

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigduo 5 mg/850 mg филмирани таблетки
Xigduo 5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Xigduo 5 mg/850 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентно на 5 mg дапаглифлозин (dapagliflozin), и 850 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

Xigduo 5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентно на 5 mg дапаглифлозин (dapagliflozin), и 1 000 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Xigduo 5 mg/850 mg филмирани таблетки

Кафяви, двойно изпъкнали, 9,5 x 20 mm елипсовидни филмирани таблетки с гравирани надпис „5/850” от едната страна и „1067” от другата страна.

Xigduo 5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Жълти, двойно изпъкнали, 10,5 x 21,5 mm елипсовидни филмирани таблетки с гравирани надпис „5/1000” от едната страна и „1069” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Xigduo е показан при възрастни за лечение на захарен диабет тип 2 като допълнение към диетата и физическата активност:

- при пациенти, с недостатъчен контрол при монотерапия с метформин, в максимално поносима доза;
- в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на диабет при пациенти с недостатъчен гликемичен контрол с метформин и тези лекарствени продукти;
- при пациенти, които вече се лекуват с комбинация от дапаглифлозин и метформин като отделни таблетки.

За резултатите от проучвания по отношение на комбинация на терапии, ефекти върху гликемичния контрол и сърдечносъдови събития, както и проучваните популации, вижте точки 4.4, 4.5 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни с нормална бъбречна функция (скорост на гломерулна филтрация [GFR] ≥ 90 ml/min)

Препоръчителната доза е една таблетка два пъти дневно. Всяка таблетка съдържа фиксирана доза дапаглифлозин и метформин (вж. точка 2).

За пациенти с недостатъчен контрол при монотерапия с метформин или с метформин в комбинация с други лекарствени продукти за лечението на диабет

Пациенти, при които не се постига достатъчен гликемичен контрол при монотерапия с метформин или с метформин в комбинация с други лекарствени продукти, , за лечението на диабет трябва да получават обща дневна доза Xigduo, еквивалентна на 10 mg дапаглифлозин, плюс общата дневна доза метформин, или вече приеманата най-близка терапевтично подходяща доза. Когато Xigduo се използва в комбинация с инсулин или инсулинов секретагог като сулфонилурейно производно, може да се обмисли използването на по-ниска доза инсулин или сулфонилурейно производно, за да се намали риска от развитие на хипогликемия (вж. точки 4.5 и 4.8).

За пациенти, преминаващи от отделни таблетки дапаглифлозин и метформин

Пациентите, преминаващи от отделни таблетки дапаглифлозин (10 mg обща дневна доза) и метформин на Xigduo, трябва да получават същата дневна доза дапаглифлозин и метформин, която вече приемат или най-близката терапевтично подходяща доза метформин.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Преди започване на лечение с продукти, съдържащи метформин, трябва да се направи оценка на GFR стойностите, а след това - поне веднъж годишно. При пациенти с повишен риск от по-нататъшно прогресиране на бъбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст трябва по-често да се прави оценка на бъбречната функция, например на всеки 3-6 месеца.

Максималната дневна доза метформин е препоръчително да се раздели на 2–3 дози дневно. Преди да се помисли за започване на метформин при пациенти с GFR < 60 ml/min, трябва да се оценят факторите, които могат да повишат риска от лактатна ацидоза (вж. точка 4.4).

Ако не е достъпна дозова форма на Xigduo с адекватно количество на активното вещество, вместо комбинация с фиксирани дози трябва да се използват отделните монокомпоненти.

Таблица 1. Дозировка при пациенти с бъбречно увреждане

GFR ml/min	Метформин	Дапаглифлозин
60-89	Максималната дневна доза е 3 000 mg. Може да се помисли за намаляване на дозата поради понижената бъбречна функция.	Максималната дневна доза е 10 mg.
45-59	Максималната дневна доза е 2 000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.	Максималната дневна доза е 10 mg.
30-44	Максималната дневна доза е 1 000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.	Максималната дневна доза е 10 mg. Глюкозопонижаващата ефикасност на дапаглифлозин е намалена.
< 30	Метформин е противопоказан.	Максималната дневна доза е 10 mg. Поради ограничен опит, не се препоръчва започване на лечение с дапаглифлозин при пациенти с GFR < 25 ml/min. Глюкозопонижаващата ефикасност на дапаглифлозин най-вероятно липсва.

Чернодробно увреждане

Този лекарствен продукт не трябва да се използва при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Старческа възраст (≥ 65 години)

Тъй като метформин се елиминира частично чрез бъбреците, и поради това, че при по-възрастните пациенти вероятността от намалена бъбречна функция е по-голяма, Xigduo трябва да се използва внимателно с напредване на възрастта. Необходимо е проследяване на бъбречната функция, за да се предотврати възникването на свързана с метформин лактатна ацидоза, особено при по-възрастни пациенти (вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Xigduo при деца и юноши на възраст от 0 до < 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Xigduo трябва да се приема през устата два пъти дневно с храна, за да се намалят стомашно-чревните нежелани реакции, свързани с метформин.

4.3 Противопоказания

Xigduo е противопоказан при пациенти със:

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- всеки тип остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза);
- диабетна прекома;
- тежка бъбречна недостатъчност ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2);
- остри състояния с потенциал за изменение на бъбречната функция, като например:
 - дехидратация,
 - тежка инфекция,
 - шок;
- остро или хронично заболяване, което може да предизвика тъканна хипоксия, като например:
 - сърдечна или дихателна недостатъчност,
 - пресен миокарден инфаркт,
 - шок;
- чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2);
- остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза, много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често настъпва при остро влошаване на бъбречната функция, кардио-респираторно заболяване или сепсис. Натрупването на метформин настъпва при остро влошаване на бъбречната функция и увеличава риска от лактатна ацидоза.

В случай на дехидратиране (тежка диария или повръщане, треска или намален прием на течности), трябва временно да се спре приема на Xigduo и е препоръчително да се установи връзка с медицински специалист.

Приемът на лекарствени продукти, които могат остро да увредят бъбречната функция (като антихипертензивни средства, диуретици и нестероидни противовъзпалителни средства [НСПВС]) трябва да се започне с повишено внимание при пациенти, лекувани с метформин. Други рискови фактори за лактатна ацидоза са прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност, недостатъчно контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване и

всякакви състояния, свързани с хипоксия, както и едновременната употреба на лекарствени продукти, които могат да причинят лактатна ацидоза (вж. точки 4.3 и 4.5).

Пациентите и/или болногледачите трябва да бъдат информирани за риска от лактатна ацидоза. Лактацидозата се характеризира с ацидозна диспнея, коремна болка, мускулни крампи, астения и хипотермия, последвани от кома. В случай на съмнение за симптоми пациентът трябва да спре приема на Xigduo и незабавно да потърси медицински помощ. Диагностичните лабораторни находки са понижено кръвно pH ($< 7,35$), повишени нива на плазмения лактат над 5 mmol/l и увеличени анионен дефицит и съотношение лактат/пируват.

Пациенти с установени или подозирани митохондриални заболявания

При пациенти с установени митохондриални заболявания, като синдром на митохондриална енцефалопатия с лактатна ацидоза и инсултopodobни епизоди (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes, MELAS) и наследствен диабет и глухота по майчина линия (Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD), метформин не се препоръчва поради риска от обостряне на лактатна ацидоза и неврологични усложнения, които може да доведат до влошаване на заболяването.

