej, szczególnie u osób w podeszłym wieku (patrz punkty 4.3 oraz 4.4). Należy również wziąć pod uwagę możliwość odwodnienia (zmniejszenia objętości wody w ustroju) podczas stosowania dapagliflozyny (patrz punkty 4.4 oraz 5.2). Ze względu na ograniczone doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem Xigduo w tej populacji pacjentów.

Dzieci

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Xigduo u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Xigduo należy podawać dwa razy na dobę, z posiłkami w celu zmniejszenia niepożądanych reakcji ze strony przewodu pokarmowego związanych ze stosowaniem metforminy.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Xigduo jest przeciwwskazane u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- cukrzycową kwasicą ketonową, cukrzycowym stanem przedśpiączkowym;
- umiarkowanym oraz ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min; eGFR < 60 ml/min/1.73 m²) (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 5.2);
- stanami ostrymi, które mogą spowodować zaburzenie czynności nerek, takimi jak:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenie,
 - wstrząs;
- ostrymi lub przewlekłymi chorobami, które mogą powodować niedotlenienie tkanek, takimi jak:
 - niewydolność serca lub niewydolność oddechowa,
 - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego,
 - wstrząs;
- zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 5.2);
- ostrym zatruciem alkoholowym, choroba alkoholowa (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produktu Xigduo nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa jest bardzo rzadkim, lecz poważnym (związanym z wysoką śmiertelnością w przypadkach nieleczonych) powikłaniem metabolicznym, które może wystąpić z powodu akumulacji metforminy, składnika tego produktu leczniczego. Opisywane przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów przyjmujących metforminę występowały głównie u pacjentów z cukrzycą z istotnym zaburzeniem czynności nerek. Częstość występowania kwasicy mleczanowej może i powinna być zmniejszona poprzez dokonywanie oceny również innych powiązanych czynników ryzyka, takich jak słabo kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwała głódówka, nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby oraz wszelkie stany, z którymi związane jest występowanie hipoksji.

Rozpoznanie

Ryzyko kwasicy mleczanowej musi być brane pod uwagę w przypadku występowania oznak nieswoistych takich jak kurcze mięśni z zaburzeniami trawienia, bólem brzucha oraz ciężkim osłabieniem.

Kwasica mleczanowa charakteryzuje się dusznością kwasiczą, bólami brzucha oraz hipotermią, po których następuje śpiączka. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zmniejszenie pH krwi, stężenie mleczanu w osoczu powyżej 5 mmol/l, a także zwiększenie luki anionowej i wskaźnika mleczan/pirogronian. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej należy natychmiast przerwać leczenie produktem Xigduo, a pacjent powinien niezwłocznie zostać poddany hospitalizacji (patrz punkt 4.9).

Zaburzenie czynności nerek

Skuteczność dapagliflozyny, która jest składnikiem tego produktu leczniczego, zależy od czynności nerek, dlatego u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma (patrz punkt 4.2). Ponadto, metformina jest wydalana przez nerki, a umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności nerek zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4). Z tego względu nie wolno stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności nerek (u pacjentów z klirensiem kreatyniny $[CrCl] < 60$ ml/min lub $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m²; patrz punkt 4.3).

Czynność nerek należy kontrolować zgodnie z poniższym schematem:

- Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie przynajmniej raz w roku (patrz punkt 4.2, 4.8, 5.1 oraz 5.2)
- Przed rozpoczęciem jednoczesnego stosowania innych leków mogących zaburzać czynność nerek, a następnie okresowo przez cały czas leczenia
- W przypadku, gdy czynność nerek zbliża się do umiarkowanej niewydolności, przynajmniej 2 do 4 razy w roku. Jeśli wskaźniki czynności nerek zmniejszą się odpowiednio $CrCl < 60$ ml/min lub $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m², należy bezwzględnie zaprzestać leczenia.

U pacjentów w podeszłym wieku pogorszenie czynności nerek występuje często i jest bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, gdy czynność nerek może ulec zaburzeniu, na przykład podczas rozpoczynania terapii lekami przeciwnadciśnieniowymi lub moczopędnymi lub podczas rozpoczynania leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Pacjenci, u których występuje ryzyko niedoboru płynów, hipotensji i (lub) zaburzeń równowagi elektrolitowej.

W związku z jej mechanizmem działania dapagliflozyna zwiększa diurezę, z czym związane jest jednoczesne, nieznaczne zmniejszenie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 5.1), a efekt ten może być silniej wyrażony u pacjentów z bardzo dużym stężeniem glukozy we krwi.

Ten produkt leczniczy nie jest zalecany do stosowania u pacjentów przyjmujących diuretyki pętłowe (patrz punkt 4.5) oraz u pacjentów z niedoborem płynów, np. z powodu ostrego stanu chorobowego (np. choroba układu pokarmowego).

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których obniżenie ciśnienia tętniczego indukowane dapagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, np. u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą układu krążenia, u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe z hipotensją w wywiadzie oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy, w przypadku wystąpienia współistniejących schorzeń mogących prowadzić do niedoboru płynów, zaleca się dokładne kontrolowanie poziomu płynów (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne z uwzględnieniem pomiaru wskaźnika hematokrytowego) oraz stężeń elektrolitów. U pacjentów, u których wystąpi niedobór płynów, należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego do czasu przywrócenia właściwej zawartości płynów w organizmie (patrz punkt 4.8).

Zakażenia układu moczowego

Z sumarycznej analizy wyników badań klinicznych uzyskanych w okresie do 24 tygodni (patrz punkt 4.8) wynika, iż zakażenia układu moczowego zgłaszano częściej podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo. Przypadki odmiedniczkowego zapalenia nerek obserwowano niezbyt często, a częstość jego występowania była zbliżona do częstości występowania w grupie kontrolnej. Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania tego leku w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek. U takich osób jest również bardziej prawdopodobne stosowanie leczenia przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zmiany czynności nerek, takimi jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora typu 1 dla angiotensyny II (ARB). Zalecenia dotyczące czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku jak i dla pozostałych pacjentów (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.8 oraz 5.1).

W przypadku pacjentów w wieku 65 lat i starszych, działania niepożądane związane z zaburzeniami czynności lub niewydolnością nerek występowały częściej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w porównaniu z placebo. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z czynnością nerek było zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, ale w większości przypadków było ono przemijające i odwracalne (patrz punkt 4.8).

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i częściej są oni leczeni lekami moczopędnymi. Wśród pacjentów w wieku 65 lat i starszych działania niepożądane związane z niedoborem płynów występowały u większego odsetka pacjentów stosujących dapagliflozynę (patrz punkt 4.8).

Doświadczenie terapeutyczne dotyczące stosowania leku u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest bardzo ograniczone. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2 oraz 5.2).

Niewydolność serca

Doświadczenie w stosowaniu leku u pacjentów z niewydolnością serca klasy I-II według NYHA jest ograniczone, brak również doświadczenia z badań klinicznych z dapagliflozyną u pacjentów z klasy III-IV według NYHA.

Pacjenci leczeni pioglitazonem

Choć istnienie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem dapagliflozyny a występowaniem raka pęcherza moczowego jest bardzo mało prawdopodobne (patrz punkt 4.8 i 5.3), na wszelki wypadek nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów leczonych jednocześnie pioglitazonem. Dostępne dane epidemiologiczne dotyczące pioglitazonu wskazują na nieznaczne zwiększenie ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego u pacjentów chorych na cukrzycę leczonych pioglitazonem.

Zwiększony hematokryt

Podczas leczenia dapagliflozyną było obserwowane zwiększenie hematokrytu (patrz punkt 4.8), dlatego niezbędne jest zachowanie ostrożności u pacjentów, u których stwierdzono zwiększony hematokryt jeszcze przed zastosowaniem leczenia.

Dotychczas nie badane terapie skojarzone

Stosowanie dapagliflozyny w połączeniu z analogami peptydów glukagonopodobnych (GLP-1) nie było jeszcze przedmiotem badań.

Badanie moczu

Ze względu na mechanizm działania leku u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni.

Podawanie środków cieniujących zawierających jod

Podanie donaczyniowe środków cieniujących zawierających jod w związku z wykonywanymi badaniami radiologicznymi może prowadzić do niewydolności nerek. Może to powodować kumulację metforminy, która może zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej. Z tego względu stosowanie tego produktu leczniczego musi zostać przerwane przed lub w czasie wykonywania badania radiologicznego i nie może być wznowiane przed upłynięciem 48 godzin od czasu tego badania; wznowienie podawania Xigduo musi zostać poprzedzone sprawdzeniem parametrów czynności nerek, które wykazało iż czynność nerek jest prawidłowa (patrz punkt 4.5).

Zabieg chirurgiczny

Ze względu na to, że ten produkt leczniczy zawiera metforminę, leczenie musi zostać przerwane 48 godzin przed planowym zabiegiem chirurgicznym z zastosowaniem znieczulenia ogólnego, podpajęczynówkowego lub zewnątrzoponowego. Leczenie może zostać wznowione nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu lub przywróceniu żywienia doustnego i tylko, jeżeli stwierdzono normalną czynność nerek.

Zmiana stanu klinicznego pacjentów z uprzednio kontrolowaną cukrzycą typu 2

W związku z tym, że ten produkt leczniczy zawiera metforminę, pacjent z cukrzycą typu 2 uprzednio dobrze kontrolowaną tym lekiem, u którego wystąpią odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych lub kliniczne oznaki zachorowania (szczególnie choroby o niejasnym charakterze i słabo określonej) powinien zostać niezwłocznie przebadany czy nie występują u niego oznaki kwasicy ketonowej lub kwasicy mleczanowej. Badanie powinno obejmować pomiary stężeń elektrolitów oraz ciał ketonowych w surowicy, stężenia glukozy we krwi, oraz - jeżeli jest to wskazane – pH krwi, stężeń mleczanu, pirogronianu oraz metforminy. W przypadku wystąpienia którejkolwiek z wymienionych postaci kwasicy należy niezwłocznie zaprzestać leczenia i podjąć inne odpowiednie działania mające na celu korektę stwierdzonych zaburzeń.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie dawek wielokrotnych dapagliflozyny oraz metforminy nie zmienia w sposób znaczący farmakokinetyki zarówno dapagliflozyny jak i metforminy u osób zdrowych.

Nie przeprowadzano żadnych badań interakcji produktu Xigduo. Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje dotyczące poszczególnych substancji czynnych produktu.

Dapagliflozyna

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne

Ten produkt leczniczy może nasilać działanie moczopędne tiazydów i diuretyków pętlowych i może zwiększać ryzyko odwodnienia i hipotensji (patrz punkt 4.4).

Insulina i substancje zwiększające wydzielanie insuliny

Insulina i substancje zwiększające jej wydzielanie, takie jak pochodne sulfonilomocznika, powodują hipoglikemię. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z insuliną lub substancjami zwiększającymi wydzielanie insuliny może być konieczne zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.2 i 4.8)

Interakcje farmakokinetyczne

Metabolizm dapagliflozyny zachodzi głównie poprzez sprzężanie z kwasem glukuronowym z udziałem UDP-glukuronylotransferazy 1A9 (UGT1A9).

Badania *in vitro* wykazały, iż dapagliflozyna ani nie hamuje działania cytochromu P450(CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani nie pobudza działania CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4. Dlatego też nie oczekuje się, aby ten produkt leczniczy zmieniał klirens metaboliczny stosowanych jednocześnie leków metabolizowanych przez powyższe enzymy.

Wpływ innych produktów leczniczych na dapagliflozynę

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników, z zastosowaniem schematu jednodawkowego wskazują, że farmakokinetyka dapagliflozyny nie ulega zmianie pod wpływem metforminy, pioglitazonu, sitagliptyny, glimepirydu, woglibozy, hydrochlotiazidu, bumetanidyny, walsartanu lub symwastatyny.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z ryfampicyną (która jest induktorem wielu transporterów i enzymów metabolizujących leki) obserwowano 22% zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na wydalanie glukozy z moczem w ciągu 24 godzin. Nie zaleca się zmiany dawkowania. Nie przewiduje się klinicznie istotnego efektu jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z innymi induktorami (np. karbamazepiną, fenytoiną czy fenobarbitalem).

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z kwasem mefenamowym (który jest inhibitorem UGT1A9) obserwowano 55% zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na dobowe wydalanie glukozy z moczem. Nie zaleca się zmiany dawkowania.

Wpływ dapagliflozyny na inne produkty lecznicze

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników z zastosowaniem głównie schematu jednodawkowego wskazują, że dapagliflozyna nie zmienia farmakokinetyki pioglitazonu, sitagliptyny, glimepirydu, hydrochlorotiazidu, bumetanidu, walsartanu, digoksyny (substrat P-gp) lub warfaryny (S-warfaryna, substrat CYP2C9) ani działania przeciwzakrzepowego warfaryny, mierzonego wartością INR. Jednoczesne zastosowanie dapagliflozyny w dawce pojedynczej 20 mg i symwastatyny (substratu CYP3A4) powodowało 19% zwiększenie AUC symwastatyny i 31% zwiększenie AUC symwastatyny w postaci kwasu. Zwiększenie ekspozycji symwastatyny oraz symwastatyny w postaci kwasu nie jest uważane za klinicznie istotne.

Inne rodzaje interakcji

Nie badano wpływu palenia tytoniu, diety, produktów pochodzenia roślinnego czy alkoholu na farmakokinetykę dapagliflozyny.

Populacja pediatryczna

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie wśród dorosłych pacjentów.

Metformina

Nie zalecane terapie skojarzone

W przypadku ostrego zatrucia alkoholowego istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej (szczególnie w przypadku głodówki, niedożywienia lub zaburzenia czynności wątroby) w związku z obecnością w tym produkcie leczniczym metforminy jako jednej z substancji czynnych (patrz punkt 4.4). W związku z tym należy unikać spożywania alkoholu oraz produktów leczniczych zawierających alkohol.

Substancje kationowe, które są eliminowane drogą wydzielania kanalikowego w nerkach (np. cymetydyna) mogą wchodzić w interakcje z metforminą poprzez rywalizowanie o wspólne układy transportowe realizujące transport kanalikowy. Badanie przeprowadzone u siedmiorga przeciętnych, zdrowych ochotników wykazało, że cymetydyna, podawana w dawce 400 mg dwa razy na dobę, zwiększała ekspozycję ogólnoustrojową metforminy (AUC) o 50% a C_{max} o 81%. Z tego względu w przypadku jednoczesnego stosowania u pacjenta kationowych produktów leczniczych eliminowanych w mechanizmie wydzielania

kanalikowego należy rozważyć uważne monitorowanie kontroli glikemii, dostosowanie dawki leku w zakresie zalecanego dawkowania oraz zmiany stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego.

Donaczyniowe podanie środków cieniujących (kontrastu) zawierających jod podczas wykonywania radiologicznych badań diagnostycznych może prowadzić do niewydolności nerek, skutkującej akumulacją metforminy i zagrożeniem wystąpienia kwasicy mleczanowej. Z tego względu stosowanie tego produktu leczniczego musi zostać przerwane przed lub w czasie wykonywania badania radiologicznego i nie może być wznowiane przed upłynięciem 48 godzin od czasu tego badania; wznowienie podawania Xigduo musi zostać poprzedzone sprawdzeniem parametrów czynności nerek, które wykazało iż czynność nerek jest prawidłowa (patrz punkt 4.4).

SkJARzenia lek6w wymagajĄce ostroŹnoŹci podczas stosowania

Glikokortykoidy (podawane zarówno og6lnie jak i miejscowo), agoniŹci receptor6w beta-2 adrenergicznych oraz leki moczop6dne wykazujĄ wewn6trznĄ aktywnoŹć hiperglikemizujĄcĄ (zwi6kszajĄ st6żenie glukozy we krwi). Pacjent powinien zostać poinformowany o tym, a pomiary st6żenia glukozy we krwi powinny być wykonywane u pacjenta cz6Źciej, szczeg6lnie na poczĄtku leczenia takimi produktami leczniczymi. JeŹeli to konieczne, dawka leku obniŹajĄcego glikemię powinna zostać dostosowana w toku terapii innym produktem leczniczym oraz z chwilĄ zaprzestania jego stosowania.

Leki moczop6dne, w szczeg6lnoŹci diuretyki p6tlowe, mogĄ zwi6kszać ryzyko wystĄpienia kwasicy mleczanowej ze wzgl6du na ich zdolnoŹć do pogorszenia czynnoŹci nerek.

Insulina oraz leki zwi6kszajĄce wydzielanie insuliny

Insulina oraz leki zwi6kszajĄce wydzielanie insuliny, takie jak pochodne sulfonilomocznika, powodujĄ hipoglikemię. Z tego wzgl6du podczas stosowania insuliny lub lek6w zwi6kszajĄcych wydzielanie insuliny z metforminĄ moŹe być konieczne podawanie ich w zmniejszonych dawkach w celu zredukowania ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.2 i 4.8).

4.6 Wpływ na płodnoŹć, ciĄŹę i laktację

CiaŹa

Brak danych dotyczĄcych stosowania produktu Xigduo lub dapagliflozyny u kobiet w ciĄŹy. Badania na szczurach z zastosowaniem dapagliflozyny wykazały toksyczny wpływ na rozwijajĄce się nerki w okresie odpowiadajĄcym drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciĄŹy u ludzi (patrz punkt 5.3). Dlatego teŹ, nie naleŹy stosować tego produktu leczniczego w drugim i trzecim trymestrze ciĄŹy. Ograniczone dane ze stosowania metforminy u kobiet ciĄŹarnych nie wskazujĄ na zwi6kszone ryzyko wyst6powania wad wrodzonych. Badania na zwierz6tach z zastosowaniem metforminy nie wykazujĄ szkodliwych oddziaływań tego leku na ciĄŹę, rozwój zarodka i płodu, por6d lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Gdy pacjentka planuje zajŹcie w ciĄŹę, a takŹe podczas ciĄŹy, zaleca się, aby do leczenia cukrzycy nie stosować tego produktu leczniczego, lecz uŹywać insuliny w celu utrzymania st6żenia glukozy we krwi na poziomie maksymalnie zbliŹonym do normalnego, aby zredukować ryzyko wad rozwojowych płodu zwiĄzanych z nieprawidłowĄ glikemiĄ.