В случай на признаци и симптоми, показателни за MELAS синдром или MIDD, след приема на метформин, лечението с метформин трябва да се спре веднага и да се направи бърза диагностична оценка.

Бъбречна функция

Глюкозопонижаващата ефикасност на дапаглифлозин зависи от бъбречната функция, и е намалена при пациенти с $\text{GFR} < 45 \text{ ml/min}$, а при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане най-вероятно липсва (вж. точки 4.2, 5.1 и 5.2).

Метформин се екскретира чрез бъбреците, и умерено до тежко бъбречно увреждане повишава риска от лактатна ацидоза (вж. точка 4.4). Бъбречната функция трябва да се оценява преди започване на лечението и редовно след това (вж. точка 4.2). Метформин е противопоказан при пациенти с $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ и трябва временно да се преустанови при наличие на състояния, които променят бъбречната функция (вж. точка 4.3).

Понижението на бъбречната функция при по-възрастни пациенти е често срещано и асимптоматично. Трябва да се обърне специално внимание когато бъбречна функция може да се увреди, например в началото на антихипертензивна или диуретична терапия, или когато се започва лечение с НСПВС.

Употреба при пациенти с риск от обемно изчерпване и/или хипотония

Поради механизма си на действие, дапаглифлозин повишава диурезата, което може да доведе до умерено понижаване на кръвното налягане, наблюдавано в клинични проучвания (вж. точка 5.1). То може да бъде по-изразено при пациенти с високи концентрации на глюкоза в кръвта.

Трябва да се внимава с пациенти, за които пониженото артериално налягане, причинено от дапаглифлозин, може да е рисково, като пациенти на антихипертензивна терапия с анамнеза за хипотония или по-възрастни пациенти.

В случаи на интеркурентни заболявания, които могат да доведат до обемно изчерпване (напр. стомашно-чревно заболяване), се препоръчва внимателно мониториране на вътресъдовия обем (напр. физикално изследване, измерване на артериалното налягане, лабораторни изследвания, включително на хематокрита) и електролитите. Препоръчва се временно прекъсване на лечението с този лекарствен продукт при пациенти, които развиват обемно изчерпване, докато изчерпването се коригира (вж. точка 4.8).

Диабетна кетоацидоза

Редки случаи на диабетна кетоацидоза (ДКА), включително животозастрашаващи случаи и случаи с летален изход, са докладвани при пациенти лекувани с инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2), включително дапаглифлозин. В редица случаи, състоянието е било с атипична изява, само с умерено повишени стойности на глюкозата в кръвта, под 14 mmol/l (250 mg/dl). Не е известно дали е по-вероятно ДКА да се развие при по-високи дози дапаглифлозин.

Рискът от диабетна кетоацидоза трябва да се има предвид в случай на поява на неспецифични симптоми като гадене, повръщане, анорексия, коремна болка, прекомерна жажда, затруднено дишане, обърканост, необичайна умора или сънливост. При появата на тези симптоми пациентите трябва да се изследват за кетоацидоза незабавно, независимо от нивото на кръвната глюкоза.

При пациенти, при които ДКА е подозирана или е диагностицирана, лечението с дапаглифлозин трябва да се преустанови незабавно.

Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични процедури или поради остри сериозни заболявания. При тези пациенти се препоръчва наблюдение на нивата на кетони. Желателно е да се измерват нивата на кетоните в кръвта, а не в урината. Лечението с дапаглифлозин може да се възобнови, когато стойностите на кетоните са нормални и състоянието на пациента се стабилизира.

Преди започване на лечение с дапаглифлозин трябва да се вземат под внимание тези фактори от анамнезата на пациента, които могат да доведат до предиспозиция за кетоацидоза.

Пациентите, при които има по-висок риск за развитие на ДКА включват пациенти с нисък функционален резерв на бета-клетките (напр. пациенти с диабет тип 2 с нисък С-пептид или латентен автоимунен диабет при възрастни (Latent autoimmune diabetes in adults, LADA) или пациенти с анамнеза за панкреатит), пациенти със състояния, водещи до ограничен прием на храна или тежка дехидратация, пациенти с намалена доза на инсулина и пациенти с повишена нужда от инсулин поради остро протичаща болест, операция или злоупотреба с алкохол. При тези пациенти инхибиторите на SGLT2 трябва да се прилагат с повишено внимание.

Не се препоръчва започване отново на лечение с инхибитор на SGLT2 при пациенти с анамнеза за ДКА по време на лечение с инхибитор на SGLT2, освен ако не се идентифицира и отстрани друг недвусмислен отключващ фактор.

Безопасността и ефикасността на Xigduo при пациенти с диабет тип 1 не са установени и Xigduo не трябва да се използва за лечение на пациенти с диабет тип 1. В проучванията за диабет тип 1 ДКА се съобщава често.

Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Fournier)

Съобщава се за постмаркетингови случаи на некротизиращ фасциит на перинеума (известен също като гангрена на Фурние) при пациенти от женски и мъжки пол, приемащи SGLT2 инхибитори (вж. точка 4.8). Това е рядко, но сериозно и потенциално животозастраващо събитие, което изисква спешна хирургична интервенция и лечение с антибиотици.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако изпитват комбинация от симптоми на болка, чувствителност, зачервяване или подуване в областта на гениталиите или перинеума, с повишена температура или неразположение. Да се има предвид, че некротизиращият фасциит може да се предхожда от урогенитална инфекция или абсцес на перинеума. Ако съществува съмнение за гангрена на Fournier, Xigduo трябва да се прекрати и да се започне незабавно лечение (включително антибиотици и хирургично дебридиране).

Инфекции на пикочните пътища

Екскрецията на глюкоза в урината може да е свързана с повишен риск от инфекции на пикочните пътища; ето защо трябва да се обмисли временно спиране на лечението, когато се лекува пиелонефрит или уросепсис.

Старческа възраст (≥ 65 години)

При пациентите в старческа възраст може да съществува по-голям риск от обемно изчерпване, както и по-голяма вероятност да са на лечение с диуретици.

Пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат нарушена бъбречна функция и/или да са на лечение с антихипертензивни лекарствени продукти, които могат да причинят промени в бъбречната функция, като инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-I) и ангиотензин II – тип 1 рецепторни блокери (АРБ). За пациентите в старческа възраст важат същите препоръки по отношение на бъбречната функция, както и за останалите пациенти (вж. точки 4.2, 4.4, 4.8 и 5.1).

Сърдечна недостатъчност

Опитът с дапаглифлозин при пациенти с IV ФК по New York Heart Association (NYHA) е ограничен.

Повишен хематокрит

Наблюдава се повишен хематокрит при лечение с дапаглифлозин (вж. точка 4.8). Пациентите с изразено повишение на хематокрита трябва да бъдат наблюдавани и изследвани за подлежащо хематологично заболяване.

Ампутации на долни крайници

Наблюдава се увеличаване на случаите на ампутация на долен крайник (предимно на пръст) при провеждащи се дългосрочни клинични проучвания с друг инхибитор на SGLT2. Не е известно дали това представлява ефект на класа лекарства. Важно е пациентите, както всички пациенти с диабет, да бъдат съветвани да полагат рутинни профилактични грижи за ходилата си.

Лабораторни изследвания на урина

Поради механизма на действие на този лекарствен продукт, урината на приемащите го пациенти ще е положителна за глюкоза.

Приложение на йодирани контрастни средства

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, водеща до натрупването на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Xigduo трябва да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие, че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна (вж. точки 4.2 и 4.5).

Операция

Xigduo трябва да се спре по време на операция под обща, спинална или епидурална анестезия. Лечението може да бъде възобновено не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяването на храненето през уста, и при условие, че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна.

Промяна в клиничния статус на пациенти с преди това контролиран диабет тип 2

Тъй като този лекарствен продукт съдържа метформин, ако пациент с диабет тип 2, който преди това е бил добре контролиран с него, покаже лабораторни отклонения или развие клинично заболяване (особено неясно и трудноопределимо), той трябва незабавно да се оцени за наличие на кетоацидоза или лактацидоза. Оценката трябва да включва серумни електролити и кетони, кръвна глюкоза и, ако е показано, рН на кръвта, нива на лактат, пируват и метформин. Ако възникне някаква форма на ацидоза, лечението трябва незабавно да бъде преустановено и да се инициират други подходящи коригиращи мерки.

Понижаване на нивото/дефицит на витамин В12

Метформин може да понижи серумните нива на витамин В12. Рискът от понижаване на нивото на В12 се увеличава с увеличаване на дозата метформин, с продължителността на лечението и/или при пациенти с рискови фактори, за които е известно, че причиняват недостиг на витамин В12. В случай на съмнение за недостиг на витамин В12 (като анемия или невропатия), серумните нива на витамин В12 трябва да се наблюдават. Може да се наложи периодично наблюдение на витамин В12 при пациенти с рискови фактори за недостиг на витамин В12. Терапията с метформин трябва да продължи докато се понася добре, не е противопоказана и е осигурено подходящо коригиращо лечение за недостиг на витамин В12 в съответствие с настоящите клинични указания.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на многократни дози дапаглифлозин и метформин не променя значително фармакокинетиката на дапаглифлозин или на метформин при здрави лица.

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с Xigduo. Следните данни отразяват наличната информация за отделните активни вещества.

Дапаглифлозин

Фармакодинамични взаимодействия

Диуретици

Този лекарствен продукт може да увеличи диуретичния ефект на тиазидите и на бримковите диуретици, и може да повиши риска от дехидратация и хипотония (вж. точка 4.4).

Инсулин и инсулинови секретагози

Инсулинът и инсулиновите секретагози, каквито са сулфонилурейните производни, предизвикват хипогликемия. Ето защо, може да е необходима по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, за да се намали риска от хипогликемия, когато се използват в комбинация с дапаглифлозин (вж. точки 4.2 и 4.8).

Фармакокинетични взаимодействия

Дапаглифлозин се метаболизира главно чрез глюкурониране, медирано от UDP-глюкуронозилтрансфераза 1A9 (UGT1A9).

В *in vitro* проучвания дапаглифлозин нито инхибира цитохром Р450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, нито индуцира CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. Ето защо, не се очаква този лекарствен продукт да промени метаболитния клирънс на едновременно прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират от тези ензими.

Ефект на други лекарствени продукти върху дапаглифлозин

Проведените при здрави доброволци проучвания за взаимодействия, главно при дизайн с прилагане на единична доза, показват, че фармакокинетиката на дапаглифлозин не се повлиява

от пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, воглибоза, хидрохлоротиазид, буметанид, валсартан или симвастатин.

След едновременно приложение на дапаглифлозин с рифампицин (индуктор на различни активни транспортери и лекарствометаболизиращи ензими), се наблюдава понижение с 22% на системната експозиция (AUC) на дапаглифлозин, но без клинично значим ефект върху 24-часовата екскреция на глюкоза с урината. Не се препоръчва корекция на дозата. Не се очаква клинично значим ефект при приложение с други индуктори (напр. карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал).

След едновременно приложение на дапаглифлозин с мефенаминова киселина (инхибитор на UGT1A9) се наблюдава повишаване с 55% на системната експозиция на дапаглифлозин, без обаче това да има клинично значим ефект върху 24-часовата екскреция на глюкоза с урината. Не се препоръчва корекция на дозата.

Ефект на дапаглифлозин върху други лекарствени продукти

Дапаглифлозин може да повиши бъбречната екскреция на литий и нивата му в кръвта може да се понижат. Серумната концентрация на литий трябва да се проследява по-често след започване на лечение с дапаглифлозин. Моля, насочете пациента към лекаря, предписващ литий, за да се следи неговата серумна концентрация.

В проведените проучвания за взаимодействия при здрави доброволци, главно при дизайн с прилагане на единична доза, дапаглифлозин не повлиява фармакокинетиката на пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, хидрохлоротиазид, буметанид, валсартан, дигоксин (субстрат на P-gp) или варфарин (S-варфарин, субстрат на CYP2C9), или на антикоагулантните ефекти на варфарин, измерени чрез INR. Комбинация от 20 mg еднократна доза дапаглифлозин и симвастатин (субстрат на CYP3A4) води до повишаване с 19% на AUC на симвастатин и повишаване с 31% на AUC на симвастатиновата киселина. Повишените експозиции на симвастатин и симвастатинова киселина не се считат за клинично значими.

Взаимодействие с 1,5-анхидроглицитол (1,5-AG) тест

Не се препоръчва проследяване на гликемичния контрол чрез 1,5-AG тест, тъй като измерването на 1,5-AG е ненадеждно при оценката на гликемичния контрол при пациенти, приемащи SGLT2 инхибитори. Препоръчително е използването на алтернативни методи за проследяване на гликемичния контрол.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Метформин

Не се препоръчва съпътстваща употреба

Катионните вещества, които се елиминират чрез бъбречна тубулна секреция (напр. циметидин) могат да взаимодействат с метформин като се конкурират за общи транспортни системи в бъбречните тубули. Проучване, проведено при седем нормални здрави доброволци, показва, че циметидин, приложен с доза 400 mg два пъти дневно, увеличава системната експозиция (AUC) на метформин с 50% и C_{max} с 81%. Поради това, трябва да се имат предвид внимателно проследяване на гликемичния контрол, коригиране на дозата в рамките на препоръчителната дозировка и промени в лечението на диабета, когато се прилагат едновременно катионни лекарствени продукти, които се елиминират чрез бъбречна тубулна секреция.

Алкохол

Алкохолната интоксикация се свързва с повишен риск от лактатна ацидоза, особено в случай на гладуване, недोхранване или чернодробно увреждане, поради активното вещество метформин на този лекарствен продукт (вж. точка 4.4). Консумацията на алкохол и приема на лекарствени продукти, съдържащи алкохол, трябва да се избягва.

Йодирани контрастни средства

Вътресъдово приложение на йодирани контрастни средства може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, което има за резултат кумулиране на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Xigduo трябва задължително да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна (вж. точки 4.2 и 4.4).