Karmienie piersiĄ

Nie wiadomo, czy ten produkt leczniczy lub dapagliflozyna (oraz/lub ich metabolity) przenikajĄ do mleka kobiet. Dost6pne dane z badań farmakodynamicznych i toksykologicznych na zwierz6tach wykazały, Źe dapagliflozyna i jej metabolity przenikajĄ do mleka, jak r6wnieŹ, Źe wywierajĄ one wpływ na karmione potomstwo, zwiĄzany z wlaŹciwoŹciami farmakologicznymi substancji (patrz punkt 5.3). Metformina przenika do mleka szczurzyca w fazie laktacji i jest r6wnieŹ obecna w mleku kobiety w niewielkich iloŹciach. Nie moŹna wykluczyć zagroŹenia dla noworodka/dziecka karmionego piersiĄ.

Tego produktu leczniczego nie naleŹy stosować w okresie karmienia piersiĄ.

PłodnoŹć

Nie badano wpływu tego produktu leczniczego lub dapagliflozyny na płodność u ludzi. U samców i samic szczurów nie wykazano wpływu dapagliflozyny na płodność w przypadku jakiegokolwiek badanej dawki leku. W odniesieniu do metforminy badania u zwierząt nie wykazały jej toksycznego oddziaływania na rozród (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dapagliflozyna lub metformina nie mają lub mogą mieć nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i posługiwanie się maszynami. Należy ostrzec pacjenta o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas jednoczesnego stosowania tego produktu leczniczego z innymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy we krwi, o których wiadomo, że powodują hipoglikemię.

4.8 Działania niepożądane

Wykazano, że produkt Xigduo jest biorównoważny podawanym łącznie dapagliflozynie i metforminie (patrz punkt 5.2). Nie prowadzono żadnych terapeutycznych badań klinicznych z zastosowaniem tabletek Xigduo.

Dapagliflozyna plus metformina

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W analizie wyników 5 kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z metforminą, rezultaty dotyczące bezpieczeństwa były podobne do uzyskanych we wstępnej analizie zbiorczej 12 kontrolowanych placebo badań klinicznych dapagliflozyny (patrz niżej Dapagliflozyna, *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*). Nie stwierdzono żadnych dodatkowych działań niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących dapagliflozynę z metforminą w porównaniu z działaniami zgłaszanymi w odniesieniu do każdej z tych substancji osobno. W analizie zbiorczej dotyczącej osobnego stosowania dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z metforminą 623 pacjentów było leczonych dapagliflozyną 10 mg z metforminą a 523 pacjentów przyjmowało placebo z metforminą.

Dapagliflozyna

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

We wstępnie określonej sumarycznej analizie 12 badań klinicznych kontrolowanych placebo, 1193 ochotników otrzymywało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 1393 przyjmowało placebo.

Całkowita częstość występowania działań niepożądanych (leczenie krótkotrwałe, 24-tygodniowe) u pacjentów leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg była podobna jak w grupie placebo. Nieliczne działania niepożądane powodowały przerwanie terapii, a ich odsetek był podobny w badanych grupach. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii dapagliflozyną w dawce 10 mg to: zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (0,4%), zakażenia układu moczowego (0,3%), nudności (0,2%), zawroty głowy (0,2%), i wysypka (0,2%). U jednego ochotnika otrzymującego dapagliflozynę wystąpiło działanie niepożądane dotyczące wątroby, zdiagnozowane jako polekowe zapalenie wątroby i (lub) autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była hipoglikemia, która zależała od rodzaju stosowanej w każdym badaniu terapii podstawowej. Częstość występowania łagodnej hipoglikemii była zbliżona w badanych grupach, w tym w grupie placebo, z wyjątkiem badań dotyczących terapii skojarzonej dapagliflozyną z pochodnymi sulfonylomocznika (SU) lub z insuliną. W przypadku terapii skojarzonych z pochodnymi sulfonylomocznika i insuliną hipoglikemię obserwowano częściej (patrz poniżej punkt *Hipoglikemia*).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zostały stwierdzone podczas kontrolowanych placebo badań klinicznych dapagliflozyny stosowanej z metforminą, badań klinicznych dotyczących stosowania samej dapagliflozyny, badań klinicznych dotyczących stosowania samej metforminy oraz podczas stosowania tych leków w praktyce klinicznej po ich wprowadzeniu do obrotu. Żadne z tych działań nie zależało od dawki. Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową. Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często

(≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane w badaniach klinicznych dotyczących stosowania dapagliflozyny oraz metforminy o natychmiastowym uwalnianiu, a także według danych uzyskanych w praktyce klinicznej po ich wprowadzeniu do obrotu

Układy i narządy	Bardzo często	Często	Niezbyt często**	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki przełyka i powiązane zakażenia narządów płciowych ^b , zakażenia układu moczowego ^b	świąd sromu i pochwy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną) ^b		niedobór płynów ^b , ^e wzmoczone pragnienie	kwasica mleczanowa ^{§§} niedobór witaminy B12 ^{h,§}
Zaburzenia układu nerwowego		zaburzenia smaku [§]		
Zaburzenia żołądka i jelit	objawy żołądkowo-jelitowe ^{i,§}		zaparcia**	
Zaburzenia ze strony wątroby i układu żółciowego				zaburzenia czynności wątroby [§] zapalenie wątroby [§]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			nadmierna potliwość**	pokrzywka [§] rumień [§] świąd [§]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców*		
Zaburzenia nerek i układu moczowego		bolesność lub utrudnienie oddawania moczu (dyzuria)* wielomocz ^{*,d}	częste oddawanie moczu w nocy**	
Badania laboratoryjne		dyslipidemia ^{*,f} zwiększony hematokryt ^{*,g}	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^{**,***} zwiększenie stężenia mocznika we krwi ^{**,***}	

^a Tabela przedstawia działania niepożądane stwierdzone na podstawie danych z okresu do 24 tygodni (badań krótkoterminowych) niezależnie od stosowania lub nie stosowania leczenia doraźnego z powodu hiperglikemii, z wyjątkiem działań oznaczonych symbolem §, w przypadku których działanie niepożądane i częstość jego występowania są oparte na informacjach z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) metforminy dostępnej w Unii Europejskiej.

^b Należy zapoznać się z treścią właściwego akapitu poniżej, w celu uzyskania bliższych informacji.

^c Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądźci prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych obejmują np. wcześniej zdefiniowane określenia: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołądźci prącia, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, drożdżakowe zapalenie żołądźci prącia, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie prącia, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.

^d Wielomocz obejmuje preferowane określenia: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu.

^e Niedobór płynów obejmuje np. wcześniej zdefiniowane określenia: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie tętnicze.

^f Średnie zmiany procentowe względem wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wynosiły: całkowity cholesterol 1,4% vs. -0,4%; frakcja HDL cholesterolu 5,5% vs. 3,8%; frakcja LDL cholesterolu 2,7% vs. -1,9%; trójglicerydy -5,4% vs. -0,7%.

^g Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wynosiły 2,15% vs. -0,40% w grupie placebo.

^h Długoterminowe leczenie metforminą było związane ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B12, które może bardzo rzadko skutkować klinicznie istotnym niedoborem witaminy B12 (np. niedokrwistością megaloblastyczną).

ⁱ Objawy żołądkowo-jelitowe takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha oraz utrata łaknienia występują najczęściej podczas rozpoczynania leczenia i ustępują samoistnie w większości przypadków.

* zgłaszano u $\geq 2\%$ pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i $\geq 1\%$ częściej niż w grupie placebo.

** zgłaszano u $\geq 0,2\%$ ochotników oraz o $\geq 0,1\%$ częściej oraz u o co najmniej 3 ochotników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, niezależnie od stosowania doraźnego leczenia hiperglikemii w porównaniu z placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Dapagliflozyna plus metformina

Hipoglikemia

W badaniach z zastosowaniem dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą częstość występowania mniejszych epizodów hipoglikemii była podobna w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyną 10 mg plus metforminą (6,9%) oraz w grupie przyjmujących placebo plus metforminę (5,5%). Nie zgłaszano występowania ciężkiej hipoglikemii.

Dapagliflozyna

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależała od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w każdym z badań klinicznych.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z metforminą lub w leczeniu skojarzonym z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej), częstość występowania lekkiej hipoglikemii była podobna ($< 5\%$) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo, do 102 tygodni leczenia. We wszystkich badaniach klinicznych ciężka hipoglikemia występowała niezbyt często, a częstość ta była porównywalna w grupach pacjentów leczonych dapagliflozyną lub placebo. Częstość występowania hipoglikemii była większa w badaniach klinicznych, w których dodatkowo podawano pochodne sulfonilomocznika lub insulinę (patrz punkt 4.5).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę przez okres do 104 tygodni, po 24 i 104 tygodniach zdarzenia ciężkiej hipoglikemii obserwowano odpowiednio u 0,5% i 1,0% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę. Po 24 i 104 tygodniach częstość występowania lekkiej hipoglikemii wynosiła odpowiednio 40,3% i 53,1% wśród pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz 34,0% i 41,6% wśród pacjentów otrzymujących placebo i insulinę.

Niedobór płynów

Reakcje związane z niedoborem płynów (w tym zgłoszenia odwodnienia, hipowolemii lub hipotensji) obserwowano u 0,8% osób przyjmujących 10 mg dapagliflozyny oraz u 0,4% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u $< 0,2\%$ pacjentów a ich częstość była podobna w obu grupach, tj. przyjmujących dapagliflozynę i przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4).

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki przełyka i powiązane zakażenia narządów płciowych

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki przełyka i powiązane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 4,8% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,9% pacjentów stosujących placebo. Większość infekcji miało nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na pierwszą serię standardowego leczenia i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 6,9% i 1,5% dla dapagliflozyny i placebo), a osoby, które wcześniej przebyły tego typu zakażenie, częściej ulegały zakażeniom nawracającym.

Zakażenia układu moczowego

Zakażenia układu moczowego częściej zgłaszano w przypadku dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 4,3% vs. 3,7%; patrz punkt 4.4). Większość zgłaszanych zakażeń było łagodnych do umiarkowanych, a pacjenci reagowali na pierwszą serię standardowego leczenia i zakażenia układu moczowego rzadko powodowały przerwanie stosowania dapagliflozyny. Zakażenia częściej zgłaszano wśród kobiet, a osoby z zakażeniem układu moczowego w wywiadzie częściej ulegały zakażeniom nawracającym.

Parathormon (PTH)

Obserwowano niewielkie zwiększenie stężenia PTH w surowicy, przy czym wzrost stężenia był większy u pacjentów z większą wartością początkową stężenia PTH. Pomiary gęstości mineralnej kości u pacjentów z prawidłową lub nieznacznie zaburzoną czynnością nerek nie wykazały utraty masy kośćca w okresie leczenia wynoszącym jeden rok.

Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych, ogólny odsetek pacjentów z nowotworami złośliwymi lub nowotworami o nieokreślonej złośliwości był zbliżony wśród leczonych dapagliflozyną (1,47%) i placebo lub lekiem porównawczym (1,35%), a w badaniach na zwierzętach nie obserwowano objawów działania rakotwórczego lub mutagennego (patrz punkt 5.3). Rozważając przypadki nowotworów występujących w różnych narządach, ryzyko względne związane z dapagliflozyną przekroczyło 1 dla niektórych nowotworów (guzy pęcherza moczowego, prostaty, piersi) i było poniżej 1 dla innych (np. nowotwory krwi i układu chłonnego, jajnika, nerki), co nie wpłynęło na ogólny wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu związanego z przyjmowaniem dapagliflozyny. Zwiększone lub zmniejszone ryzyko nie było znamienne statystycznie w odniesieniu do żadnego z narządów. Ze względu na brak stwierdzanego rakotwórczego działania w badaniach nieklinicznych, jak również krótki czas, który występował między pierwszą ekspozycją na lek a zdiagnozowaniem nowotworów, związek przyczynowo-skutkowy wydaje się mało prawdopodobny. Stwierdzana numeryczna przewaga nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty musi być interpretowana z ostrożnością, dlatego badania nad tym zagadnieniem będą kontynuowane po wprowadzeniu do obrotu.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

W tej grupie działania niepożądane związane z zaburzeniami czynności nerek lub ich niewydolnością wystąpiły u 2,5% pacjentów leczonych dapagliflozyną i u 1,1% pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4). Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym związanym z czynnością nerek było zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. W większości przypadków te działania niepożądane były przemijające i odwracalne. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat najczęściej działania niepożądane dotyczące niedoboru płynów, najczęściej zgłaszane jako hipotensja, występowały u 1,5% pacjentów leczonych dapagliflozyną oraz u 0,4% pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu jest sprawą istotną. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie prowadzono badań dotyczących usuwania dapagliflozyny z ustroju za pomocą hemodializy. Najbardziej skuteczną metodą usuwania metforminy i mleczanu z ustroju jest hemodializa.

Dapagliflozyna

Dapagliflozyna nie wywiera toksycznego wpływu po zastosowaniu pojedynczych doustnych dawek do 500 mg (50-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) u zdrowych ochotników. U tych ochotników, przez okres zależny od dawki (co najmniej 5 dni dla dawki wynoszącej 500 mg), w moczu występowała glukoza, ale nie odnotowano przypadków odwodnienia, hipotensji lub zaburzeń równowagi elektrolitowej; nie obserwowano również klinicznie znaczącego wpływu na czas trwania odstępu QTc. Częstość występowania hipoglikemii była podobna, jak w grupie placebo. W badaniach klinicznych, w których stosowano dawki do 100 mg (10-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) raz na dobę przez okres 2 tygodni u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2, częstość występowania hipoglikemii była nieznacznie większa niż w grupie placebo i nie zależała od dawki. Odsetki zdarzeń niepożądanych, w tym odwodnienia lub hipotensji, były podobne jak w grupie stosującej placebo. Nie obserwowano również klinicznie znaczących, zależnych od dawki zmian w wynikach badań laboratoryjnych, w tym zmian stężeń elektrolitów i biomarkerów czynności nerek.

W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe leczenie podtrzymujące w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

Metformina

Znaczne przedawkowanie lub współistnienie innych zagrożeń lub czynników ryzyka może prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa jest medycznym stanem zagrożenia i musi być leczona w szpitalu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, Kombinacje doustnych leków zmniejszających stężenie glukozy we krwi, kod ATC: A10BD15.

Mechanizm działania

Produkt Xigduo łączy w sobie dwa produkty lecznicze o działaniu przeciwhiperglikemicznym (przeciwcukrzycowym) o różnych i uzupełniających się mechanizmach działania, co ma na celu poprawienie kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: dapagliflozynę, która jest inhibitorem kotransportera typu 2 sodu i glukozy (SGLT2) oraz chlorowoderek metforminy, który należy do leków z klasy biguanidów.

Dapagliflozyna

Dapagliflozyna jest bardzo silnym (K_i : 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera typu 2 sodu i glukozy (SGLT2).

SGLT2 wykazuje selektywną ekspresję w nerkach, z jednoczesnym brakiem tego ekspresji w ponad 70 innych rodzajach tkanek, (m.in. w wątrobie, tkance mięśniowej, tkance tłuszczowej, piersiach, pęcherzu moczowym i mózgu). SGLT2 jest głównym transporterem odpowiedzialnym za wchłanianie zwrotne glukozy z przesączu kłębuszkowego do krwi. W przebiegu cukrzycy typu 2, pomimo istniejącej hiperglikemii, cały czas odbywa się w nerkach proces wchłaniania zwrotnego przesączonej glukozy. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku poprzez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, które prowadzi do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy (efekt glikozuryczny) obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki, trwa w 24-godzinny okresie przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki temu mechanizmowi zależy od stężenia glukozy we krwi i tempa filtracji kłębuszkowej (GFR). Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźników oceny modelu homeostazy (HOMA, *homeostasis model assessment*) dotyczących czynności komórek β trzustki (HOMA beta-cell).

Wydalanie glukozy z moczem indukowane przez dapagliflozynę związane jest z wydatkiem energetycznym i zmniejszeniem masy ciała. Zahamowanie kotransportu glukozy i sodu przez dapagliflozynę związane jest również z łagodną diurezą i przemijającą natriurezą.

Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest > 1400 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera w jelitach odpowiedzialnego za absorpcję glukozy.

Metformina

Metformina jest lekiem z klasy biguanidów o działaniu przeciwhiperglykemicznym i zmniejsza zarówno podstawowe jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Lek ten nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie wywołuje hipoglikemii.

Metformina może działać poprzez trzy mechanizmy:

- poprzez zmniejszanie wytwarzania glukozy w wątrobie, poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
- poprzez umiarkowane zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę, poprawiając obwodowy wychwyty i wykorzystanie glukozy w mięśniach;
- poprzez opóźnianie wchłaniania glukozy w jelitach.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu poprzez oddziaływanie na syntazę glikogenu. Metformina zwiększa wydajność określonych typów błonowych transporterów glukozy (GLUT-1 oraz GLUT-4).