Комбинация, изискваща предпазни мерки при употреба

Глюкокортикоидите (прилагани системно и локално), бета-2 агонистите и диуретиците притежават вътрешноприсъща хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде информиран и кръвната глюкоза да се проследява по-често, особено в началото на лечението с такива лекарствени продукти. Ако е необходимо, дозата на глюкозопонижаващия лекарствен продукт трябва да се коригира с другия лекарствен продукт по време на терапия и при преустановяването му.

Някои лекарствени продукти могат да се отразят неблагоприятно на бъбречната функция, което може да увеличи риска от лактатна ацидоза, например НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа (COX) II, ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, особено бримкови диуретици. При започването или употребата на такива продукти в комбинация с метформин е необходимо внимателно проследяване на бъбречната функция.

Инсулин и инсулинови секретагози

Инсулинът и инсулиновите секретагози, каквито са сулфонилурейните производни, предизвикват хипогликемия. Ето защо, може да е необходима по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, за да се намали риска от хипогликемия, когато се използват в комбинация с метформин (вж. точки 4.2 и 4.8).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни за употребата на Xigduo или дапаглифлозин при бременни жени. Проучванията при плъхове, третирани с дапаглифлозин, показват токсични ефекти върху развиващия се бъбрек през периода, съответстващ на втория и третия триместър от бременността при хора (вж. точка 5.3). Поради това, употребата на този лекарствен продукт не се препоръчва през втория и третия триместър на бременността. Ограничени данни за употребата на метформин при бременни жени не показват, че употребата на метформин е свързана с повишен риск от вродени малформации. Проучванията при животни с метформин не показват вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното или феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Когато пациентката планира бременност и по време на бременност, се препоръчва диабетът да не се лекува с този лекарствен продукт, а да се използва инсулин за поддържане нивата на глюкозата в кръвта, възможно най-близко до норматалните, за да се намали рискът от малформации на фетуса, свързан с абнормни нива на глюкоза в кръвта.

Кърмене

Не е известно дали този лекарствен продукт или дапаглифлозин (и/или неговите метаболити) се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на дапаглифлозин/метаболитите в млякото, както и фармакологично-медиирани ефекти върху малките (вж. точка 5.3). Метформин се екскретира в кърмата на човека в малки количества. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Този лекарствен продукт не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Ефектът на този лекарствен продукт или дапаглифлозин върху фертилитета не е проучван при хора. При мъжки и женски плъхове, дапаглифлозин не показва ефекти върху фертилитета при нито една от тестваните дози. Относно метформин, изпитванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Xigduo не повлиява, или повлиява пренебрежимо, способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени за риск от развитие на хипогликемия, когато този лекарствен продукт се използва в комбинация с други глюкозопонижаващи лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват хипогликемия.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Доказано е, че Xigduo е биоеквивалентен на едновременно прилагани дапаглифлозин и метформин (вж. точка 5.2). Не са провеждани терапевтични клинични изпитвания с Xigduo таблетки.

Дапаглифлозин плюс метформин

Резюме на профила на безопасност

При анализа на 5 плацебо-контролирани клинични изпитвания с добавяне на дапаглифлозин към метформин, резултатите от безопасността са подобни на тези от предварително уточнения сборен анализ на 13 плацебо-контролирани изпитвания с дапаглифлозин (вж. „Дапаглифлозин, Резюме на профила на безопасност”, по-долу). Не са идентифицирани допълнителни нежелани реакции в групата с дапаглифлозин плюс метформин, в сравнение със съобщените при отделните компоненти. В отделен сборен анализ с добавяне на дапаглифлозин към метформин, 623 участници са лекувани с 10 mg дапаглифлозин като допълнение към метформин, а 523 са лекувани с плацебо плюс метформин.

Дапаглифлозин

Резюме на профила на безопасност

В клиничните проучвания при захарен диабет тип 2, повече от 15 000 пациенти са лекувани с дапаглифлозин.

Първоначалната оценка на безопасността и поносимостта е проведена в предварително уточнен сборен анализ на 13 краткосрочни (до 24 седмици) плацебо-контролирани проучвания с 2 360 пациенти лекувани с 10 mg дапаглифлозин и 2 295 пациенти с плацебо.

В проучването с дапаглифлозин за сърдечносъдов изход (DECLARE, вж. точка 5.1), 8 574 пациенти получават 10 mg дапаглифлозин и 8 569 получават плацебо, с медиана на времето на експозиция 48 месеца. Общо експозицията на дапаглифлозин е 30 623 пациентогодини.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции във всички клинични проучвания са гениталните инфекции.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са идентифицирани в плацебо-контролираните клинични проучвания с дапаглифлозин плюс метформин, в клиничните проучвания с дапаглифлозин и с метформин, и при постмаркетинговия опит. Нито една не е дозозависима. Изброените по-долу нежелани реакции са класифицирани по честота и системо-органен клас (СОК). Категориите по честота са дефинирани съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2. Нежелани реакции в клиничните изпитвания с дапаглифлозин и метформин с незабавно освобождаване и постмаркетингови данни^а

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Инфекции и инфестации		Вулвовагинит, баланит и свързани с тях генитални инфекции ^{*, б, в} Инфекции на пикочните пътища ^{*, б, г}	Микотична инфекция ^{**}		Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Fournier) ^{б, й}
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия (при едновременно а употреба със СУП или инсулин) ^б	Понижаване/дефицит на витамин В12 ^{й, §}	Обемно изчерпване ^{б, д} Жажда ^{**}	Диабетна кетоацидоза ^{б, й, к}	Лактацидоза
Нарушения на нервната система		Нарушения на вкуса [§] Замаяност			
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревни симптоми ^{з, §}		Констипация [*] Сухота в устата ^{**}		
Чернодробни нарушения					Нарушения на чернодробната функция [§] Хепатит [§]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив ^л			Уртикария [§] Еритем [§] Пруритус [§]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в гърба [*]			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия Полиурия ^{*, с}	Никтурия ^{**}		Тубулоинтерстициален нефрит

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Вулво-вагинален сърбеж** Генитален сърбеж**		
Изследвания		Повишен хематокрит ^ж Намален бъбречен клирънс на креатинина ^{по} време на началното лечение ^б Дислипидемия ^и	Повишаване на креатинина в кръвта по време на началното лечение ^{**, б} Повишаване на уреята в кръвта ^{**} Намаляване на теглото ^{**}		

^аВ таблицата са показани нежеланите реакции, идентифицирани от данни до 24 седмици (краткосрочни), независимо от прилагането на животоспасяващи лекарства при гликемия, с изключение на тези, отбелязани с § (вж. по-долу).

^бЗа допълнителна информация, вижте съответната подточка по-долу.

^в„Вулвовагинит, баланит и свързани с тях генитални инфекции” включват, например, предварително дефинираните предпочитани термини: вулво-вагинална гъбична инфекция, вагинална инфекция, баланит, генитална гъбична инфекция, вулво-вагинална кандидоза, вулвовагинит, кандидозен баланит, генитална кандидоза, генитална инфекция, генитална инфекция при мъже, инфекция на пениса, вулвит, бактериален вагинит, абсцес на вулвата.

^гИнфекция на пикочните пътища включва следните предпочитани термини, изброени по реда на честотата на съобщаване: инфекция на пикочните пътища, цистит, инфекция на пикочните пътища, причинена от *Escherichia*, инфекция на пикочо-половите пътища, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекция на бъбреците и простатит.