Efekty farmakodynamiczne

Dapagliflozyna

U zdrowych ochotników, jak i u osób z cukrzycą typu 2 obserwowano zwiększenie ilości glukozy wydalanej z moczem po zastosowaniu dapagliflozyny. Około 70 gramów glukozy na dobę (co odpowiada 280 kcal/dobę) było wydalane z moczem po stosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg na dobę u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez okres 12 tygodni. Długotrwałe wydalanie glukozy z moczem obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg/dobę przez okres do 2 lat.

Wydalanie glukozy z moczem po zastosowaniu dapagliflozyny skutkowało również diurezą osmotyczną i zwiększeniem objętości moczu u pacjentów z cukrzycą typu 2. Zwiększenie objętości moczu u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg utrzymywało się do 12 tygodni, a dodatkowo wydalana objętość wynosiła w przybliżeniu 375 ml na dobę. Zwiększenie objętości moczu związane było z niewielkim i przemijającym zwiększeniem wydalania sodu z moczem, któremu nie towarzyszyły zmiany stężenia sodu w surowicy.

Również wydalanie kwasu moczowego z moczem ulegało przemijającemu zwiększeniu (przez 37 dni), któremu towarzyszyło utrzymujące się zmniejsze stężenia kwasu moczowego w surowicy. Po 24 tygodniach zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy wynosiło od 48,3 do 18,3 mikromola/l (-0,87 do -0,33 mg/dl).

Parametry farmakodynamiczne dapagliflozyny w dawce 5 mg dwa razy na dobę oraz dapagliflozyny w dawce 10 mg jeden raz na dobę były porównywane u zdrowych ochotników. Hamowanie nerkowego wchłaniania zwrotnego glukozy w stanie stacjonarnym oraz ilość glukozy wydalanej z moczem w okresie 24 godzin były takie same w przypadku obu schematów dawkowania.

Metformina

U ludzi, niezależnie od jej oddziaływania na glikemię, metformina wywiera także korzystny wpływ na metabolizm lipidów. Wykazano to w odniesieniu do dawek terapeutycznych w kontrolowanych,

średnioterminowych lub długoterminowych badaniach klinicznych: metformina zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL oraz triglicerydów.

W badaniach klinicznych ze stosowaniem metforminy związane było utrzymanie stabilnej masy ciała lub umiarkowane zmniejszenie masy ciała.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Jednoczesne podawanie dapagliflozyny i metforminy było badane u pacjentów z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas przyjmowania samej tylko metforminy lub metforminy w skojarzeniu z inhibitorem DPP-4 (sitagliptyną) lub insuliną. Leczenie skojarzone dapagliflozyną oraz metforminą we wszystkich dawkach wywoływało klinicznie istotną i statystycznie znamienne poprawę HbA1c oraz glikemii na czczo, w porównaniu z placebo podawanym z metforminą. Te klinicznie istotne efekty glikemiczne utrzymywały się w toku długoterminowych badań przedłużonych trwających do 104 tygodni. Zmniejszenie zawartości HbA1c we krwi było obserwowane we wszystkich podgrupach, w tym wyodrębnionych ze względu na płeć, wiek, rasę, czas trwania choroby oraz początkową wartość wskaźnika masy ciała (BMI). Ponadto, w porównaniu z grupą kontrolną, u pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone dapagliflozyną i metforminą po 24 tygodniach obserwowana była klinicznie istotna i statystycznie znamienne poprawa średnich zmian masy ciała względem wartości początkowej. Zmniejszenie masy ciała utrzymywało się w toku długoterminowych badań przedłużonych trwających do 104 tygodni. Dodatkowo, wykazano, że leczenie dapagliflozyną podawaną dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą jest skuteczne i bezpieczne u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Kontrola glikemiczna

W 52 tygodniowym badaniu klinicznym porównującym dapagliflozynę względem czynnego komparatora (badanie typu non-inferiority) z dodatkową fazą przedłużającą badanie o kolejne 52 tygodnie, dapagliflozyna w dawce 10 mg w dołączeniu do metforminy była oceniana względem pochodnej sulfonylomocznika (glipizyd) w dołączeniu do metforminy, u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii (HbA1c > 6,5% oraz ≤ 10%). Wyniki badania wykazały podobne średnie zmniejszenie zawartości HbA1c względem wartości początkowej do tygodnia 52, w porównaniu z glipizydem, w ten sposób dowodząc, że leczenie dapagliflozyną jest równie skuteczne co leczenie glipizydem w dołączeniu do metforminy (Tabela 2). Po tygodniu 104, skorygowana średnia zmiana zawartości HbA1c względem wartości początkowej wynosiła -0,32% w przypadku dapagliflozyny oraz -0,14% w przypadku glipizydu. Po 52 oraz 104 tygodniach, co najmniej jeden przypadek hipoglikemii wystąpił u istotnie mniejszego odsetka pacjentów w grupie leczonych dapagliflozyną (odpowiednio 3,5% i 4,3%) w porównaniu z grupą leczonych glipizydem (odpowiednio 40,8% i 47%). Odsetek pacjentów pozostających w badaniu w tygodniu 104. wynosił 56,2% w grupie leczonych dapagliflozyną a 50,0% w grupie leczonych glipizydem.

Tabela 2. Wyniki po 52 tygodniach (LOCFa) badania klinicznego z kontrolą względem czynnego komparatora, służącego porównaniu dapagliflozyny z glipizydem, stosowanych jako leczenie uzupełniające terapii metforminą

Parametr	Dapagliflozyna + metformina	Glipizyd + metformina
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Wartości początkowe (średnia)	7,69	7,74
Zmiany względem wartości początkowych ^c	-0,52	-0,52
Różnica względem zestawu glipizyd + metformina ^c (95% CI)	0,00 ^d (-0,11, 0,11)	
Masa ciała (kg)		
Wartości początkowe (średnia)	88,44	87,60
Zmiany względem wartości początkowych ^c	-3,22	1,44
Różnica względem zestawu glipizyd + metformina ^c (95% CI)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

^a LOCF: wynik uzyskany metodą przeniesienia naprzód wyniku ostatniej dokonanej obserwacji (pomiaru)

^b Pacjenci randomizowani i leczeni, u których dostępne były wartości początkowe oraz co najmniej 1 wynik pomiaru po rozpoczęciu leczenia

^c Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości początkowych

^d Równoważność względem zestawu glipizyd + metformina

* Wartości $p < 0,0001$

Dapagliflozyna stosowana jako leczenie uzupełniające z metforminą w monoterapii, z metforminą i z sitagliptyną lub stosowana w skojarzeniu z insuliną (z dodatkowymi lekami doustnymi zmniejszającymi stężenie glukozy, w tym z metforminą, lub bez nich) powodowała statystycznie znaczne zmniejszenie wartości HbA1c po 24 tygodniach, w porównaniu ze zmniejszeniem HbA1c u pacjentów przyjmujących placebo ($p < 0,0001$; Tabele 3 i 4). Dapagliflozyna w dawce 5 mg dwa razy na dobę zapewniała statystycznie znaczne zmniejszenie wartości HbA1c po 16 tygodniach, w porównaniu ze zmniejszeniem HbA1c u pacjentów przyjmujących placebo ($p < 0,0001$; Tabela 3).

Zmniejszenie wartości HbA1c obserwowane po 24 tygodniach utrzymywało się w badaniach dotyczących stosowania kombinacji leków z zastosowaniem dapagliflozyny jako leczenia skojarzonego. W badaniu dotyczącym jej stosowania z metforminą, zmniejszenie zawartości HbA1c utrzymywało się do tygodnia 102 (-0,78% oraz 0,02% skorygowanej średniej zmiany względem wartości początkowych odpowiednio dla dapagliflozyny 10 mg oraz placebo). Po 104 tygodniach terapii insuliną (z doustnym lekiem zmniejszającym stężenie glukozy, w tym z metforminą, lub bez niego), zmniejszenie wartości HbA1c wyniosło odpowiednio -0,71% oraz -0,06% skorygowanej średniej zmiany względem wartości początkowych dla dapagliflozyny 10 mg oraz placebo. Po 48 oraz 104 tygodniach, dawka insuliny pozostawała stała, na poziomie średnio 76 j.m./dobę, w porównaniu do wartości początkowych u pacjentów przyjmujących 10 mg dapagliflozyny. W tygodniu 48 i 104 w grupie przyjmującej placebo zaobserwowano zwiększenie zapotrzebowania o odpowiednio 10,5 j.m./dobę oraz 18,3 j.m./dobę względem wartości początkowej (średnia dobową dawką 84 oraz 92 j.m.). Odsetek pacjentów pozostających w badaniu w tygodniu 104 wyniósł 72,4% w grupie przyjmującej 10 mg dapagliflozyny a 54,8% w grupie przyjmującej placebo.

W odrębnej analizie wyników uzyskanych u pacjentów przyjmujących insulinę oraz metforminę, zmniejszenie zawartości HbA1c podobne do obserwowanego w sumarycznej populacji badań klinicznych zostało stwierdzone u pacjentów leczonych dapagliflozyną z insuliną oraz metforminą. Po 24 tygodniach, zmiana zawartości HbA1c względem wartości początkowych u pacjentów leczonych dapagliflozyną z insuliną oraz metforminą wynosiła -0,93%.

Tabela 3. Wyniki trwających do 24 tygodni (LOCFa) kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących dapagliflozyny jako terapii dodanej w skojarzeniu z samą metforminą lub z metforminą stosowaną z sitagliptyną

	Kombinacja leków terapii dodanej					
	Metformina ¹		Metformina ^{1,b}		Metformina ¹ + Sitagliptyna ²	
	Dapagliflozyna 10 mg raz na dobę	Placebo raz na dobę	Dapagliflozyna 5 mg dwa razy na dobę	Placebo dwa razy na dobę	Dapagliflozyna 10 mg raz na dobę	Placebo raz na dobę
N ^c	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%) Wartości początkowe (średnia)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Zmiana względem wartości początkowych ^d	-0,84	-0,30	-0,65*	-0,30	-0,43	-0,02
Różnica względem placebo ^d (95% CI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,35* (-0,52, -0,18)		-0,40* (-0,58, -0,23)	
Uczestnicy (%) osiągnący: HbA1c < 7% Wartość skorygowana względem wartości początkowych	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
Masa ciała (kg) Wartości początkowe (średnia)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Zmiana względem wartości początkowych ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Różnica względem placebo ^d (95% CI)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,88*** (-2,52, -1,24)		-1,87* (-2,61, -1,13)	

¹ Metformina \geq 1500 mg/dobę; ² sitagliptyna 100 mg/dobę

^a LOCF: wynik ostatniej obserwacji (u pacjentów, którzy otrzymali lek doraźny sprzed zastosowania leku doraźnego) przeniesiony naprzód

^b 16-tygodniowe badanie kliniczne kontrolowane placebo

^c Wszyscy zrandomizowani uczestnicy badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę podwójnie zaślepionego badanego produktu leczniczego podczas krótkoterminowego okresu leczenia podwójnie zaślepionego

^d średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana względem wartości początkowych

* wartości $p < 0,0001$ vs. placebo + doustne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi

**wartości $p < 0,05$ vs. placebo + doustne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi

*** Procentowa zmiana masy ciała była analizowana jako kluczowy drugorzędowy punkt końcowy ($p < 0,0001$); bezwzględna zmiana masy ciała (w kg) była analizowana z nominalną wartością p ($p < 0,0001$).

Tabela 4. Wyniki po 24 tygodniach (LOCFa) kontrolowanego placebo badania klinicznego dotyczącego stosowania dapagliflozyny w połączeniu z insuliną (samą lub z innymi doustnymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy, w tym z metforminą)

Parametr	Dapagliflozyna 10 mg + insulina ± doustne leki obniżające stężenie glukozy ²	Placebo + insulina ± doustne leki obniżające stężenie glukozy ²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Wartości początkowe (średnia)	8,58	8,46
Zmiana względem wartości początkowych ^c	-0,90	-0,30
Różnica względem placebo ^c (95% CI)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Masa ciała (kg)		
Wartości początkowe (średnia)	94,63	94,21
Zmiana względem wartości początkowych ^c	-1,67	0,02
Różnica względem placebo ^c (95% CI)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Średnia dobową dawkę insuliny (j.m.)¹		
Wartości początkowe (średnia) ¹	77,96	73,96
Zmiana względem wartości początkowych ^c	-1,16	5,08
Różnica względem placebo ^c (95% CI)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Uczestnicy badania, u których średnia dobową dawkę insuliny zmniejszyła się o co najmniej 10% (%)	19,7**	11,0

^a LOCF: wynik ostatniej obserwacji/pomiaru (przed datą pierwszego zwiększenia dawki insuliny, o ile było konieczne) przeniesiony naprzód

^b wszyscy randomizowani uczestnicy badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę podwójnie zaślepionego badanego produktu leczniczego podczas krótkotrwałego okresie leczenia podwójnie zaślepionego

^c średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana względem wartości początkowych i obecności doustnych leków zmniejszających stężenie glukozy

*wartości $p < 0,0001$ vs. placebo + insulina ± doustne leki zmniejszające stężenie glukozy

**wartości $p < 0,05$ vs. placebo + insulina ± doustne leki zmniejszające stężenie glukozy

¹ Schematy ze zwiększeniem dawkowania insuliny (z uwzględnieniem insuliny krótkodziałającej, pośredniej oraz podstawowej) były dozwolone tylko, jeżeli uczestnicy spełnili określone a priori kryteria FPG.

² 50% uczestników stosowało insulinę w monoterapii w stanie początkowym; 50% stosowało 1 lub 2 doustne leki zmniejszające stężenie glukozy dodatkowo oprócz insuliny: z tej ostatniej grupy, 80% stosowało samą metforminę, 12% metforminę i pochodną sulfonilomocznika, a pozostali przyjmowali inne leki doustne zmniejszające stężenie glukozy.

Stężenie glukozy na czczo

Stosowanie dapagliflozyny jako terapii dodanej do leczenia samą metforminą (dapagliflozyna 10 mg raz na dobę lub dapagliflozyna 5 mg dwa razy na dobę) lub do leczenia metforminą w skojarzeniu z sitagliptyną lub do leczenia insuliną powodowało statystycznie znaczne zmniejszenie stężenia glukozy na czczo (-1,45 do 1,20 mmol/l [-26,2 do -21,7 mg/dl]) w porównaniu z placebo (-0,58 do 0,18 mmol/l [-10,4 do 3,3 mg/dl]) po 16 tygodniach (dapagliflozyna 5 mg dwa razy na dobę) lub po 24 tygodniach. Efekt taki wystąpił już w 1. tygodniu terapii i utrzymywał się w przedłużonym badaniu do 102. tygodnia.

Stężenie glukozy po posiłku

Stosowanie dapagliflozyny w dawce 10 mg jako terapii dodanej do leczenia sitagliptyną z metforminą doprowadziło do zmniejszenia stężenia glukozy w 2 godzinie po posiłku (w teście doustnego obciążenia glukozą) po 24 tygodniach, które utrzymywało się do 48. tygodnia.

Masa ciała

Stosowanie dapagliflozyny jako terapii dodanej w skojarzeniu z samą metforminą, lub z metforminą i z sitagliptyną lub z insuliną (ze stosowaniem dodatkowych leków zmniejszających stężenie glukozy we krwi, w tym metforminy lub bez) powodowało statystycznie znaczne zmniejszenie masy ciała po 24 tygodniach ($p < 0,0001$, tabele 3 i 4). Działanie to utrzymywało się w badaniach długotrwałych. Po 48 tygodniach różnica masy ciała przy stosowaniu dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z metforminą i z sitagliptyną względem placebo wynosiła -2,07 kg. Po 102 tygodniach, różnica masy ciała między terapią dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z placebo, lub w skojarzeniu z insuliną w porównaniu z placebo wyniosła odpowiednio -2,14 oraz -2,88 kg.

Dapagliflozyna jako terapia dodana do leczenia metforminą w aktywnie kontrolowanym badaniu równoważności, spowodowała istotną statystycznie zmianę masy ciała o -4,65 kg po 52 tygodniach ($p < 0,0001$, tabela 2), które utrzymała się do 104 tygodnia (-5,06 kg) w porównaniu z glipizydem.

W 24-tygodniowym badaniu na 182 ochotnikach z cukrzycą, w którym zastosowano dwuenergetyczną absorpcjometrię rentgenowską (ang. dual energy X-ray absorptiometry – DXA) w celu oceny składu ciała, w przypadku stosowania dapagliflozyny w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą wykazano zmniejszenie w porównaniu z placebo plus metformina, w zakresie masy ciała i masy tkanki tłuszczowej zmierzonych za pomocą DXA raczej niż masy tkanki mięśniowej (tzw. beztłuszczowej masy ciała) lub utraty płynów. Leczenie dapagliflozyną 10 mg w połączeniu z metforminą powodowało ilościowe (numeryczne) zmniejszenie trzewnej tkanki tłuszczowej w porównaniu ze stosowaniem placebo i metforminy, co wykazano w podbadaniu obejmującym wykorzystanie rezonansu magnetycznego.

Ciśnienie tętnicze

Wstępnie zdefiniowana sumaryczna analiza 12 badań klinicznych kontrolowanych placebo wykazała, że stosowanie dapagliflozyny 10 mg powodowało zmianę ciśnienia skurczowego względem wartości początkowych o -4,4 mmHg a rozkurczowego o -2,1 mmHg w porównaniu z odpowiednio -0,9 mmHg i -0,5 mmHg w przypadku placebo po 24 tygodniach.