^д„Обемно изчерпване” включва например предварително дефинираните предпочитани термини: дехидратация, хиповолемия, хипотония.

^е„Полиурия” включва предпочитаните термини: полиурия, повишена продукция на урина.

^жСредната промяна на хематокрита от изходна стойност е 2,30% за 10 mg дапаглифлозин спрямо -0,33% за плацебо. Стойности на хематокрита > 55% се съобщават при 1,3% от участниците, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, в сравнение с 0,4% при участниците на плацебо.

^зСтомашно-чревни симптоми, като гадене, повръщане, диария, коремна болка и загуба на апетит, възникват най-често в началото на терапията и в повечето случаи отзвучават спонтанно.

^иСредната промяна в проценти, от изходната стойност за 10 mg дапаглифлозин, в сравнение с плацебо, е съответно: общ холестерол 2,5% спрямо -0,0%; HDL-холестерол 6,0% спрямо 2,7%; LDL-холестерол 2,9% спрямо -1,0%; триглицериди -2,7% спрямо -0,7%.

^иВижте точка 4.4.

^кСъобщено в проучването за сърдечносъдов изход при пациенти със захарен диабет тип 2 (DECLARE). Честотата е на годишна база.

^лНежелана реакция, регистрирана в постмаркетинговото наблюдение. Обрив включва следните предпочитани термини, изброени според честотата в клиничните проучвания: обрив, генерализиран обрив, пруритозен обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, пустулозен обрив, везикуларен обрив и еритематозен обрив. В активните и плацебо-контролирани клинични проучвания (дапаглифлозин N=5 936, пълна извадка N=3 403), честотата на обрив е подобна за дапаглифлозин (1,4%) и за цялата извадка (1,4%), съответно.

^{*}Съобщени при $\geq 2\%$ от участниците и $\geq 1\%$ повече, и най-малко 3-ма участници повече при пациентите, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, в сравнение с плацебо.

^{**}Съобщени от изследователя като възможно свързани, вероятно свързани или свързани с лечението и съобщени при $\geq 0,2\%$ от участниците и $\geq 0,1\%$ повече, и поне 3-ма участници повече от пациентите, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, в сравнение с плацебо.

[§]Нежеланата реакция и категориите по честота за метформин се основават на информация от КХП на продуктите, съдържащи метформин в Европейския съюз.

Описание на избрани нежелани реакции Дапаглифлозин плюс метформин

Хипогликемия

При проучвания с дапаглифлозин в комбинация с метформин, се съобщават леки епизоди на хипогликемия със сходна честота в групата, лекувана с 10 mg дапаглифлозин плюс метформин (6,9%) и в групата с плацебо плюс метформин (5,5%). Не се съобщават тежки събития на хипогликемия. Подобни наблюдения са направени и за комбинацията дапаглифлозин и метформин при нелекувани досега пациенти.

В проучване с допълваща терапия към метформин и сулфониурейно производно, до 24 седмици, се съобщава за леки епизоди на хипогликемия при 12,8% от пациентите, които получават 10 mg дапаглифлозин плюс метформин и сулфониурейно производно, и при 3,7% от пациентите, които получават плацебо плюс метформин и сулфониурейно производно. Не се съобщават тежки събития на хипогликемия.

Дапаглифлозин

Вулвовагинит, баланит и сродни генитални инфекции

В сборния анализ на 13 проучвания за безопасност, вулвовагинит, баланит и сродни генитални инфекции се съобщават при 5,5% и 0,6% от участниците, получаващи съответно 10 mg дапаглифлозин и плацебо. Повечето инфекции са леки до умерено тежки и участниците се повлияват от начален курс на стандартно лечение, като рядко се стига до преустановяване на лечението с дапаглифлозин. Тези инфекции са по-чести при жени (съответно 8,4% и 1,2% за дапаглифлозин и плацебо), а при участниците с анамнеза за предходни такива съществува по-голяма вероятност за развитие на рецидив на инфекцията.

В проучването DECLARE, броят на пациентите със сериозни нежелани събития на генитални инфекции е малък и балансиран: 2 пациенти във всяка от групите на дапаглифлозин и плацебо.

При употребата на дапаглифлозин се съобщава за случаи на фимоза/придобита фимоза, едновременно с генитални инфекции, в някои случаи с необходимост от циркумцизия.

Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Fournier)

Съобщава се за постмаркетингови случаи на гангрена на Fournier при пациенти приемащи SGLT2 инхибитори, включително дапаглифлозин (вж. точка 4.4).

В проучването DECLARE, при 17 160 пациенти със захарен диабет тип 2 и медиана на времето на експозиция 48 месеца, се съобщават общо 6 случая на гангрена на Fournier, един в групата на лечение с дапаглифлозин и 5 в групата на плацебо.

Хипогликемия

Честотата на развитие на хипогликемия зависи от вида на основното лечение, използвано във всяко проучване.

В проучванията на дапаглифлозин като допълнение към метформин или към ситаглиптин (със или без метформин), честотата на леки епизоди на хипогликемия е сходна (< 5%) в различните терапевтични групи, включително и плацебо, до 102 седмици на лечение. Във всички проучвания тежките събития на хипогликемия са нечести и със сравними честоти в групите на дапаглифлозин или плацебо. В проучване с добавяне на терапия с инсулин, е наблюдавана по-висока честота на развитие на хипогликемия (вж. точка 4.5).

В проучване с добавяне на дапаглифлозин към лечение с инсулин до 104 седмици, се съобщават епизоди на значителна хипогликемия при 0,5% и 1,0% от участниците, лекувани с 10 mg дапаглифлозин плюс инсулин, съответно на седмици 24 и 104, и при 0,5% от участниците, в групите, лекувани с плацебо плюс инсулин, на седмици 24 и 104. На седмици 24 и 104 се съобщават епизоди на незначителна хипогликемия съответно при 40,3% и 53,1% от участниците, получаващи 10 mg дапаглифлозин плюс инсулин, и при 34,0% и 41,6% от участниците, получаващи плацебо плюс инсулин.

Не се наблюдава повишен риск от значима хипогликемия при лечение с дапаглифлозин в сравнение с плацебо в проучването DECLARE. Значими събития на хипогликемия се съобщават при 58 (0,7%) пациенти, лекувани с дапаглифлозин, и 83 (1,0%) пациенти на плацебо.

Обемно изчерпване

В сборния анализ на 13 проучвания за безопасност реакции, които предполагат обемно изчерпване (включващи съобщения за дехидратация, хиповолемиа или хипотония), се съобщават съответно при 1,1% и 0,7% от пациентите, получаващи 10 mg дапаглифлозин и плацебо; сериозни реакции настъпват при < 0,2% от пациентите, като са равномерно разпределени между 10 mg дапаглифлозин и плацебо (вж. точка 4.4).

В проучването DECLARE, броят на пациентите със събития, които предполагат обемно изчерпване, е балансиран между групите на лечение – съответно 213 (2,5%) и 207 (2,4%) в групите на дапаглифлозин и плацебо. Сериозни нежелани събития се съобщават съответно при 81 (0,9%) и 70 (0,8%) в групите на дапаглифлозин и плацебо. Събитията като цяло са балансирани между групите на лечение в подгрупите по възраст, употреба на диуретици, артериално налягане и употреба на ACE-I/APB. При пациенти с eGFR < 60 ml/min/1,73 m² на изходно ниво има 19 събития със сериозна нежелана реакция, показваща обемно изчерпване, в групата на дапаглифлозин и 13 събития в групата на плацебо.