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

W programie badań klinicznych przeprowadzono metaanalizę przypadków sercowo-naczyniowych. W programie klinicznym u 36,6% ochotników występowały choroby sercowo-naczyniowe w wywiadzie (z wyłączeniem nadciśnienia) w warunkach początkowych, a u 70,0% nadciśnienie tętnicze. Przypadki sercowo-naczyniowe były orzekane przez niezależny komitet orzeczników. Głównym punktem końcowym był czas do wystąpienia pierwszego spośród następujących zdarzeń: zgon z przyczyn krążeniowych, udar mózgu, zawał mięśnia sercowego lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. Częstość występowania epizodów pierwszorzędowych wyniosła 1,64% na pacjento-rok u pacjentów leczonych dapagliflozyną oraz 1,99% na pacjento-rok u pacjentów stosujących leki porównawcze. Współczynnik ryzyka porównujący dapagliflozynę i leki porównawcze wynosił 0,82% (95% CI: 0,58, 1,15), wskazując, iż w tej analizie stosowanie dapagliflozyny nie powoduje zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2. Zgon z przyczyn krążeniowych, zawał mięśnia sercowego oraz udar mózgu były obserwowane ze współczynnikiem ryzyka 0,79 (95% CI: 0,54, 1,17).

Pacjenci z wartością początkową HbA1c $\geq 9\%$

W określonej a priori analizie pacjentów z wartością początkową HbA1c $\geq 9,0\%$ stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg, stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie HbA1c po 24 tygodniach terapii dodanej do leczenia metforminą (skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej: -1,32% w przypadku dapagliflozyny oraz -0,53% w przypadku placebo).

Metformina

W prospektywnym, randomizowanym (UKPDS) badaniu klinicznym określono długoterminową korzyść intensywnej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. Analiza wyników dotyczących pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po niepowodzeniu terapii samą dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wystąpienia wszelkich związanych z cukrzycą powikłań w grupie przyjmujących metforminę (29,8 przypadków/1000 pacjentolat) względem leczonych samą dietą (43,3 przypadków/1000 pacjentolat), $p=0,0023$ oraz względem leczonych pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną w monoterapii potraktowanych łącznie (40,1 przypadków/1000 pacjentolat), $p=0,0034$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny związanej z cukrzycą: metformina 7,5 przypadku/1000 pacjentolat, sama dieta 12,7 przypadków/1000 pacjentolat, $p=0,017$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny: metformina 13,5 przypadku/1000 pacjentolat względem leczonych samą dietą 20,6 przypadku/1000 pacjentolat, ($p=0,011$), oraz względem leczonych pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną w monoterapii potraktowanych łącznie 18,9 przypadków/1000 pacjentolat ($p=0,021$);
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 przypadków/1000 pacjentolat, sama dieta 18 przypadków/1000 pacjentolat, ($p=0,01$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Xigduo we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Uważa się, że produkt złożony Xigduo w tabletkach jest biorównoważny podawanym w skojarzeniu odpowiadającym dawkom dapagliflozyny oraz chlorowodoru metforminy w osobnych tabletkach.

Farmakokinetykę dapagliflozyny stosowanej w dawce 5 mg dwa razy na dobę oraz dapagliflozyny stosowanej w dawce 10 mg raz na dobę porównano u zdrowych ochotników. Podawanie dapagliflozyny w dawce 5 mg dwa razy na dobę skutkowało podobną ekspozycją ogólną (AUC_{ss}) w okresie 24 godzin jak w przypadku dapagliflozyny stosowanej w dawce 10 mg raz na dobę. Zgodnie z przewidywaniami, w porównaniu z dawkowaniem 10 mg raz na dobę podawanie dapagliflozyny w dawce 5 mg dwa razy na dobę skutkowało mniejszym stężeniem maksymalnym (C_{max}) dapagliflozyny w osoczu oraz większym stężeniem minimalnym dapagliflozyny w osoczu (C_{min}).

Interakcje z posiłkami

Podawanie tego produktu leczniczego u zdrowych ochotników po posiłku bogatotłuszczowym w porównaniu do podawania na czczo skutkowało taką samą ekspozycją zarówno na dapagliflozynę jak i na metforminę. Posiłek powodował opóźnienie wystąpienia stężeń maksymalnych o 1 do 2 godzin oraz zmniejszenie stężenia maksymalnego w osoczu o 29% w przypadku dapagliflozyny oraz o 17% w przypadku metforminy. Te zmiany nie są uważane za klinicznie istotne.

Populacja pediatryczna

Farmakokinetyka produktu u dzieci i młodzieży nie była badana.

Poniższe stwierdzenia odnoszą się do właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład tego produktu leczniczego.

Dapagliflozyna

Wchłanianie

Dapagliflozyna jest szybko i dobrze wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie dapagliflozyny w osoczu (C_{max}) osiągane jest zwykle w czasie do 2 godzin po podaniu na czczo. Wartości średnich geometrycznych C_{max} i AUC_T dapagliflozyny w stanie stacjonarnym po zastosowaniu dawek 10 mg raz na dobę wynosiły odpowiednio 158 ng/ml i 628 ng h/ml. Całkowita biodostępność dapagliflozyny po podaniu doustnym dawki 10 mg wynosi 78%.

Dystrybucja

Dapagliflozyna wiąże się z białkami osocza w około 91%. Wiązanie się dapagliflozyny z białkiem nie ulega zmianom w różnych stanach chorobowych (np. w niewydolności nerek lub wątroby). Średnia objętość dystrybucji dapagliflozyny w stanie stacjonarnym wynosi 118 litrów.

Metabolizm

Dapagliflozyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do 3-O-glukuronidu dapagliflozyny, który jest nieaktywnym metabolitem. Dapagliflozyny 3-O-glukuronid lub inne metabolity nie mają udziału w zmniejszaniu stężenia glukozy we krwi. Powstawanie 3-O-glukuronidu dapagliflozyny odbywa się za pośrednictwem UGT1A9, enzymu obecnego w wątrobie i nerkach, a metabolizm za pośrednictwem CYP u ludzi ma mniejsze znaczenie w eliminacji dapagliflozyny.

Eliminacja

Średni końcowy okres półtrwania w osoczu ($t_{1/2}$) dla dapagliflozyny wynosił 12,9 godziny po pojedynczym podaniu dawki 10 mg zdrowym ochotnikom. Średni całkowity klirens układowy dapagliflozyny po podaniu dożylnym wynosił 207 ml/min. Dapagliflozyna i powiązane metabolity są głównie wydalone z moczem, przy czym mniej niż 2% dapagliflozyny jest wydalone w postaci niezmięnionej. Po podaniu 50 mg dapagliflozyny znakowanej radioaktywnym węglem ^{14}C , odzyskano 96%, 75% w moczu a 21% w kale. W kale, około 15% dawki zostało wydalone w postaci substancji niezmięnionej.

Liniowość

Ekspozycja dapagliflozyny rośnie proporcjonalnie do zwiększania jej dawki w zakresie od 0,1 do 500 mg, a jej farmakokinetyka nie zmienia się w czasie podczas stosowania powtarzanych dawek dobowych w okresie do 24 tygodni.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W stanie stacjonarnym (podczas dawkowania 20 mg raz na dobę przez 7 dni) średnia ekspozycja układowa dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek była o odpowiednio 32%, 60% i 87% większa niż u osób z cukrzycą typu 2 i prawidłową czynnością nerek. W stanie stacjonarnym, dobowe wydalenie glukozy z moczem w wysokim stopniu zależało od czynności nerek, a wydalenie glukozy z moczem u pacjentów z cukrzycą typu 2 kształtowało się następująco: 85 g/dobę u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, 52 g/dobę w przypadku łagodnej niewydolności nerek, 18 g/dobę u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek i 11 g/dobę w przypadku ciężkiej niewydolności nerek. Wpływ hemodializy na ekspozycję na dapagliflozynę nie jest znany.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B w skali Child-Pugh) średnie wartości C_{\max} i AUC dapagliflozyny były odpowiednio o 12% i 36% większe niż u zdrowych ochotników z porównywalnej grupy kontrolnej. Różnice te nie są uważane za klinicznie znaczące. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) średnie wartości C_{\max} i AUC były większe o odpowiednio 40% i 67% od wartości obserwowanych w porównywalnej grupie kontrolnej.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie stwierdzano klinicznie znaczącego zwiększenia ekspozycji biorąc pod uwagę tylko wiek u osób w wieku do 70 lat. Jednakże, należy oczekiwać zwiększonej ekspozycji ze względu na związane z wiekiem pogorszenie czynności nerek. Brak wystarczających danych, aby określić stopień ekspozycji na lek u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.

Płeć

Średnia wartość AUC_{ss} dapagliflozyny u kobiet jest o około 22% większa niż u mężczyzn.

Rasa

Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w ekspozycji układowej pomiędzy rasą białą, czarną lub azjatycką.

Masa ciała

Ekspozycja dapagliflozyny zmniejsza się podczas zwiększania masy ciała. W konsekwencji, u pacjentów z mniejszą masą ciała występuje zwiększona ekspozycja, a u pacjentów o większej masie ciała ta ekspozycja jest mniejsza. Jednakże, wspomniane różnice w ekspozycji nie są uważane za klinicznie znaczące.

Dzieci

Nie prowadzono badań dotyczących farmakokinetyki u dzieci.

Metformina

Wchłanianie

Po doustnym podaniu metforminy t_{max} wynosi 2,5 godziny. Bezwzględna biodostępność w przypadku przyjęcia tabletki metforminy 500 mg lub 850 mg wynosi około 50-60% u osób zdrowych. Po doustnym przyjęciu dawki niewchłonięta część leku wydalona z kałem wynosi 20-30%.

Po podaniu doustnym wchłanianie metforminy podlega wysyceniu i jest niepełne. Zakłada się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy ma charakter nieliniowy. Podczas podawania metforminy w zwykle stosowanych dawkach i schematach dawkowania stan stacjonarny stężeń w osoczu jest osiągany w czasie do 24-48 godzin i wynoszą one zasadniczo mniej niż 1 $\mu\text{g/ml}$. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenia metforminy w osoczu (C_{max}) nie przekraczały 5 $\mu\text{g/ml}$, nawet podczas stosowania dawek maksymalnych.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami jest pomijalnie małe. Metformina przenika i umiejscawia się w erytrocytach. Maksymalne stężenie we krwi jest niższe niż maksymalne stężenie w osoczu i pojawia się po mniej więcej tym samym czasie. Krwinki czerwone najwyraźniej stanowią drugorzędowy przedział dystrybucji. Średnia wartość V_d mieściła się w zakresie 63-276 litrów.

Metabolizm

Metformina jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. U ludzi nie stwierdzono występowania jakichkolwiek metabolitów metforminy.

Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy wynosi $> 400 \text{ ml/min}$, co wskazuje na to, że metformina jest eliminowana w drodze filtracji kłębuszkowej oraz wydzielania kanalikowego. Po doustnym podaniu metforminy pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 6,5 godziny.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (stwierdzonym na podstawie pomiarów klirensu kreatyniny) okres półtrwania metforminy w osoczu i we krwi jest wydłużony a klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do zmniejszenia klirensu kreatyniny, co prowadzi do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podawanie dapagliflozyny oraz metforminy łącznie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają przedkliniczne dane bezpieczeństwa odnoszące się do poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład produktu Xigduo.

Dapagliflozyna

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po zastosowaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności, potencjału rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają występowania żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podczas dwuletnich badań nad rakotwórczością, dapagliflozyna nie powodowała indukcji nowotworów u myszy ani u szczurów, w jakichkolwiek dawkach stosowanych w tych badaniach.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

Bezpośrednie podanie dapagliflozyny właśnie odstawionym od matki, młodocianym szczurom oraz pośrednia ekspozycja w późnej fazie ciąży (okres odpowiadający 2 i 3 trymestrowi ciąży u ludzi ze względu na dojrzewanie nerek u człowieka) oraz podczas karmienia piersią wiążą się ze zwiększoną częstością występowania i (lub) nasileniem rozszerzania miedniczek i kanalików nerkowych u potomstwa.

W badaniu toksyczności u młodych, w którym dapagliflozynę podawano bezpośrednio młodemu szczurom w okresie od 21 do 90 doby po urodzeniu, obserwowano przypadki rozszerzenia miedniczek i kanalików nerkowych po zastosowaniu każdej z dawek; ekspozycja u młodocianych przy najmniejszej badanej dawce była ≥ 15 -krotnie większa niż przy maksymalnej dawce zalecanej u ludzi. Zjawiska te związane były z zależnym od dawki zwiększeniem masy nerek i makroskopowym powiększeniem nerek obserwowanym po zastosowaniu każdej z dawek. Rozszerzenie miedniczek i kanalików nerkowych obserwowane u młodocianych zwierząt nie cofnęły się całkowicie w ciągu około 1-miesięcznego okresu obserwacji po podawaniu leku.

W oddzielnym badaniu dotyczącym rozwoju przed- i poporodowego, szczury-matki otrzymywały lek od 6 dnia ciąży do 21 dnia po porodzie, a młode osobniki były pośrednio narażone na działanie leku *in utero* i podczas karmienia. (Prowadzono dodatkowe badanie, aby ocenić ekspozycję na dapagliflozynę w mleku i u szczeniąt.) Zwiększoną częstość występowania lub nasilenie rozszerzenia miedniczek i kanalików nerkowych obserwowano u dorosłego potomstwa matek otrzymujących lek, ale tylko w odniesieniu do największej badanej dawki (ekspozycje dapagliflozyny u matki i młodocianego osobnika były odpowiednio 1415-krotnością i 137-krotnością wartości obserwowanych u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Dodatkowa toksyczność rozwojowa ograniczała się do zależnej od dawki redukcji masy ciała młodocianych szczurów i obserwowana była jedynie po zastosowaniu dawek ≥ 15 mg/kg/dobę (związanych z ekspozycją u młodocianych będącą ≥ 29 -krotnością wartości u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Toksyczność u matek była widoczna tylko przy zastosowaniu najwyższej badanej dawki i ograniczała się do przemijającego zmniejszenia masy ciała i konsumpcji pożywienia w czasie podania leku. Wielkość dawki, która nie powoduje dostrzegalnych efektów ubocznych (NOAEL) w zakresie toksycznego oddziaływania na rozwój, najmniejsza badana dawka, związana jest ekspozycją układową u szczurzy-matki, która stanowi w przybliżeniu 19-krotność wartości występującej u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki.

W dodatkowych badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu u szczurów i królików, dapagliflozynę podawano w okresach zbieżnych z podstawowymi okresami organogenezy u każdego z gatunków. U królików nie obserwowano ani toksyczności u matki ani toksycznego oddziaływania na rozwój po zastosowaniu którejkolwiek z badanych dawek; największej badanej dawce towarzyszyła ekspozycja układowa odpowiadająca 1191-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi. U szczurów, dapagliflozyna nie wykazywała działania letalnego na zarodek jak i teratogenne przy ekspozycjach do 1441-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi.

Metformina

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po zastosowaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności, potencjału rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozród i rozwój osobniczy nie ujawniają występowania żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hydroksypropyloceluloza (E463)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460(i))
Magnezu stearynian (E470b)
Karboksymetyloskrobia sodowa typu A

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy (E1203)
Makrogol 3350 (E1520(iii))
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga stosowania żadnych szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aclar/Aluminium.

Wielkość opakowań:

14, 28, 56 oraz 60 tabletek powlekanych w blistrze bez perforacji

60 x 1 tabletek powlekanych w perforowanych blistrach jednodawkowych.

Opakowanie zbiorcze „multipack” zawierające 196 (2 paczki po 98) tabletek powlekanych w blistrach nieperforowanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

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

EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 tabletek (opakowanie jednostkowe)

EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) tabletek (opakowanie zbiorcze)

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xigduo 5 mg/1000 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera jednowodny propanodiol dapagliflozyny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny oraz 1000 mg chlorowodoru metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletkę).

Żółte, dwuwypukłe, owalne tabletkę powlekane o wymiarach 10,5 x 21,5 mm, z wytłoczonym symbolem "5/1000" po jednej stronie oraz kodem "1069" po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Xigduo jest wskazany jako leczenie uzupełniające do diety i wysiłku fizycznego w cukrzycy typu 2 u pacjentów w wieku od 18 lat w celu poprawy kontroli glikemii

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas stosowania u nich maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii
- w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi obniżającymi glikemię, w tym z insuliną, u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas stosowania u nich metforminy w skojarzeniu z tymi produktami leczniczymi (dostępne dane dotyczące różnych skojarzeń leków przedstawiono w punktach 4.4, 4.5 oraz 5.1)
- u pacjentów już leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas stosowania u nich metforminy w monoterapii lub metforminy w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi glikemię, w tym z insuliną

Zalecane dawkowanie, to jedna tabletkę dwa razy na dobę. Każda tabletkę zawiera określoną dawkę dapagliflozyny oraz metforminy (patrz punkt 2). Pacjenci z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas stosowania u nich metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi glikemię, w tym z insuliną, powinni otrzymywać całkowitą dobową dawkę produktu Xigduo równoważną całkowitej dawce dobowej dapagliflozyny wynoszącej 10 mg oraz całkowitej dobowej już przyjmowanej dawce metforminy albo najbardziej zbliżonej do niej dawce, która jest odpowiednia ze względów terapeutycznych. W przypadku stosowania produktu Xigduo z insuliną należy rozważyć zmniejszenie dawki insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

U pacjentów przechodzących z leczenia osobno przyjmowanymi tabletkami dapagliflozyny i metforminy

Pacjenci przechodzący z leczenia osobno przyjmowanymi tabletkami dapagliflozyny (całkowita dawka dobową 10 mg) oraz metforminy na leczenie produktem Xigduo powinni przyjmować takie same dawki dobowe dapagliflozyny oraz metforminy jak przyjmowane dotychczas lub najbardziej zbliżoną do dotychczasowej dawkę metforminy, która jest odpowiednia terapeutycznie.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek nie ma konieczności dostosowania dawkowania produktu Xigduo. Tego produktu leczniczego nie wolno stosować u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (u pacjentów z klirens kreatyniny [CrCl] < 60 ml/min lub szacowanym tempem filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate) [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m² – patrz punkty 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 oraz 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Tego produktu leczniczego nie wolno stosować u pacjentów z niewydolnością czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 oraz 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

Ze względu na to, że metformina jest eliminowana częściowo przez nerki oraz ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku występuje większe prawdopodobieństwo zaburzenia czynności nerek, produkt leczniczy powinien być stosowany ostrożnie u tych pacjentów. Monitorowanie czynności nerek jest konieczne w celu łatwiejszego zapobiegania związanej ze stosowaniem metforminy kwasicy mleczanowej, szczególnie u osób w podeszłym wieku (patrz punkty 4.3 oraz 4.4). Należy również wziąć pod uwagę możliwość odwodnienia (zmniejszenia objętości wody w ustroju) podczas stosowania dapagliflozyny (patrz punkty 4.4 oraz 5.2). Ze względu na ograniczone doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem Xigduo w tej populacji pacjentów.

Dzieci

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Xigduo u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Xigduo należy podawać dwa razy na dobę, z posiłkami w celu zmniejszenia niepożądanych reakcji ze strony przewodu pokarmowego związanych ze stosowaniem metforminy.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Xigduo jest przeciwwskazane u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- cukrzycową kwasicą ketonową, cukrzycowym stanem przedśpiączkowym;
- umiarkowanym oraz ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min; eGFR < 60 ml/min/1.73 m²) (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 5.2);
- stanami ostrymi, które mogą spowodować zaburzenie czynności nerek, takimi jak:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenie,
 - wstrząs;
- ostrymi lub przewlekłymi chorobami, które mogą powodować niedotlenienie tkanek, takimi jak:
 - niewydolność serca lub niewydolność oddechowa,
 - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego,
 - wstrząs;
- zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 5.2);
- ostrym zatruciem alkoholowym, chorobą alkoholową (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produktu Xigduo nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa jest bardzo rzadkim, lecz poważnym (związanym z wysoką śmiertelnością w przypadkach nieleczonych) powikłaniem metabolicznym, które może wystąpić z powodu akumulacji metforminy, składnika tego produktu leczniczego. Opisywane przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów przyjmujących metforminę występowały głównie u pacjentów z cukrzycą z istotnym zaburzeniem czynności nerek. Częstość występowania kwasicy mleczanowej może i powinna być zmniejszana poprzez dokonywanie oceny również innych powiązanych czynników ryzyka, takich jak słabo kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwała głódówka, nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby oraz wszelkie stany, z którymi związane jest występowanie hipoksji.

Rozpoznanie

Ryzyko kwasicy mleczanowej musi być brane pod uwagę w przypadku występowania oznak nieswoistych takich jak kurcze mięśni z zaburzeniami trawienia, bólem brzucha oraz ciężkim osłabieniem.

Kwasica mleczanowa charakteryzuje się dusznością kwasiczą, bólami brzucha oraz hipotermią, po których następuje śpiączka. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zmniejszenie pH krwi, stężenie mleczanu w osoczu powyżej 5 mmol/l, a także zwiększenie luki anionowej i wskaźnika mleczan/pirogronian. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej należy natychmiast przerwać leczenie produktem Xigduo a pacjent powinien niezwłocznie zostać poddany hospitalizacji (patrz punkt 4.9).

Zaburzenie czynności nerek

Skuteczność dapagliflozyny, która jest składnikiem tego produktu leczniczego, zależy od czynności nerek, dlatego u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma (patrz punkt 4.2). Ponadto, metformina jest wydalana przez nerki, a umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności nerek zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4). Z tego względu nie wolno stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności nerek (u pacjentów z kliresem kreatyniny $[CrCl] < 60$ ml/min lub $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m²; patrz punkt 4.3).

Czynność nerek należy kontrolować zgodnie z poniższym schematem:

- Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie przynajmniej raz w roku (patrz punkt 4.2, 4.8, 5.1 oraz 5.2)
- Przed rozpoczęciem jednoczesnego stosowania innych leków mogących zaburzać czynność nerek, a następnie okresowo przez cały czas leczenia
- W przypadku, gdy czynność nerek zbliża się do umiarkowanej niewydolności, przynajmniej 2 do 4 razy w roku. Jeśli wskaźniki czynności nerek zmniejszą się odpowiednio $CrCl < 60$ ml/min lub $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m², należy bezwzględnie zaprzestać leczenia.

U pacjentów w podeszłym wieku pogorszenie czynności nerek występuje często i jest bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, gdy czynność nerek może ulec zaburzeniu, na przykład podczas rozpoczynania terapii lekami przeciwnadciśnieniowymi lub moczopędnymi lub podczas rozpoczynania leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Pacjenci, u których występuje ryzyko niedoboru płynów, hipotensji i (lub) zaburzeń równowagi elektrolitowej.

W związku z jej mechanizmem działania dapagliflozyna zwiększa diurezę, z czym związane jest jednoczesne, nieznaczne zmniejszenie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 5.1), a efekt ten może być silniej wyrażony u pacjentów z bardzo dużym stężeniem glukozy we krwi.

Ten produkt leczniczy nie jest zalecany do stosowania u pacjentów przyjmujących diuretyki pętłowe (patrz punkt 4.5) oraz u pacjentów z niedoborem płynów, np. z powodu ostrego stanu chorobowego (np. choroba układu pokarmowego).

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których obniżenie ciśnienia tętniczego indukowane dapagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, np. u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą układu krążenia, u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe z hipotensją w wywiadzie oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy, w przypadku wystąpienia współistniejących schorzeń mogących prowadzić do niedoboru płynów, zaleca się dokładne kontrolowanie poziomu płynów (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne z uwzględnieniem pomiaru wskaźnika hematokrytowego) oraz stężeń elektrolitów. U pacjentów, u których wystąpi niedobór płynów, należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego do czasu przywrócenia właściwej zawartości płynów w organizmie (patrz punkt 4.8).

Zakażenia układu moczowego

Z sumarycznej analizy wyników badań klinicznych uzyskanych w okresie do 24 tygodni (patrz punkt 4.8) wynika, iż zakażenia układu moczowego zgłaszano częściej podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo. Przypadki odmiedniczkowego zapalenia nerek obserwowano niezbyt często, a częstość jego występowania była zbliżona do częstości występowania w grupie kontrolnej. Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania tego leku w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek. U takich osób jest również bardziej prawdopodobne stosowanie leczenia przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zmiany czynności nerek, takimi jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora typu 1 dla angiotensyny II (ARB). Zalecenia dotyczące czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku jak i dla pozostałych pacjentów (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.8 oraz 5.1).

W przypadku pacjentów w wieku 65 lat i starszych, działania niepożądane związane z zaburzeniami czynności lub niewydolnością nerek występowały częściej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w porównaniu z placebo. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z czynnością nerek było zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, ale w większości przypadków było ono przemijające i odwracalne (patrz punkt 4.8).

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i częściej są oni leczeni lekami moczopędnymi. Wśród pacjentów w wieku 65 lat i starszych działania niepożądane związane z niedoborem płynów występowały u większego odsetka pacjentów stosujących dapagliflozynę (patrz punkt 4.8).

Doświadczenie terapeutyczne dotyczące stosowania leku u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest bardzo ograniczone. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2 oraz 5.2).

Niewydolność serca

Doświadczenie w stosowaniu leku u pacjentów z niewydolnością serca klasy I-II według NYHA jest ograniczone, brak również doświadczenia z badań klinicznych z dapagliflozyną u pacjentów z klasy III-IV według NYHA.

Pacjenci leczeni pioglitazonem

Choć istnienie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem dapagliflozyny a występowaniem raka pęcherza moczowego jest bardzo mało prawdopodobne (patrz punkt 4.8 i 5.3), na wszelki wypadek nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów leczonych jednocześnie pioglitazonem. Dostępne dane epidemiologiczne dotyczące pioglitazonu wskazują na nieznaczne zwiększenie ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego u pacjentów chorych na cukrzycę leczonych pioglitazonem.

Zwiększony hematokryt

Podczas leczenia dapagliflozyną było obserwowane zwiększenie hematokrytu (patrz punkt 4.8), dlatego niezbędne jest zachowanie ostrożności u pacjentów, u których stwierdzono zwiększony hematokryt jeszcze przed zastosowaniem leczenia.

Dotychczas nie badane terapie skojarzone

Stosowanie dapagliflozyny w połączeniu z analogami peptydów glukagonopodobnych (GLP-1) nie było jeszcze przedmiotem badań.

Badanie moczu

Ze względu na mechanizm działania leku u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni.

Podawanie środków cieniujących zawierających jod

Podanie donaczyniowe środków cieniujących zawierających jod w związku z wykonywanymi badaniami radiologicznymi może prowadzić do niewydolności nerek. Może to powodować kumulację metforminy, która może zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej. Z tego względu stosowanie tego produktu leczniczego musi zostać przerwane przed lub w czasie wykonywania badania radiologicznego i nie może być wznowiane przed upłynięciem 48 godzin od czasu tego badania; wznowienie podawania Xigduo musi zostać poprzedzone sprawdzeniem parametrów czynności nerek, które wykazało iż czynność nerek jest prawidłowa (patrz punkt 4.5).

Zabieg chirurgiczny

Ze względu na to, że ten produkt leczniczy zawiera metforminę, leczenie musi zostać przerwane 48 godzin przed planowym zabiegiem chirurgicznym z zastosowaniem znieczulenia ogólnego, podpajęczynówkowego lub zewnątrzoponowego. Leczenie może zostać wznowione nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu lub przywróceniu żywienia doustnego i tylko, jeżeli stwierdzono normalną czynność nerek.

Zmiana stanu klinicznego pacjentów z uprzednio kontrolowaną cukrzycą typu 2

W związku z tym, że ten produkt leczniczy zawiera metforminę, pacjent z cukrzycą typu 2 uprzednio dobrze kontrolowaną tym lekiem, u którego wystąpią odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych lub kliniczne oznaki zachorowania (szczególnie choroby o niejasnym charakterze i słabo określonej) powinien zostać niezwłocznie przebadany czy nie występują u niego oznaki kwasicy ketonowej lub kwasicy mleczanowej. Badanie powinno obejmować pomiary stężeń elektrolitów oraz ciał ketonowych w surowicy, stężenia glukozy we krwi, oraz - jeżeli jest to wskazane – pH krwi, stężeń mleczanu, pirogronianu oraz metforminy. W przypadku wystąpienia którejkolwiek z wymienionych postaci kwasicy należy niezwłocznie zaprzestać leczenia i podjąć inne odpowiednie działania mające na celu korektę stwierdzonych zaburzeń.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie dawek wielokrotnych dapagliflozyny oraz metforminy nie zmienia w sposób znaczący farmakokinetyki zarówno dapagliflozyny jak i metforminy u osób zdrowych.

Nie przeprowadzono żadnych badań interakcji produktu Xigduo. Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje dotyczące poszczególnych substancji czynnych produktu.

Dapagliflozyna

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne

Ten produkt leczniczy może nasilać działanie moczopędne tiazydów i diuretyków pętlowych i może zwiększać ryzyko odwodnienia i hipotensji (patrz punkt 4.4).

Insulina i substancje zwiększające wydzielanie insuliny

Insulina i substancje zwiększające jej wydzielanie, takie jak pochodne sulfonilomocznika, powodują hipoglikemię. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z insuliną lub substancjami zwiększającymi wydzielanie insuliny może być konieczne zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.2 i 4.8)

Interakcje farmakokinetyczne

Metabolizm dapagliflozyny zachodzi głównie poprzez sprzężanie z kwasem glukuronowym z udziałem UDP–glukuronylotransferazy 1A9 (UGT1A9).

Badania *in vitro* wykazały, iż dapagliflozyna ani nie hamuje działania cytochromu P450(CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani nie pobudza działania CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4. Dlatego też nie oczekuje się, aby ten produkt leczniczy zmieniał klirens metaboliczny stosowanych jednocześnie leków metabolizowanych przez powyższe enzymy.

Wpływ innych produktów leczniczych na dapagliflozynę

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników, z zastosowaniem schematu jednodawkowego wskazują, że farmakokinetyka dapagliflozyny nie ulega zmianie pod wpływem metforminy, pioglitazonu, sitagliptyny, glimepirydu, woglibozy, hydrochlotiazidu, bumetanidyny, walsartanu lub symwastatyny.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z ryfampicyną (która jest induktorem wielu transporterów i enzymów metabolizujących leki) obserwowano 22% zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na wydalanie glukozy z moczem w ciągu 24 godzin. Nie zaleca się zmiany dawkowania. Nie przewiduje się klinicznie istotnego efektu jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z innymi induktorami (np. karbamazepiną, fenytoiną czy fenobarbitem).

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z kwasem mefenamowym (który jest inhibitorem UGT1A9) obserwowano 55% zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na dobowe wydalanie glukozy z moczem. Nie zaleca się zmiany dawkowania.

Wpływ dapagliflozyny na inne produkty lecznicze

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników z zastosowaniem głównie schematu jednodawkowego wskazują, że dapagliflozyna nie zmienia farmakokinetyki pioglitazonu, sitagliptyny, glimepirydu, hydrochlorotiazidu, bumetanidu, walsartanu, digoksyny (substrat P-gp) lub warfaryny (S-warfaryna, substrat CYP2C9) ani działania przeciwwązkowego warfaryny, mierzonego wartością INR. Jednoczesne zastosowanie dapagliflozyny w dawce pojedynczej 20 mg i symwastatyny (substratu CYP3A4) powodowało 19% zwiększenie AUC symwastatyny i 31% zwiększenie AUC symwastatyny w postaci kwasu. Zwiększenie ekspozycji symwastatyny oraz symwastatyny w postaci kwasu nie jest uważane za klinicznie istotne.

Inne rodzaje interakcji

Nie badano wpływu palenia tytoniu, diety, produktów pochodzenia roślinnego czy alkoholu na farmakokinetykę dapagliflozyny.

Populacja pediatryczna

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie wśród dorosłych pacjentów.

Metformina

Nie zalecane terapie skojarzone

W przypadku ostrego zatrucia alkoholowego istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej (szczególnie w przypadku głodówki, niedożywienia lub zaburzenia czynności wątroby) w związku z obecnością w tym produkcie leczniczym metforminy jako jednej z substancji czynnych (patrz punkt 4.4). W związku z tym należy unikać spożywania alkoholu oraz produktów leczniczych zawierających alkohol.

Substancje kationowe, które są eliminowane drogą wydzielania kanalikowego w nerkach (np. cymetydyna) mogą wchodzić w interakcje z metforminą poprzez rywalizowanie o wspólne układy transportowe realizujące transport kanalikowy. Badanie przeprowadzone u siedmiorga przeciętnych, zdrowych ochotników wykazało, że cymetydyna, podawana w dawce 400 mg dwa razy na dobę, zwiększała ekspozycję ogólnoustrojową metforminy (AUC) o 50% a C_{max} o 81%. Z tego względu w przypadku jednoczesnego stosowania u pacjenta kationowych produktów leczniczych eliminowanych w mechanizmie wydzielania

kanalikowego należy rozważyć uważne monitorowanie kontroli glikemii, dostosowanie dawki leku w zakresie zalecanego dawkowania oraz zmiany stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego.

Donaczeniowe podanie środków cieniujących (kontrastu) zawierających jod podczas wykonywania radiologicznych badań diagnostycznych może prowadzić do niewydolności nerek, skutkującej akumulacją metforminy i zagrożeniem wystąpienia kwasicy mleczanowej. Z tego względu stosowanie tego produktu leczniczego musi zostać przerwane przed lub w czasie wykonywania badania radiologicznego i nie może być wznowiane przed upłynięciem 48 godzin od czasu tego badania; wznowienie podawania Xigduo musi zostać poprzedzone sprawdzeniem parametrów czynności nerek, które wykazało iż czynność nerek jest prawidłowa (patrz punkt 4.4).

Skójazzenia leków wymagające ostroźności podczas stosowania

Glikokortykoidy (podawane zarówno ogólnie jak i miejscowo), agoniści receptorów beta-2 adrenergicznych oraz leki moczopędne wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemizującą (zwiększają stężenie glukozy we krwi). Pacjent powinien zostać poinformowany o tym, a pomiary stężenia glukozy we krwi powinny być wykonywane u pacjenta częściej, szczególnie na początku leczenia takimi produktami leczniczymi. Jeżeli to konieczne, dawka leku obniżającego glikemię powinna zostać dostosowana w toku terapii innym produktem leczniczym oraz z chwilą zaprzestania jego stosowania.

Leki moczopędne, w szczególności diuretyki pętłowe, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej ze względu na ich zdolność do pogorszenia czynności nerek.

Insulina oraz leki zwiększające wydzielanie insuliny

Insulina oraz leki zwiększające wydzielanie insuliny, takie jak pochodne sulfonilomocznika, powodują hipoglikemię. Z tego względu podczas stosowania insuliny lub leków zwiększających wydzielanie insuliny z metforminą może być konieczne podawanie ich w zmniejszonych dawkach w celu zredukowania ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.2 i 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu Xigduo lub dapagliflozyny u kobiet w ciąży. Badania na szczurach z zastosowaniem dapagliflozyny wykazały toksyczny wpływ na rozwijające się nerki w okresie odpowiadającym drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciąży u ludzi (patrz punkt 5.3). Dlatego też, nie należy stosować tego produktu leczniczego w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Ograniczone dane ze stosowania metforminy u kobiet ciężarnych nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych. Badania na zwierzętach z zastosowaniem metforminy nie wykazują szkodliwych oddziaływań tego leku na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Gdy pacjentka planuje zajście w ciążę, a także podczas ciąży, zaleca się, aby do leczenia cukrzycy nie stosować tego produktu leczniczego, lecz używać insuliny w celu utrzymania stężenia glukozy we krwi na poziomie maksymalnie zbliżonym do normalnego, aby zredukować ryzyko wad rozwojowych płodu związanych z nieprawidłową glikemią.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ten produkt leczniczy lub dapagliflozyna (oraz/lub ich metabolity) przenikają do mleka kobiet. Dostępne dane z badań farmakodynamicznych i toksykologicznych na zwierzętach wykazały, że dapagliflozyna i jej metabolity przenikają do mleka, jak również, że wywierają one wpływ na karmione potomstwo, związany z właściwościami farmakologicznymi substancji (patrz punkt 5.3). Metformina przenika do mleka szczurzy w fazie laktacji i jest również obecna w mleku kobiety w niewielkich ilościach. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/dziecka karmionego piersią.