Диабетна кетоацидоза

В проучването DECLARE, с медиана на времето на експозиция 48 месеца, събития на ДКА се съобщават при 27 пациенти в групата на 10 mg дапаглифлозин и 12 пациенти в групата на плацебо. Събитията възникват равномерно разпределени през периода на проучването. От 27 пациенти със събития на ДКА в групата на дапаглифлозин, 22 са били на съпътстващо лечение с инсулин по време на събитието. Отключващите фактори за ДКА отговарят на очакваните при популацията със захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.4).

Инфекции на пикочните пътища

В сборния анализ на 13 проучвания за безопасност инфекциите на пикочните пътища са съобщавани по-често за дапаглифлозин, отколкото за плацебо (съответно 4,7% спрямо 3,5%; вж. точка 4.4). Повечето инфекции са леки до умерени и пациентите се повлияват от първоначалния курс на стандартно лечение, като рядко това води до спиране на лечението с дапаглифлозин. Тези инфекции са по-чести при жените, а при пациентите с анамнеза за такива, съществува по-голяма вероятност за развитие на рецидив на инфекцията.

В проучването DECLARE, сериозни събития на инфекции на пикочните пътища се съобщават по-рядко за 10 mg дапаглифлозин в сравнение с плацебо, съответно 79 (0,9%) събития спрямо 109 (1,3%) събития.

Повишен креатинин

Нежеланите реакции, свързани с повишен креатинин, са групирани (напр. намален бъбречен клирънс на креатинина, бъбречно увреждане, повишен креатинин в кръвта и намалена скорост на гломерулна филтрация). Тази група реакции е съобщена при 3,2% и 1,8% от пациентите, получаващи съответно 10 mg дапаглифлозин и плацебо. При пациентите с нормална бъбречна функция или бъбречно увреждане в лека степен (изходни стойности на eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) тази група реакции се съобщава при 1,3% и 0,8% от пациентите, получаващи съответно 10 mg дапаглифлозин и плацебо. Тези реакции са по-чести при пациентите с изходни стойности на eGFR ≥ 30 и < 60 ml/min/1,73 m² (18,5% 10 mg дапаглифлозин спрямо 9,3% плацебо).

Допълнителната оценка при пациенти с нежелани събития, свързани с бъбреците, показва, че повечето са имали промени в серумния креатинин от ≤ 44 микромола/l (≤ 0,5 mg/dl) спрямо изходните стойности. Повишението на креатинина обикновено е преходно при продължително лечение или обратимо след преустановяване на лечението.

В проучването DECLARE, включващо пациенти в старческа възраст и пациенти с бъбречно увреждане (eGFR по-малко от 60 ml/min/1,73 m²), eGFR намалява с течение на времето и в двете групи на лечение. След 1 година средната eGFR е леко понижена, а след 4 години, средната eGFR е леко повишена в групата на дапаглифлозин в сравнение с групата на плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Отстраняването на дапаглифлозин посредством хемодиализа не е проучвано. Най-ефективният метод за отстраняване на метформина и лактата е хемодиализа.

Дапаглифлозин

Дапаглифлозин не показва токсичност при здрави лица при перорални единични дози до 500 mg (50 пъти по-високи от максималната препоръчителна дневна доза при хора). Тези доброволци имат откриваема глюкоза в урината за периода от време, съответстващ на приетата доза (поне 5 дни за дозата от 500 mg), като няма съобщения за дехидратация, хипотония или електролитен дисбаланс, както и клинично значими ефекти върху QTc-интервала. Честотата на развитие на хипогликемия е сходна с тази при прием на плацебо. В клинични проучвания, в които еднократни дневни дози до 100 mg (10 пъти по-високи от максималната препоръчителна дневна доза при хора) са прилагани в продължение на 2 седмици при здрави лица и при лица със захарен диабет тип 2, честотата на развитие на хипогликемия е малко по-висока, отколкото при прием на плацебо, и не е дозозависима. Честотите на нежелани събития, включително дехидратация или хипотония, са сходни с тези при плацебо и липсват клинично значими дозозависими промени в лабораторните параметри, включително серумните електролити и биомаркерите на бъбречна функция.

В случай на предозиране, трябва да се започне поддържащо лечение в зависимост от клиничното състояние на пациента.

Метформин

Силно предозиране или съпътстващи рискове при приложение на метформин могат да доведат до лактацидоза. Лактацидозата е спешно медицинско състояние и трябва да се лекува в болница.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, използвани при диабет, комбинации на перорални лекарства за понижаване на глюкозата в кръвта, АТС код: A10BD15

Механизъм на действие

Xigduo комбинира два антихипергликемични лекарствени продукта с различни и допълващи се механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: дапаглифлозин, инхибитор на SGLT2, и метформинов хидрохлорид от класа на бигванидите.

Дапаглифлозин

Дапаглифлозин е много мощен (K_i: 0,55 nM) селективен и обратим инхибитор на SGLT2.

Инхибирането на SGLT2 от дапаглифлозин намалява реабсорбцията на глюкоза от гломерулния филтрат в проксималните бъбречни тубули със съпътстващо намаляване на реабсорбцията на натрий, което води до екскреция на глюкоза с урината и осмотична диуреза. Затова дапаглифлозин повишава доставянето на натрий към дисталните тубули, което повишава тубулогломерулната обратна връзка и намалява интрагломерулното налягане. Това, в комбинация с осмотичната диуреза, води до намаляване на обемното претоварване, понижено кръвно налягане и понижено преднатоварване и следнатоварване, което може да има благоприятни ефекти върху ремоделирането на сърцето и диастолната функция, и запазването на бъбречната функция. Ползите на дапаглифлозин по отношение на сърцето и бъбреците не зависят само от глюкозопонижаващия ефект. Другите ефекти включват увеличаване на хематокрита и редукция на телесното тегло.

Дапаглифлозин подобрява нивата на глюкозата в плазмата както на гладно, така и постпрандиално, чрез намаляване на бъбречната реабсорбция на глюкоза, което води до екскреция на глюкоза с урината. Тази екскреция на глюкоза (глюкозуретичен ефект) се наблюдава след първата доза, продължава през 24-часовия дозов интервал и се запазва през цялото лечение. Количеството глюкоза, което се отделя чрез бъбреците чрез този механизъм, зависи от концентрацията на глюкоза в кръвта и от скоростта на гломерулна филтрация (GFR). Поради това при пациенти с нормална кръвна глюкоза има малка вероятност дапаглифлозин да доведе до хипогликемия. Дапаглифлозин не уврежда нормалната ендогенна продукция на глюкоза в отговор на хипогликемия. Дапаглифлозин действа независимо от инсулиновата секреция и действието на инсулина. В клиничните проучвания с дапаглифлозин се наблюдава подобрене по отношение на хомеостатичния модел за оценка на бета-клетъчната функция.