Tego produktu leczniczego nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu tego produktu leczniczego lub dapagliflozyny na płodność u ludzi. U samców i samic szczurów nie wykazano wpływu dapagliflozyny na płodność w przypadku jakiejkolwiek badanej dawki leku. W odniesieniu do metforminy badania u zwierząt nie wykazały jej toksycznego oddziaływania na rozród (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dapagliflozyna lub metformina nie mają lub mogą mieć nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i posługiwanie się maszynami. Należy ostrzec pacjenta o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas jednoczesnego stosowania tego produktu leczniczego z innymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy we krwi, o których wiadomo, że powodują hipoglikemię.

4.8 Działania niepożądane

Wykazano, że produkt Xigduo jest biorównoważny podawanym łącznie dapagliflozynie i metforminie (patrz punkt 5.2). Nie prowadzono żadnych terapeutycznych badań klinicznych z zastosowaniem tabletek Xigduo.

Dapagliflozyna plus metformina

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W analizie wyników 5 kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z metforminą, rezultaty dotyczące bezpieczeństwa były podobne do uzyskanych we wstępnej analizie zbiorczej 12 kontrolowanych placebo badań klinicznych dapagliflozyny (patrz niżej Dapagliflozyna, *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*). Nie stwierdzono żadnych dodatkowych działań niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących dapagliflozynę z metforminą w porównaniu z działaniami zgłaszanymi w odniesieniu do każdej z tych substancji osobno. W analizie zbiorczej dotyczącej osobnego stosowania dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z metforminą 623 pacjentów było leczonych dapagliflozyną 10 mg z metforminą a 523 pacjentów przyjmowało placebo z metforminą.

Dapagliflozyna

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

We wstępnie określonej sumarycznej analizie 12 badań klinicznych kontrolowanych placebo, 1193 ochotników otrzymywało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 1393 przyjmowało placebo.

Całkowita częstość występowania działań niepożądanych (leczenie krótkotrwałe, 24-tygodniowe) u pacjentów leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg była podobna jak w grupie placebo. Nieliczne działania niepożądane powodowały przerwanie terapii, a ich odsetek był podobny w badanych grupach. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii dapagliflozyną w dawce 10 mg to: zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (0,4%), zakażenia układu moczowego (0,3%), nudności (0,2%), zawroty głowy (0,2%), i wysypka (0,2%). U jednego ochotnika otrzymującego dapagliflozynę wystąpiło działanie niepożądane dotyczące wątroby, zdiagnozowane jako polekowe zapalenie wątroby i (lub) autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była hipoglikemia, która zależała od rodzaju stosowanej w każdym badaniu terapii podstawowej. Częstość występowania łagodnej hipoglikemii była zbliżona w badanych grupach, w tym w grupie placebo, z wyjątkiem badań dotyczących terapii skojarzonej dapagliflozyną z pochodnymi sulfonylomocznika (SU) lub z insuliną. W przypadku terapii skojarzonych z pochodnymi sulfonylomocznika i insuliną hipoglikemię obserwowano częściej (patrz poniżej punkt *Hipoglikemia*).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zostały stwierdzone podczas kontrolowanych placebo badań klinicznych dapagliflozyny stosowanej z metforminą, badań klinicznych dotyczących stosowania samej dapagliflozyny, badań klinicznych dotyczących stosowania samej metforminy oraz podczas stosowania tych leków w praktyce klinicznej po ich wprowadzeniu do obrotu. Żadne z tych działań nie zależało od dawki. Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową. Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często

(≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane w badaniach klinicznych dotyczących stosowania dapagliflozyny oraz metforminy o natychmiastowym uwalnianiu, a także według danych uzyskanych w praktyce klinicznej po ich wprowadzeniu do obrotu

Układy i narządy	Bardzo często	Często	Niezbyt często**	Bardzo rzadko
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>		zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powięzane zakażenia narządów płciowych ^b , zakażenia układu moczowego ^b	świąd sromu i pochwy	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną) ^b		niedobór płynów ^b , ^e wzmoczone pragnienie	kwasica mleczanowa ^{§§} niedobór witaminy B12 ^{h,§}
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		zaburzenia smaku [§]		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	objawy żołądkowo-jelitowe ^{i,§}		zaparcia ^{**}	
<i>Zaburzenia ze strony wątroby i układu żółciowego</i>				zaburzenia czynności wątroby [§] zapalenie wątroby [§]
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>			nadmierna potliwość ^{**}	pokrzywka [§] rumień [§] świąd [§]
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		ból pleców [*]		
<i>Zaburzenia nerek i układu moczowego</i>		bolesność lub utrudnienie oddawania moczu (dyzuria) [*] wielomocz ^{*,d}	częste oddawanie moczu w nocy ^{**}	
<i>Badania laboratoryjne</i>		dyslipidemia ^{*,f} zwiększony hematokryt ^{*,g}	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^{*,**} zwiększenie stężenia mocznika we krwi ^{*,**}	

^a Tabela przedstawia działania niepożądane stwierdzone na podstawie danych z okresu do 24 tygodni (badań krótkoterminowych) niezależnie od stosowania lub nie stosowania leczenia doraźnego z powodu hiperglikemii, z wyjątkiem działań oznaczonych symbolem §, w przypadku których działanie niepożądane i częstość jego występowania są oparte na informacjach z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) metforminy dostępnej w Unii Europejskiej.

^b Należy zapoznać się z treścią właściwego akapitu poniżej, w celu uzyskania bliższych informacji.

^c Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych obejmują np. wcześniej zdefiniowane określenia: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołądki prącia, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, drożdżakowe zapalenie żołądki prącia, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie prącia, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.

^d Wielomocz obejmuje preferowane określenia: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu.

^e Niedobór płynów obejmuje np. wcześniej zdefiniowane określenia: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie tętnicze.

^f Średnie zmiany procentowe względem wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wynosiły: całkowity cholesterol 1,4% vs. -0,4%; frakcja HDL cholesterolu 5,5% vs. 3,8%; frakcja LDL cholesterolu 2,7% vs. -1,9%; trójglicerydy -5,4% vs. -0,7%.

^g Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wynosiły 2,15% vs. -0,40% w grupie placebo.

^h Długoterminowe leczenie metforminą było związane ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B12, które może bardzo rzadko skutkować klinicznie istotnym niedoborem witaminy B12 (np. niedokrwistością megaloblastyczną).

ⁱ Objawy żołądkowo-jelitowe takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha oraz utrata łaknienia występują najczęściej podczas rozpoczynania leczenia i ustępują samoistnie w większości przypadków.

* zgłaszano u $\geq 2\%$ pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i $\geq 1\%$ częściej niż w grupie placebo.

** zgłaszano u $\geq 0,2\%$ ochotników oraz o $\geq 0,1\%$ częściej oraz u o co najmniej 3 ochotników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, niezależnie od stosowania doraźnego leczenia hiperglikemii w porównaniu z placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Dapagliflozyna plus metformina

Hipoglikemia

W badaniach z zastosowaniem dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą częstość występowania mniejszych epizodów hipoglikemii była podobna w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyną 10 mg plus metforminą (6,9%) oraz w grupie przyjmujących placebo plus metforminę (5,5%). Nie zgłaszano występowania poważnych przypadków hipoglikemii.

Dapagliflozyna

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależała od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w każdym z badań klinicznych.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z metforminą lub w leczeniu skojarzonym z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej), częstość występowania lekkiej hipoglikemii była podobna ($< 5\%$) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo, do 102 tygodni leczenia. We wszystkich badaniach klinicznych ciężka hipoglikemia występowała niezbyt często, a częstość ta była porównywalna w grupach pacjentów leczonych dapagliflozyną lub placebo. Częstość występowania hipoglikemii była większa w badaniach klinicznych, w których dodatkowo podawano pochodne sulfonilomocznika lub insulinę (patrz punkt 4.5).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę przez okres do 104 tygodni, po 24 i 104 tygodniach zdarzenia ciężkiej hipoglikemii obserwowano odpowiednio u 0,5% i 1,0% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę. Po 24 i 104 tygodniach częstość występowania lekkiej hipoglikemii wynosiła odpowiednio 40,3% i 53,1% wśród pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz 34,0% i 41,6% wśród pacjentów otrzymujących placebo i insulinę.

Niedobór płynów

Reakcje związane z niedoborem płynów (w tym zgłoszenia odwodnienia, hipowolemii lub hipotensji) obserwowano u 0,8% osób przyjmujących 10 mg dapagliflozyny oraz u 0,4% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u $< 0,2\%$ pacjentów a ich częstość była podobna w obu grupach, tj. przyjmujących dapagliflozynę i przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4).

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki przełyka i powiązane zakażenia narządów płciowych

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki przełyka i powiązane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 4,8% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,9% pacjentów stosujących placebo. Większość infekcji miało nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na pierwszą serię standardowego leczenia i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 6,9% i 1,5% dla dapagliflozyny i placebo), a osoby, które wcześniej przebyły tego typu zakażenie, częściej ulegały zakażeniom nawracającym.

Zakażenia układu moczowego

Zakażenia układu moczowego częściej zgłaszano w przypadku dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 4,3% vs. 3,7%; patrz punkt 4.4). Większość zgłaszanych zakażeń było łagodnych do umiarkowanych, a pacjenci reagowali na pierwszą serię standardowego leczenia i zakażenia układu moczowego rzadko powodowały przerwanie stosowania dapagliflozyny. Zakażenia częściej zgłaszano wśród kobiet, a osoby z zakażeniem układu moczowego w wywiadzie częściej ulegały zakażeniom nawracającym.

Parathormon (PTH)

Obserwowano niewielkie zwiększenie stężenia PTH w surowicy, przy czym wzrost stężenia był większy u pacjentów z większą wartością początkową stężenia PTH. Pomiary gęstości mineralnej kości u pacjentów z prawidłową lub nieznacznie zaburzoną czynnością nerek nie wykazały utraty masy kośćca w okresie leczenia wynoszącym jeden rok.

Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych, ogólny odsetek pacjentów z nowotworami złośliwymi lub nowotworami o nieokreślonej złośliwości był zbliżony wśród leczonych dapagliflozyną (1,47%) i placebo lub lekiem porównawczym (1,35%), a w badaniach na zwierzętach nie obserwowano objawów działania rakotwórczego lub mutagennego (patrz punkt 5.3). Rozważając przypadki nowotworów występujących w różnych narządach, ryzyko względne związane z dapagliflozyną przekroczyło 1 dla niektórych nowotworów (guzy pęcherza moczowego, prostaty, piersi) i było poniżej 1 dla innych (np. nowotwory krwi i układu chłonnego, jajnika, nerki), co nie wpłynęło na ogólny wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu związanego z przyjmowaniem dapagliflozyny. Zwiększone lub zmniejszone ryzyko nie było znamienne statystycznie w odniesieniu do żadnego z narządów. Ze względu na brak stwierdzanego rakotwórczego działania w badaniach nieklinicznych, jak również krótki czas, który występował między pierwszą ekspozycją na lek a zdiagnozowaniem nowotworów, związek przyczynowo-skutkowy wydaje się mało prawdopodobny. Stwierdzana numeryczna przewaga nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty musi być interpretowana z ostrożnością, dlatego badania nad tym zagadnieniem będą kontynuowane po wprowadzeniu do obrotu.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

W tej grupie działania niepożądane związane z zaburzeniami czynności nerek lub ich niewydolnością wystąpiły u 2,5% pacjentów leczonych dapagliflozyną i u 1,1% pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4). Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym związanym z czynnością nerek było zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. W większości przypadków te działania niepożądane były przemijające i odwracalne. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat najczęściej działania niepożądane dotyczące niedoboru płynów, najczęściej zgłaszane jako hipotensja, występowały u 1,5% pacjentów leczonych dapagliflozyną oraz u 0,4% pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu jest sprawą istotną. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie prowadzono badań dotyczących usuwania dapagliflozyny z ustroju za pomocą hemodializy. Najbardziej skuteczną metodą usuwania metforminy i mleczanu z ustroju jest hemodializa.

Dapagliflozyna

Dapagliflozyna nie wywiera toksycznego wpływu po zastosowaniu pojedynczych doustnych dawek do 500 mg (50-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) u zdrowych ochotników. U tych ochotników, przez okres zależny od dawki (co najmniej 5 dni dla dawki wynoszącej 500 mg), w moczu występowała glukoza, ale nie odnotowano przypadków odwodnienia, hipotensji lub zaburzeń równowagi elektrolitowej; nie obserwowano również klinicznie znaczącego wpływu na czas trwania odstępu QTc. Częstość występowania hipoglikemii była podobna, jak w grupie placebo. W badaniach klinicznych, w których stosowano dawki do 100 mg (10-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) raz na dobę przez okres 2 tygodni u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2, częstość występowania hipoglikemii była nieznacznie większa niż w grupie placebo i nie zależała od dawki. Odsetki zdarzeń niepożądanych, w tym odwodnienia lub hipotensji, były podobne jak w grupie stosującej placebo. Nie obserwowano również klinicznie znaczących, zależnych od dawki zmian w wynikach badań laboratoryjnych, w tym zmian stężeń elektrolitów i biomarkerów czynności nerek.

W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe leczenie podtrzymujące w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

Metformina

Znaczne przedawkowanie lub współistnienie innych zagrożeń lub czynników ryzyka może prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa jest medycznym stanem zagrożenia i musi być leczona w szpitalu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, Kombinacje doustnych leków zmniejszających stężenie glukozy we krwi, kod ATC: A10BD15.

Mechanizm działania

Produkt Xigduo łączy w sobie dwa produkty lecznicze o działaniu przeciwhiperglikemicznym (przeciwcukrzycowym) o różnych i uzupełniających się mechanizmach działania, co ma na celu poprawienie kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: dapagliflozynę, która jest inhibitorem kotransportera typu 2 sodu i glukozy (SGLT2) oraz chlorowoderek metforminy, który należy do leków z klasy biguanidów.

Dapagliflozyna

Dapagliflozyna jest bardzo silnym (K_i : 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera typu 2 sodu i glukozy (SGLT2).

SGLT2 wykazuje selektywną ekspresję w nerkach, z jednoczesnym brakiem tego ekspresji w ponad 70 innych rodzajach tkanek, (m.in. w wątrobie, tkance mięśniowej, tkance tłuszczowej, piersiach, pęcherzu moczowym i mózgu). SGLT2 jest głównym transporterem odpowiedzialnym za wchłanianie zwrotne glukozy z przesączu kłębuszkowego do krwi. W przebiegu cukrzycy typu 2, pomimo istniejącej hiperglikemii, cały czas odbywa się w nerkach proces wchłaniania zwrotnego przesączonej glukozy. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku poprzez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, które prowadzi do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy (efekt glikozuryczny) obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki, trwa w 24-godzinny okresie przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki temu mechanizmowi zależy od stężenia glukozy we krwi i tempa filtracji kłębuszkowej (GFR). Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogenego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźników oceny modelu homeostazy (HOMA, *homeostasis model assessment*) dotyczących czynności komórek β trzustki (HOMA beta-cell).

Wydalanie glukozy z moczem indukowane przez dapagliflozynę związane jest z wydatkiem energetycznym i zmniejszeniem masy ciała. Zahamowanie kotransportu glukozy i sodu przez dapagliflozynę związane jest również z łagodną diurezą i przemijającą natriurezą.

Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest > 1400 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera w jelitach odpowiedzialnego za absorpcję glukozy.

Metformina

Metformina jest lekiem z klasy biguanidów o działaniu przeciwhiperglykemicznym i zmniejsza zarówno podstawowe jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Lek ten nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie wywołuje hipoglikemii.

Metformina może działać poprzez trzy mechanizmy:

- poprzez zmniejszanie wytwarzania glukozy w wątrobie, poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
- poprzez umiarkowane zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę, poprawiając obwodowy wychwyty i wykorzystanie glukozy w mięśniach;
- poprzez opóźnianie wchłaniania glukozy w jelitach.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu poprzez oddziaływanie na syntazę glikogenu. Metformina zwiększa wydajność określonych typów błonowych transporterów glukozy (GLUT-1 oraz GLUT-4).

Efekty farmakodynamiczne

Dapagliflozyna

U zdrowych ochotników, jak i u osób z cukrzycą typu 2 obserwowano zwiększenie ilości glukozy wydalanej z moczem po zastosowaniu dapagliflozyny. Około 70 gramów glukozy na dobę (co odpowiada 280 kcal/dobę) było wydalane z moczem po stosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg na dobę u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez okres 12 tygodni. Długotrwałe wydalanie glukozy z moczem obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg/dobę przez okres do 2 lat.

Wydalanie glukozy z moczem po zastosowaniu dapagliflozyny skutkowało również diurezą osmotyczną i zwiększeniem objętości moczu u pacjentów z cukrzycą typu 2. Zwiększenie objętości moczu u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg utrzymywało się do 12 tygodni, a dodatkowo wydalana objętość wynosiła w przybliżeniu 375 ml na dobę. Zwiększenie objętości moczu związane było z niewielkim i przemijającym zwiększeniem wydalania sodu z moczem, któremu nie towarzyszyły zmiany stężenia sodu w surowicy.

Również wydalanie kwasu moczowego z moczem ulegało przemijającemu zwiększeniu (przez 37 dni), któremu towarzyszyło utrzymujące się zmniejsze stężenia kwasu moczowego w surowicy. Po 24 tygodniach zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy wynosiło od 48,3 do 18,3 mikromola/l (-0,87 do -0,33 mg/dl).

Parametry farmakodynamiczne dapagliflozyny w dawce 5 mg dwa razy na dobę oraz dapagliflozyny w dawce 10 mg jeden raz na dobę były porównywane u zdrowych ochotników. Hamowanie nerkowego wchłaniania zwrotnego glukozy w stanie stacjonarnym oraz ilość glukozy wydalanej z moczem w okresie 24 godzin były takie same w przypadku obu schematów dawkowania.

Metformina

U ludzi, niezależnie od jej oddziaływania na glikemię, metformina wywiera także korzystny wpływ na metabolizm lipidów. Wykazano to w odniesieniu do dawek terapeutycznych w kontrolowanych,

średnioterminowych lub długoterminowych badaniach klinicznych: metformina zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL oraz triglicerydów.

W badaniach klinicznych ze stosowaniem metforminy związane było utrzymanie stabilnej masy ciała lub umiarkowane zmniejszenie masy ciała.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Jednoczesne podawanie dapagliflozyny i metforminy było badane u pacjentów z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas przyjmowania samej tylko metforminy lub metforminy w skojarzeniu z inhibitorem DPP-4 (sitagliptyną) lub insuliną. Leczenie skojarzone dapagliflozyną oraz metforminą we wszystkich dawkach wywoływało klinicznie istotną i statystycznie znamienne poprawę HbA1c oraz glikemii na czczo, w porównaniu z placebo podawanym z metforminą. Te klinicznie istotne efekty glikemiczne utrzymywały się w toku długoterminowych badań przedłużonych trwających do 104 tygodni. Zmniejszenie zawartości HbA1c we krwi było obserwowane we wszystkich podgrupach, w tym wyodrębnionych ze względu na płeć, wiek, rasę, czas trwania choroby oraz początkową wartość wskaźnika masy ciała (BMI). Ponadto, w porównaniu z grupą kontrolną, u pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone dapagliflozyną i metforminą po 24 tygodniach obserwowana była klinicznie istotna i statystycznie znamienne poprawa średnich zmian masy ciała względem wartości początkowej. Zmniejszenie masy ciała utrzymywało się w toku długoterminowych badań przedłużonych trwających do 104 tygodni. Dodatkowo, wykazano, że leczenie dapagliflozyną podawaną dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą jest skuteczne i bezpieczne u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Kontrola glikemiczna

W 52 tygodniowym badaniu klinicznym porównującym dapagliflozynę względem czynnego komparatora (badanie typu non-inferiority) z dodatkową fazą przedłużającą badanie o kolejne 52 tygodnie, dapagliflozyna w dawce 10 mg w dołączeniu do metforminy była oceniana względem pochodnej sulfonilomocznika (glipizyd) w dołączeniu do metforminy, u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii ($HbA1c > 6,5\%$ oraz $\leq 10\%$). Wyniki badania wykazały podobne średnie zmniejszenie zawartości HbA1c względem wartości początkowej do tygodnia 52, w porównaniu z glipizydem, w ten sposób dowodząc, że leczenie dapagliflozyną jest równie skuteczne co leczenie glipizydem w dołączeniu do metforminy (Tabela 2). Po tygodniu 104, skorygowana średnia zmiana zawartości HbA1c względem wartości początkowej wynosiła $-0,32\%$ w przypadku dapagliflozyny oraz $-0,14\%$ w przypadku glipizydu. Po 52 oraz 104 tygodniach, co najmniej jeden przypadek hipoglikemii wystąpił u istotnie mniejszego odsetka pacjentów w grupie leczonych dapagliflozyną (odpowiednio 3,5% i 4,3%) w porównaniu z grupą leczonych glipizydem (odpowiednio 40,8% i 47%). Odsetek pacjentów pozostających w badaniu w tygodniu 104. wynosił 56,2% w grupie leczonych dapagliflozyną a 50,0% w grupie leczonych glipizydem.

Tabela 2. Wyniki po 52 tygodniach (LOCFa) badania klinicznego z kontrolą względem czynnego komparatora, służącego porównaniu dapagliflozyny z glipizydem, stosowanych jako leczenie uzupełniające terapii metforminą

Parametr	Dapagliflozyna + metformina	Glipizyd + metformina
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Wartości początkowe (średnia)	7,69	7,74
Zmiany względem wartości początkowych ^c	-0,52	-0,52
Różnica względem zestawu glipizyd + metformina ^c (95% CI)	0,00 ^d (-0,11, 0,11)	
Masa ciała (kg)		
Wartości początkowe (średnia)	88,44	87,60
Zmiany względem wartości początkowych ^c	-3,22	1,44
Różnica względem zestawu glipizyd + metformina ^c (95% CI)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

^a LOCF: wynik uzyskany metodą przeniesienia naprzód wyniku ostatniej dokonanej obserwacji (pomiaru)

^b Pacjenci randomizowani i leczeni, u których dostępne były wartości początkowe oraz co najmniej 1 wynik pomiaru po rozpoczęciu leczenia

^c Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości początkowych

^d Równoważność względem zestawu glipizyd + metformina

* Wartości $p < 0,0001$

Dapagliflozyna stosowana jako leczenie uzupełniające z metforminą w monoterapii, z metforminą i z sitagliptyną lub stosowana w skojarzeniu z insuliną (z dodatkowymi lekami doustnymi zmniejszającymi stężenie glukozy, w tym z metforminą, lub bez nich) powodowała statystycznie znaczne zmniejszenie wartości HbA1c po 24 tygodniach, w porównaniu ze zmniejszeniem HbA1c u pacjentów przyjmujących placebo ($p < 0,0001$; Tabele 3 i 4). Dapagliflozyna w dawce 5 mg dwa razy na dobę zapewniała statystycznie znaczne zmniejszenie wartości HbA1c po 16 tygodniach, w porównaniu ze zmniejszeniem HbA1c u pacjentów przyjmujących placebo ($p < 0,0001$; Tabela 3).

Zmniejszenie wartości HbA1c obserwowane po 24 tygodniach utrzymywało się w badaniach dotyczących stosowania kombinacji leków z zastosowaniem dapagliflozyny jako leczenia skojarzonego. W badaniu dotyczącym jej stosowania z metforminą, zmniejszenie zawartości HbA1c utrzymywało się do tygodnia 102 (-0,78% oraz 0,02% skorygowanej średniej zmiany względem wartości początkowych odpowiednio dla dapagliflozyny 10 mg oraz placebo). Po 104 tygodniach terapii insuliną (z doustnym lekiem zmniejszającym stężenie glukozy, w tym z metforminą, lub bez niego), zmniejszenie wartości HbA1c wyniosło odpowiednio -0,71% oraz -0,06% skorygowanej średniej zmiany względem wartości początkowych dla dapagliflozyny 10 mg oraz placebo. Po 48 oraz 104 tygodniach, dawka insuliny pozostawała stała, na poziomie średnio 76 j.m./dobę, w porównaniu do wartości początkowych u pacjentów przyjmujących 10 mg dapagliflozyny. W tygodniu 48 i 104 w grupie przyjmującej placebo zaobserwowano zwiększenie zapotrzebowania o odpowiednio 10,5 j.m./dobę oraz 18,3 j.m./dobę względem wartości początkowej (średnia dobową dawką 84 oraz 92 j.m.). Odsetek pacjentów pozostających w badaniu w tygodniu 104 wyniósł 72,4% w grupie przyjmującej 10 mg dapagliflozyny a 54,8% w grupie przyjmującej placebo.

W odrębnej analizie wyników uzyskanych u pacjentów przyjmujących insulinę oraz metforminę, zmniejszenie zawartości HbA1c podobne do obserwowanego w sumarycznej populacji badań klinicznych zostało stwierdzone u pacjentów leczonych dapagliflozyną z insuliną oraz metforminą. Po 24 tygodniach, zmiana zawartości HbA1c względem wartości początkowych u pacjentów leczonych dapagliflozyną z insuliną oraz metforminą wynosiła -0,93%.

Tabela 3. Wyniki trwających do 24 tygodni (LOCFa) kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących dapagliflozyny jako terapii dodanej w skojarzeniu z samą metforminą lub z metforminą stosowaną z sitagliptyną

	Kombinacja leków terapii dodanej					
	Metformina ¹		Metformina ^{1,b}		Metformina ¹ + Sitagliptyna ²	
	Dapagliflozyna 10 mg raz na dobę	Placebo raz na dobę	Dapagliflozyna 5 mg dwa razy na dobę	Placebo dwa razy na dobę	Dapagliflozyna 10 mg raz na dobę	Placebo raz na dobę
N ^c	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%) Wartości początkowe (średnia)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Zmiana względem wartości początkowych ^d	-0,84	-0,30	-0,65*	-0,30	-0,43	-0,02
Różnica względem placebo ^d (95% CI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,35* (-0,52, -0,18)		-0,40* (-0,58, -0,23)	
Uczestnicy (%) osiągnący: HbA1c < 7% Wartość skorygowana względem wartości początkowych	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
Masa ciała (kg) Wartości początkowe (średnia)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Zmiana względem wartości początkowych ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Różnica względem placebo ^d (95% CI)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,88*** (-2,52, -1,24)		-1,87* (-2,61, -1,13)	

¹ Metformina \geq 1500 mg/dobę; ² sitagliptyna 100 mg/dobę

^a LOCF: wynik ostatniej obserwacji (u pacjentów, którzy otrzymali lek doraźny sprzed zastosowania leku doraźnego) przeniesiony naprzód

^b 16-tygodniowe badanie kliniczne kontrolowane placebo

^c Wszyscy zrandomizowani uczestnicy badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę podwójnie zaślepionego badanego produktu leczniczego podczas krótkoterminowego okresu leczenia podwójnie zaślepionego

^d średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana względem wartości początkowych

* wartości $p < 0,0001$ vs. placebo + doustne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi

**wartości $p < 0,05$ vs. placebo + doustne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi

*** Procentowa zmiana masy ciała była analizowana jako kluczowy drugorzędowy punkt końcowy ($p < 0,0001$); bezwzględna zmiana masy ciała (w kg) była analizowana z nominalną wartością p ($p < 0,0001$).

Tabela 4. Wyniki po 24 tygodniach (LOCFa) kontrolowanego placebo badania klinicznego dotyczącego stosowania dapagliflozyny w połączeniu z insuliną (samą lub z innymi doustnymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy, w tym z metforminą)

Parametr	Dapagliflozyna 10 mg + insulina ± doustne leki obniżające stężenie glukozy ²	Placebo + insulina ± doustne leki obniżające stężenie glukozy ²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Wartości początkowe (średnia)	8,58	8,46
Zmiana względem wartości początkowych ^c	-0,90	-0,30
Różnica względem placebo ^c (95% CI)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Masa ciała (kg)		
Wartości początkowe (średnia)	94,63	94,21
Zmiana względem wartości początkowych ^c	-1,67	0,02
Różnica względem placebo ^c (95% CI)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Średnia dobową dawkę insuliny (j.m.)¹		
Wartości początkowe (średnia) ¹	77,96	73,96
Zmiana względem wartości początkowych ^c	-1,16	5,08
Różnica względem placebo ^c (95% CI)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Uczestnicy badania, u których średnia dobową dawkę insuliny zmniejszyła się o co najmniej 10% (%)	19,7**	11,0

^a LOCF: wynik ostatniej obserwacji/pomiaru (przed datą pierwszego zwiększenia dawki insuliny, o ile było konieczne) przeniesiony naprzód

^b wszyscy randomizowani uczestnicy badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę podwójnie zaślepionego badanego produktu leczniczego podczas krótkotrwałego okresie leczenia podwójnie zaślepionego

^c średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana względem wartości początkowych i obecności doustnych leków zmniejszających stężenie glukozy

*wartości $p < 0,0001$ vs. placebo + insulina ± doustne leki zmniejszające stężenie glukozy

**wartości $p < 0,05$ vs. placebo + insulina ± doustne leki zmniejszające stężenie glukozy

¹ Schematy ze zwiększeniem dawkowania insuliny (z uwzględnieniem insuliny krótkodziałającej, pośredniej oraz podstawowej) były dozwolone tylko, jeżeli uczestnicy spełnili określone a priori kryteria FPG.

² 50% uczestników stosowało insulinę w monoterapii w stanie początkowym; 50% stosowało 1 lub 2 doustne leki zmniejszające stężenie glukozy dodatkowo oprócz insuliny: z tej ostatniej grupy, 80% stosowało samą metforminę, 12% metforminę i pochodną sulfonilomocznika, a pozostali przyjmowali inne leki doustne zmniejszające stężenie glukozy.

Stężenie glukozy na czczo

Stosowanie dapagliflozyny jako terapii dodanej do leczenia samą metforminą (dapagliflozyna 10 mg raz na dobę lub dapagliflozyna 5 mg dwa razy na dobę) lub do leczenia metforminą w skojarzeniu z sitagliptyną lub do leczenia insuliną powodowało statystycznie znaczne zmniejszenie stężenia glukozy na czczo (-1,45 do 1,20 mmol/l [-26,2 do -21,7 mg/dl]) w porównaniu z placebo (-0,58 do 0,18 mmol/l [-10,4 do 3,3 mg/dl]) po 16 tygodniach (dapagliflozyna 5 mg dwa razy na dobę) lub po 24 tygodniach. Efekt taki wystąpił już w 1. tygodniu terapii i utrzymywał się w przedłużonym badaniu do 102. tygodnia.

Stężenie glukozy po posiłku

Stosowanie dapagliflozyny w dawce 10 mg jako terapii dodanej do leczenia sitagliptyną z metforminą doprowadziło do zmniejszenia stężenia glukozy w 2 godzinie po posiłku (w teście doustnego obciążenia glukozą) po 24 tygodniach, które utrzymywało się do 48. tygodnia.

Masa ciała

Stosowanie dapagliflozyny jako terapii dodanej w skojarzeniu z samą metforminą, lub z metforminą i z sitagliptyną lub z insuliną (ze stosowaniem dodatkowych leków zmniejszających stężenie glukozy we krwi, w tym metforminy lub bez) powodowało statystycznie znaczne zmniejszenie masy ciała po 24 tygodniach ($p < 0,0001$, tabele 3 i 4). Działanie to utrzymywało się w badaniach długotrwałych. Po 48 tygodniach różnica masy ciała przy stosowaniu dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z metforminą, i z sitagliptyną względem placebo wynosiła -2,07 kg. Po 102 tygodniach, różnica masy ciała między terapią dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z placebo, lub w skojarzeniu z insuliną w porównaniu z placebo wyniosła odpowiednio -2,14 oraz -2,88 kg.

Dapagliflozyna jako terapia dodana do leczenia metforminą w aktywnie kontrolowanym badaniu równoważności, spowodowała istotną statystycznie zmianę masy ciała o -4,65 kg po 52 tygodniach ($p < 0,0001$, tabela 2), które utrzymała się do 104 tygodnia (-5,06 kg) w porównaniu z glipizydem.

W 24-tygodniowym badaniu na 182 ochotnikach z cukrzycą, w którym zastosowano dwuenergetyczną absorpcjometrię rentgenowską (ang. dual energy X-ray absorptiometry - DXA) w celu oceny składu ciała, w przypadku stosowania dapagliflozyny w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą wykazano zmniejszenie w porównaniu z placebo plus metformina, w zakresie masy ciała i masy tkanki tłuszczowej zmierzonych za pomocą DXA raczej niż masy tkanki mięśniowej (tzw. beztłuszczowej masy ciała) lub utraty płynów. Leczenie dapagliflozyną 10 mg w połączeniu z metforminą powodowało ilościowe (numeryczne) zmniejszenie trzewnej tkanki tłuszczowej w porównaniu ze stosowaniem placebo i metforminy, co wykazano w podbadaniu obejmującym wykorzystanie rezonansu magnetycznego.

Ciśnienie tętnicze

Wstępnie zdefiniowana sumaryczna analiza 12 badań klinicznych kontrolowanych placebo wykazała, że stosowanie dapagliflozyny 10 mg powodowało zmianę ciśnienia skurczowego względem wartości początkowych o -4,4 mmHg a rozkurczowego o -2,1 mmHg w porównaniu z odpowiednio -0,9 mmHg i -0,5 mmHg w przypadku placebo po 24 tygodniach.

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

W programie badań klinicznych przeprowadzono metaanalizę przypadków sercowo-naczyniowych. W programie klinicznym u 36,6% ochotników występowały choroby sercowo-naczyniowe w wywiadzie (z wyłączeniem nadciśnienia) w warunkach początkowych, a u 70,0% nadciśnienie tętnicze. Przypadki sercowo-naczyniowe były orzekane przez niezależny komitet orzeczników. Głównym punktem końcowym był czas do wystąpienia pierwszego spośród następujących zdarzeń: zgon z przyczyn krążeniowych, udar mózgu, zawał mięśnia sercowego lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. Częstość występowania epizodów pierwszorzędowych wyniosła 1,64% na pacjento-rok u pacjentów leczonych dapagliflozyną oraz 1,99% na pacjento-rok u pacjentów stosujących leki porównawcze. Współczynnik ryzyka porównujący dapagliflozynę i leki porównawcze wynosił 0,82% (95% CI: 0,58, 1,15), wskazując, iż w tej analizie stosowanie dapagliflozyny nie powoduje zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2. Zgon z przyczyn krążeniowych, zawał mięśnia sercowego oraz udar mózgu były obserwowane ze współczynnikiem ryzyka 0,79 (95% CI: 0,54, 1,17).