SGLT2 се експресираща селективно в бъбреците. Дапаглифлозин не инхибира други глюкозни транспортери, които са важни за транспорта на глюкозата в периферните тъкани и е с > 1 400 пъти по-голям афинитет към SGLT2, отколкото към SGLT1 – основният транспортер в червата, отговорен за абсорбцията на глюкоза.

Метформин

Метформин е бигванид с антихипергликемични ефекти, понижаващ както базалната, така и постпрандиалната плазмена глюкоза. Той не стимулира инсулиновата секреция и поради това не предизвиква хипогликемия.

Метформин може да действа посредством три механизма:

- чрез намаляване на продукцията на чернодробна глюкоза, посредством инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата;
- чрез слабо повишение на чувствителността към инсулин, подобрявайки поемането и усвояването на периферната глюкоза в мускулите;
- чрез забавяне на интестиналната абсорбция на глюкозата.

Метформин стимулира интрацелуларния синтез на гликоген като действа върху гликоген синтазата. Метформин повишава транспортния капацитет на специфични видове мембранни глюкозни транспортери (GLUT-1 и GLUT-4).

Фармакодинамични ефекти

Дапаглифлозин

Наблюдава се повишаване на количеството екскретирана глюкоза в урината при здрави лица и при лица със захарен диабет тип 2, след приложение на дапаглифлозин. Приблизително 70 g глюкоза се екскретира в урината дневно (съответстваща на 280 kcal/ден) при доза 10 mg дапаглифлозин дневно, при лица със захарен диабет тип 2, в продължение на 12 седмици. Данни за продължителна глюкозна екскреция са наблюдавани при лица със захарен диабет тип 2, приемали 10 mg дапаглифлозин дневно в продължение на до 2 години.

Тази екскреция на глюкоза с урината при прием на дапаглифлозин води също така до осмотична диуреза и до увеличаване обема на урината при пациенти със захарен диабет тип 2. Повишенията на обема на урината при лица със захарен диабет тип 2, лекувани с 10 mg

дапаглифлозин, продължават на седмица 12 и възлизат приблизително на 375 ml дневно. Повишаването на обема на урината се асоциира с леко и преходно повишаване на екскрецията на натрий с урината, което не се асоциира с промени в серумната концентрация на натрий.

Екскрецията на пикочна киселина с урината също се повишава преходно (за 3-7 дни) и се съпровожда от трайно понижаване на серумната концентрация на пикочна киселина. На седмица 24 пониженията на серумната концентрация на пикочната киселина варират от -48,3 до -18,3 микромола/l (-0,87 до -0,33 mg/dl).

Фармакодинамиката на 5 mg дапаглифлозин два пъти дневно и на 10 mg дапаглифлозин веднъж дневно е сравнена при здрави лица. Инхибирането на реабсорбцията на бъбречната глюкоза в стационарно състояние и количеството на екскреция на глюкозата в урината за 24-часов период, са еднакви за двете схеми на дозиране.

Метформин

При хората, метформин оказва благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм, независимо от действието му върху гликемията. Това е доказано в терапевтични дози при контролирани средносрочни или дългосрочни клинични изпитвания: метформин понижава нивата на общия холестерол, на LDL холестерола и на триглицеридите.

В клиничните проучвания, употребата на метформин се асоциира или със стабилно телесно тегло, или с умерена загуба на тегло.

Клинична ефикасност и безопасност

Както подобряването на гликемичния контрол, така и намаляването на сърдечносъдовата заболяемост и смъртност са неразделна част от лечението на захарен диабет тип 2.

Едновременното приложение на дапаглифлозин и метформин е изследвано при лица с диабет тип 2, неадекватно контролиран само с диета и физически упражнения, и при лица с неадекватно контролиран с метформин самостоятелно или в комбинация с инхибитор на DPP-4 (ситаглиптин), със сулфониурейно производно или с инсулин. Лечението с дапаглифлозин плюс метформин, във всички дози, води до клинично релевантно и статистически значимо подобрение на HbA1c и на глюкозата в плазмата на гладно, в сравнение с контролата. Клинично релевантните гликемични ефекти се запазват в дългосрочни периоди до 104 седмици. Понижаването на HbA1c се наблюдава във всички подгрупи, включително по пол, възраст, раса, продължителност на заболяването и индекс на телесната маса (ИМТ) на изходно ниво. Освен това, на седмица 24 се наблюдава клинично релевантно и статистически значимо подобрение на средните промени на телесно тегло от изходната стойност, при лечение с комбинацията дапаглифлозин и метформин, в сравнение с контролите. Пониженията на телесното тегло се запазват и в дългосрочни периоди до 208 седмици. Освен това е доказано, че лечението с дапаглифлозин два пъти дневно, добавено към метформин, е ефективно и безопасно при лица с диабет тип 2. Освен това, две 12-седмични плацебо-контролирани клинични проучвания са проведени при пациенти с неадекватно контролиран диабет тип 2 и хипертония.

В проучването DECLARE, дапаглифлозин като добавка към стандартната терапия намалява сърдечносъдовите и бъбречните събития при пациенти със захарен диабет тип 2.

Гликемичен контрол

Допълваща комбинирана терапия

При едно 52-седмично клинично изпитване, с активна контрола за доказване на не по-малка ефективност (non-inferiority) (с 52- и 104-седмични периоди на продължение), 10 mg дапаглифлозин е оценяван като допълваща терапия към метформин, в сравнение със сулфонилурейно производно (глипизид), като допълваща терапия към метформин, при лица с недостатъчен гликемичен контрол ($HbA1c > 6,5\%$ и $\leq 10\%$). Резултатите показват подобно средно намаляване на $HbA1c$ от изходната стойност до седмица 52, в сравнение с глипизид, по този начин показвайки не по-малка ефикасност (Таблица 3). На седмица 104 средната промяна спрямо изходната стойност на $HbA1c$ е съответно $-0,32\%$ за дапаглифлозин и $-0,14\%$ за глипизид. На седмица 208 коригираната средна промяна от изходната стойност на $HbA1c$ е $-0,10\%$ за дапаглифлозин и $0,20\%$ за глипизид. На седмици 52, 104 и 208, значително по-малък процент от лицата в групата на дапаглифлозин (съответно $3,5\%$; $4,3\%$ и $5,0\%$), претърпяват най-малко едно събитие на хипогликемия, в сравнение с групата на глипизид (съответно $40,8\%$; 47% и $50,0\%$). Процентите на лицата, останали в клиничното изпитване на седмица 104 и седмица 208, в групата на дапаглифлозин са $56,2\%$ и $39,7\%$, и $50,0\%$ и $34,6\%$ - в групата на глипизид.

Таблица 3. Резултати на седмица 52 (LOCF^a) от клинично изпитване с активна контрола, сравняващо дапаглифлозин с глипизид като допълнение към метформин

Показател	Дапаглифлозин + метформин	Глипизид + метформин
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Изходна стойност (средна)	7,69	7,74
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-0,52	-0,52
Разлика спрямо глипизид + метформин ^c	0,00 ^г	
(95% CI)	(-0,11; 0,11)	
Телесно тегло (kg)		
Изходна стойност (средна)	88,44	87,60
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-3,22	1,44
Разлика спрямо глипизид + метформин ^b	-4,65*	
(95% CI)	(-5,14; -4,17)	

^aLOCF: Last observation carried forward (Последно проведено екстраполирано наблюдение).