Pacjenci z wartością początkową HbA1c $\geq 9\%$

W określonej a priori analizie pacjentów z wartością początkową HbA1c $\geq 9,0\%$ stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg, stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie HbA1c po 24 tygodniach terapii dodanej do leczenia metforminą (skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej: -1,32% w przypadku dapagliflozyny oraz -0,53% w przypadku placebo).

Metformina

W prospektywnym, randomizowanym (UKPDS) badaniu klinicznym określono długoterminową korzyść intensywnej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. Analiza wyników dotyczących pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po niepowodzeniu terapii samą dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wystąpienia wszelkich związanych z cukrzycą powikłań w grupie przyjmujących metforminę (29,8 przypadków/1000 pacjentolat) względem leczonych samą dietą (43,3 przypadków/1000 pacjentolat), $p=0,0023$ oraz względem leczonych pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną w monoterapii potraktowanych łącznie (40,1 przypadków/1000 pacjentolat), $p=0,0034$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny związanej z cukrzycą: metformina 7,5 przypadku/1000 pacjentolat, sama dieta 12,7 przypadków/1000 pacjentolat, $p=0,017$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny: metformina 13,5 przypadku/1000 pacjentolat względem leczonych samą dietą 20,6 przypadku/1000 pacjentolat, ($p=0,011$), oraz względem leczonych pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną w monoterapii potraktowanych łącznie 18,9 przypadków/1000 pacjentolat ($p=0,021$);
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 przypadków/1000 pacjentolat, sama dieta 18 przypadków/1000 pacjentolat, ($p=0,01$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Xigduo we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Uważa się, że produkt złożony Xigduo w tabletkach jest biorównoważny podawanym w skojarzeniu odpowiadającym dawkom dapagliflozyny oraz chlorowodoru metforminy w osobnych tabletkach.

Farmakokinetykę dapagliflozyny stosowanej w dawce 5 mg dwa razy na dobę oraz dapagliflozyny stosowanej w dawce 10 mg raz na dobę porównano u zdrowych ochotników. Podawanie dapagliflozyny w dawce 5 mg dwa razy na dobę skutkowało podobną ekspozycją ogólną (AUC_{ss}) w okresie 24 godzin jak w przypadku dapagliflozyny stosowanej w dawce 10 mg raz na dobę. Zgodnie z przewidywaniami, w porównaniu z dawkowaniem 10 mg raz na dobę podawanie dapagliflozyny w dawce 5 mg dwa razy na dobę skutkowało mniejszym stężeniem maksymalnym (C_{max}) dapagliflozyny w osoczu oraz większym stężeniem minimalnym dapagliflozyny w osoczu (C_{min}).

Interakcje z posiłkami

Podawanie tego produktu leczniczego u zdrowych ochotników po posiłku bogatotłuszczowym w porównaniu do podawania na czczo skutkowało taką samą ekspozycją zarówno na dapagliflozynę jak i na metforminę. Posiłek powodował opóźnienie wystąpienia stężeń maksymalnych o 1 do 2 godzin oraz zmniejszenie stężenia maksymalnego w osoczu o 29% w przypadku dapagliflozyny oraz o 17% w przypadku metforminy. Te zmiany nie są uważane za klinicznie istotne.

Populacja pediatryczna

Farmakokinetyka produktu u dzieci i młodzieży nie była badana.

Poniższe stwierdzenia odnoszą się do właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład tego produktu leczniczego.

Dapagliflozyna

Wchłanianie

Dapagliflozyna jest szybko i dobrze wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie dapagliflozyny w osoczu (C_{max}) osiągane jest zwykle w czasie do 2 godzin po podaniu na czczo. Wartości średnich geometrycznych C_{max} i AUC_{τ} dapagliflozyny w stanie stacjonarnym po zastosowaniu dawek 10 mg raz na dobę wynosiły odpowiednio 158 ng/ml i 628 ng h/ml. Całkowita biodostępność dapagliflozyny po podaniu doustnym dawki 10 mg wynosi 78%.

Dystrybucja

Dapagliflozyna wiąże się z białkami osocza w około 91%. Wiązanie się dapagliflozyny z białkiem nie ulega zmianom w różnych stanach chorobowych (np. w niewydolności nerek lub wątroby). Średnia objętość dystrybucji dapagliflozyny w stanie stacjonarnym wynosi 118 litrów.

Metabolizm

Dapagliflozyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do 3-O-glukuronidu dapagliflozyny, który jest nieaktywnym metabolitem. Dapagliflozyny 3-O-glukuronid lub inne metabolity nie mają udziału w zmniejszaniu stężenia glukozy we krwi. Powstawanie 3-O-glukuronidu dapagliflozyny odbywa się za pośrednictwem UGT1A9, enzymu obecnego w wątrobie i nerkach, a metabolizm za pośrednictwem CYP u ludzi ma mniejsze znaczenie w eliminacji dapagliflozyny.

Eliminacja

Średni końcowy okres półtrwania w osoczu ($t_{1/2}$) dla dapagliflozyny wynosił 12,9 godziny po pojedynczym podaniu dawki 10 mg zdrowym ochotnikom. Średni całkowity klirens układowy dapagliflozyny po podaniu dożylnym wynosił 207 ml/min. Dapagliflozyna i powiązane metabolity są głównie wydalone z moczem, przy czym mniej niż 2% dapagliflozyny jest wydalone w postaci niezmięnionej. Po podaniu 50 mg dapagliflozyny znakowanej radioaktywnym węglem ^{14}C , odzyskano 96%, 75% w moczu a 21% w kale. W kale, około 15% dawki zostało wydalone w postaci substancji niezmięnionej.

Liniowość

Ekspozycja dapagliflozyny rośnie proporcjonalnie do zwiększania jej dawki w zakresie od 0,1 do 500 mg, a jej farmakokinetyka nie zmienia się w czasie podczas stosowania powtarzanych dawek dobowych w okresie do 24 tygodni.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W stanie stacjonarnym (podczas dawkowania 20 mg raz na dobę przez 7 dni) średnia ekspozycja układowa dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek była o odpowiednio 32%, 60% i 87% większa niż u osób z cukrzycą typu 2 i prawidłową czynnością nerek. W stanie stacjonarnym, dobowe wydalenie glukozy z moczem w wysokim stopniu zależało od czynności nerek, a wydalenie glukozy z moczem u pacjentów z cukrzycą typu 2 kształtowało się następująco: 85 g/dobę u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, 52 g/dobę w przypadku łagodnej niewydolności nerek, 18 g/dobę u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek i 11 g/dobę w przypadku ciężkiej niewydolności nerek. Wpływ hemodializy na ekspozycję na dapagliflozynę nie jest znany.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B w skali Child-Pugh) średnie wartości C_{\max} i AUC dapagliflozyny były odpowiednio o 12% i 36% większe niż u zdrowych ochotników z porównywalnej grupy kontrolnej. Różnice te nie są uważane za klinicznie znaczące. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) średnie wartości C_{\max} i AUC były większe o odpowiednio 40% i 67% od wartości obserwowanych w porównywalnej grupie kontrolnej.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie stwierdzano klinicznie znaczącego zwiększenia ekspozycji biorąc pod uwagę tylko wiek u osób w wieku do 70 lat. Jednakże, należy oczekiwać zwiększonej ekspozycji ze względu na związane z wiekiem pogorszenie czynności nerek. Brak wystarczających danych, aby określić stopień ekspozycji na lek u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.

Płeć

Średnia wartość AUC_{ss} dapagliflozyny u kobiet jest o około 22% większa niż u mężczyzn.

Rasa

Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w ekspozycji układowej pomiędzy rasą białą, czarną lub azjatycką.

Masa ciała

Ekspozycja dapagliflozyny zmniejsza się podczas zwiększania masy ciała. W konsekwencji, u pacjentów z mniejszą masą ciała występuje zwiększona ekspozycja, a u pacjentów o większej masie ciała ta ekspozycja jest mniejsza. Jednakże, wspomniane różnice w ekspozycji nie są uważane za klinicznie znaczące.

Dzieci

Nie prowadzono badań dotyczących farmakokinetyki u dzieci.

Metformina

Wchłanianie

Po doustnym podaniu metforminy t_{max} wynosi 2,5 godziny. Bezwzględna biodostępność w przypadku przyjęcia tabletki metforminy 500 mg lub 850 mg wynosi około 50-60% u osób zdrowych. Po doustnym przyjęciu dawki niewchłonięta część leku wydalona z kałem wynosi 20-30%.

Po podaniu doustnym wchłanianie metforminy podlega wysyceniu i jest niepełne. Zakłada się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy ma charakter nieliniowy. Podczas podawania metforminy w zwykle stosowanych dawkach i schematach dawkowania stan stacjonarny stężeń w osoczu jest osiągany w czasie do 24-48 godzin i wynoszą one zasadniczo mniej niż 1 $\mu\text{g/ml}$. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenia metforminy w osoczu (C_{max}) nie przekraczały 5 $\mu\text{g/ml}$, nawet podczas stosowania dawek maksymalnych.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami jest pomijalnie małe. Metformina przenika i umiejscawia się w erytrocytach. Maksymalne stężenie we krwi jest niższe niż maksymalne stężenie w osoczu i pojawia się po mniej więcej tym samym czasie. Krwinki czerwone najwyraźniej stanowią drugorzędowy przedział dystrybucji. Średnia wartość V_d mieściła się w zakresie 63-276 litrów.

Metabolizm

Metformina jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. U ludzi nie stwierdzono występowania jakichkolwiek metabolitów metforminy.

Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy wynosi > 400 ml/min, co wskazuje na to, że metformina jest eliminowana w drodze filtracji kłębuszkowej oraz wydzielania kanalikowego. Po doustnym podaniu metforminy pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 6,5 godziny.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (stwierdzonym na podstawie pomiarów klirensu kreatyniny) okres półtrwania metforminy w osoczu i we krwi jest wydłużony a klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do zmniejszenia klirensu kreatyniny, co prowadzi do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podawanie dapagliflozyny oraz metforminy łącznie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają przedkliniczne dane bezpieczeństwa odnoszące się do poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład produktu Xigduo.

Dapagliflozyna

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po zastosowaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności, potencjału rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają występowania żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podczas dwuletnich badań nad rakotwórczością, dapagliflozyna nie powodowała indukcji nowotworów u myszy ani u szczurów, w jakichkolwiek dawkach stosowanych w tych badaniach.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

Bezpośrednie podanie dapagliflozyny właśnie odstawionym od matki, młodocianym szczurom oraz pośrednia ekspozycja w późnej fazie ciąży (okres odpowiadający 2 i 3 trymestrowi ciąży u ludzi ze względu na dojrzewanie nerek u człowieka) oraz podczas karmienia piersią wiążą się ze zwiększoną częstością występowania i (lub) nasileniem rozszerzania miedniczek i kanalików nerkowych u potomstwa.

W badaniu toksyczności u młodych, w którym dapagliflozynę podawano bezpośrednio młodemu szczurom w okresie od 21 do 90 doby po urodzeniu, obserwowano przypadki rozszerzenia miedniczek i kanalików nerkowych po zastosowaniu każdej z dawek; ekspozycja u młodocianych przy najmniejszej badanej dawce była ≥ 15 -krotnie większa niż przy maksymalnej dawce zalecanej u ludzi. Zjawiska te związane były z zależnym od dawki zwiększeniem masy nerek i makroskopowym powiększeniem nerek obserwowanym po zastosowaniu każdej z dawek. Rozszerzenie miedniczek i kanalików nerkowych obserwowane u młodocianych zwierząt nie cofnęły się całkowicie w ciągu około 1-miesięcznego okresu obserwacji po podawaniu leku.

W oddzielnym badaniu dotyczącym rozwoju przed- i poporodowego, szczury-matki otrzymywały lek od 6 dnia ciąży do 21 dnia po porodzie, a młode osobniki były pośrednio narażone na działanie leku *in utero* i podczas karmienia. (Prowadzono dodatkowe badanie, aby ocenić ekspozycję na dapagliflozynę w mleku i u szczeniąt.) Zwiększoną częstość występowania lub nasilenie rozszerzenia miedniczek i kanalików nerkowych obserwowano u dorosłego potomstwa matek otrzymujących lek, ale tylko w odniesieniu do największej badanej dawki (ekspozycje dapagliflozyny u matki i młodocianego osobnika były odpowiednio 1415-krotnością i 137-krotnością wartości obserwowanych u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Dodatkowa toksyczność rozwojowa ograniczała się do zależnej od dawki redukcji masy ciała młodocianych szczurów i obserwowana była jedynie po zastosowaniu dawek ≥ 15 mg/kg/dobę (związanych z ekspozycją u młodocianych będącą ≥ 29 -krotnością wartości u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Toksyczność u matek była widoczna tylko przy zastosowaniu najwyższej badanej dawki i ograniczała się do przemijającego zmniejszenia masy ciała i konsumpcji pożywienia w czasie podania leku. Wielkość dawki, która nie powoduje dostrzegalnych efektów ubocznych (NOAEL) w zakresie toksycznego oddziaływania na rozwój, najmniejsza badana dawka, związana jest ekspozycją układową u szczurzy-matki, która stanowi w przybliżeniu 19-krotność wartości występującej u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki.

W dodatkowych badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu u szczurów i królików, dapagliflozynę podawano w okresach zbieżnych z podstawowymi okresami organogenezy u każdego z gatunków. U królików nie obserwowano ani toksyczności u matki ani toksycznego oddziaływania na rozwój po zastosowaniu którejkolwiek z badanych dawek; największej badanej dawce towarzyszyła ekspozycja układowa odpowiadająca 1191-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi. U szczurów, dapagliflozyna nie wykazywała działania letalnego na zarodek jak i teratogenne przy ekspozycjach do 1441-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi.

Metformina

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po zastosowaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności, potencjału rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozród i rozwój osobniczy nie ujawniają występowania żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hydroksypropyloceluloza (E463)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460(i))
Magnezu stearynian (E470b)
Karboksymetyloskrobia sodowa typu A

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy (E1203)
Makrogol 3350 (E1520(iii))
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172))

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga stosowania żadnych szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aclar/Aluminium.

Wielkość opakowań:

14, 28, 56 oraz 60 tabletek powlekanych w blistrze bez perforacji

60 x 1 tabletek powlekanych w perforowanych blistrach jednodawkowych.

Opakowanie zbiorcze „multipack” zawierające 196 (2 paczki po 98) tabletek powlekanych w blistrach nieperforowanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

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

EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 tabletek (opakowanie jednostkowe)

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) tabletek (opakowanie zbiorcze)

- 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON – z „Blue Box”

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xigduo 5 mg/850 mg tabletki powlekane
dapagliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny oraz 850 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
60 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podawanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

xigduo 5 mg/850 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON – CZĘŚĆ OPAKOWANIA ZBIORCZEGO MULTIPAK – z "Blue Box"

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xigduo 5 mg/850 mg tabletki powlekane
dapagliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletkę zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny oraz 850 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze Multipak: 196 (2 paczki po 98) tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podawanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/900/006

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xigduo 5 mg/850 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH

KARTON WEWNĘTRZNY – CZĘŚĆ OPAKOWANIA ZBIORCZEGO MULTIPAK – bez „Blue Box”

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xigduo 5 mg/850 mg tabletki powlekane
dapagliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny oraz 850 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

98 tabletek powlekanych. Część opakowania zbiorczego multipak, nie może być sprzedawana osobno.

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podawanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xigduo 5 mg/850 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON – z „Blue Box”

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xigduo 5 mg/1000 mg tabletki powlekane
dapagliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny oraz 1000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
60 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podawanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Data ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/900/012

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

xigduo 5 mg/1000 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON ZEWNĘTRZNY – CZĘŚĆ OPAKOWANIA ZBIORCZEGO MULTIPAK – z "Blue Box"

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xigduo 5 mg/1000 mg tabletki powlekane
dapagliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny oraz 1000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze Multipak: 196 (2 opakowania po 98) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podawanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Data ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/900/012

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xigduo 5 mg/1000 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH

KARTON WEWNĘTRZNY – CZĘŚĆ OPAKOWANIA ZBIORCZEGO MULTIPAK – bez "Blue Box"

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xigduo 5 mg/1000 mg tabletki powlekane
dapagliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka zawiera dapagliflozyny propanodiol jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny oraz 1000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

98 tabletek powlekanych. Część opakowania zbiorczego multipak, nie może być sprzedawana osobno.

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podawanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/900/012

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xigduo 5 mg/1000 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (Z PERFORACJĄ)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xigduo 5 mg/850 mg tabletki powlekane
dapagliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (BEZ PERFORACJI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xigduo 5 mg/850 mg tabletki powlekane
dapagliflozyna metforminy chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Blister 10-tabletkowy: {symbole Słońce [poranek] / Księżyc [wieczór]}

Blister 14-tabletkowy: pn. wt. śr. czw. pt. sb. nd.

{symbole Słońce [poranek] / Księżyc [wieczór]}

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (Z PERFORACJĄ)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xigduo 5 mg/1000 mg tabletki powlekane
dapagliflozyna/metforminy chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (BEZ PERFORACJI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xigduo 5 mg/1000 mg tabletki powlekane
dapagliflozyna / metforminy chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Blister 10-tabletkowy: {symbole Słońce [poranek] / Księżyc [wieczór]}

Blister 14-tabletkowy: pn. wt. śr. czw. pt. sb. nd.

{symbole Słońce [poranek] / Księżyc [wieczór]}