^bРандомизирани и лекувани лица с изходна стойност и най-малко 1 измерване на ефикасността след изходна стойност.

^cСредна стойност, коригирана (по метода на най-малките квадрати), спрямо изходната стойност.

^гНе по-малка ефективност (non-inferior) от глипизид + метформин.

*p-стойност < 0,0001.

Дапаглифлозин, добавен или към метформин само, или към метформин в комбинация със ситаглиптин, сулфонилурейно производно или инсулин (със или без допълнителни перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти, включително метформин), води до статистически значимо средно понижение на $HbA1c$ на седмица 24, в сравнение с лица, получаващи плацебо ($p < 0,0001$; Таблицы 4, 5 и 6). Дапаглифлозин 5 mg два пъти дневно осигурява статистически значимо понижение на $HbA1c$ на седмица 16, в сравнение с лица, получаващи плацебо ($p < 0,0001$; Таблица 4).

Пониженията на $HbA1c$, наблюдавани на седмица 24, се поддържат в проучвания при комбинирана терапия. При клиничното изпитване с добавяне към метформин, пониженията на $HbA1c$ се запазват през седмица 102 (съответно $-0,78\%$ и $0,02\%$ средна промяна спрямо изходната стойност за 10 mg дапаглифлозин и плацебо). На седмица 48 за метформин плюс ситаглиптин, средната промяна спрямо изходната стойност за 10 mg дапаглифлозин и плацебо е съответно $-0,44\%$ и $0,15\%$. На седмица 104 за инсулин (със или без допълнителни перорални

глюкозопонижаващи лекарствени продукти, включително метформин), пониженията на HbA1c са съответно -0,71% и -0,06% средна промяна, спрямо изходната стойност за 10 mg дапаглифлозин и плацебо. На седмици 48 и 104 дозата на инсулина остава стабилна в сравнение с изходната стойност при лицата, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, при средна доза от 76 IU/ден. В плацебо групата се наблюдава повишение от 10,5 IU/ден и 18,3 IU/ден спрямо изходната стойност (средна доза от 84 и 92 IU/ден), съответно на седмици 48 и 104. Процентът на лицата, останали в клиничното проучване на седмица 104, е 72,4% в групата с 10 mg дапаглифлозин и 54,8% в групата с плацебо.

В отделен анализ на лицата, лекувани с инсулин плюс метформин, понижения на HbA1c, подобни на тези в общата изследвана популация, се наблюдават при лицата, лекувани с дапаглифлозин с инсулин плюс метформин. На седмица 24 промяната на HbA1c спрямо изходната стойност при лицата, лекувани с дапаглифлозин плюс инсулин с метформин, е -0,93%.

Таблица 4. Резултати на седмица 24 (LOCF^a) от плацебо-контролирани проучвания с дапаглифлозин в комбинация с допълване с метформин или метформин плюс ситаглиптин

N ^b	Добавка при комбинация					
	Метформин ¹		Метформин ^{1, 6}		Метформин ¹ + ситаглиптин ²	
	Дапаглифлозин 10 mg QD	Плацебо QD	Дапаглифлозин 5 mg BID	Плацебо BID	Дапаглифлозин 10 mg QD	Плацебо QD
	135	137	99	101	113	113
НbA1c (%)						
Изходна стойност (средна)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Разлика спрямо плацебо ^г (95% CI)	-0,54*		-0,35*		-0,40*	
	(-0,74; -0,34)		(-0,52; -0,18)		(-0,58; -0,23)	
Лица (%) постигнаха: НbA1c < 7%						
Коригирано спрямо изходната стойност	40,6**	25,9	38,2**	21,4		
			(N=90)	(N=87)		
Телесно тегло (kg)						
Изходна стойност (средна)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Промяна спрямо изходната стойност ^г	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Разлика спрямо плацебо ^г (95% CI)	-1,97*		-1,88***		-1,87*	
	(-2,63; -1,31)		(-2,52; -1,24)		(-2,61; -1,13)	

Съкращения: QD: веднъж дневно; BID: два пъти дневно.

¹Метформин $\geq 1\,500$ mg/ден.

²Ситаглиптин 100 mg/ден.

^aLOCF: Екстраполация въз основа на последното наблюдение (преди спасителното лекарство за спасените лица).

^bПлацебо-контролирано 16-седмично проучване.

^cВсички рандомизирани лица, които са приели най-малко една доза в двойно-сляпото клинично проучване на лекарствения продукт, по време на краткосрочния двойно-сляп период.

^dНай-малка средна промяна (по метода на най-малките квадрати), спрямо изходната стойност.

* р-стойност < 0,0001 спрямо плацебо + перорален глюкозопонижаващ лекарствен продукт.

** р-стойност < 0,05 спрямо плацебо + перорален глюкозопонижаващ лекарствен продукт.

*** Процентната промяна в телесното тегло е анализирана като ключова вторична крайна точка (р < 0,0001); абсолютна промяна на телесното тегло (в kg) е анализирана при номинална р-стойност (р < 0,0001).

Таблица 5. Резултати на седмица 24 от плацебо-контролирано проучване с дапаглифлозин в комбинация с допълване с метформин или сулфонилурейно производно

	Добавка при комбинация	
	Сулфонилурейно производно+метформин ¹	
	Дапаглифлозин 10 mg	Плацебо
N^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Изходна стойност (средна)	8,08	8,24
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-0,86	-0,17
Разлика спрямо плацебо ^b (95% CI)	-0,69* (-0,89; -0,49)	
Лица (%) постигнали: HbA1c < 7%		
Коригирано спрямо изходната стойност	31,8*	11,1
Телесно тегло (kg)		
Изходна стойност (средна)	88,57	90,07
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-2,65	-0,58
Разлика спрямо Плацебо ^b (95% CI)	-2,07* (-2,79; -1,35)	

¹Метформин (лекарствени форми с незабавно или с удължено освобождаване) $\geq 1\,500$ mg/ден плюс максималната поносима доза, която трябва да бъде най-малко половината максимална доза на сулфонилурейно производно за най-малко 8 седмици преди включването.

^aРандомизирани и лекувани пациенти с изходна стойност, и най-малко 1 измерване на ефикасността след изходната стойност.

^bHbA1c, анализиран чрез многократни лонгитудинални измервания (Longitudinal repeated measures analysis).

^cСредна стойност, коригирана (по метода на най малките квадрати) спрямо изходната стойност.

*p-стойност < 0,0001 спрямо плацебо + перорален(ни) глюкозопонижаващ(и) лекарствен(и) продукт(и).

Таблица 6. Резултати на 24-а седмица (LOCF^a) в плацебо-контролирано проучване на дапаглифлозин в комбинация с инсулин (самостоятелно или в комбинация с перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти, включително метформин)

Показател	Дапаглифлозин 10 mg + инсулин ± перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти ²	Плацебо + инсулин ± перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти ²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Изходна стойност (средна)	8,58	8,46
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-0,90	-0,30
Разлика спрямо плацебо ^b (95% CI)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Телесно тегло (kg)		
Изходна стойност (средна)	94,63 -1,67	94,21 0,02
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-1,68*	
Разлика спрямо плацебо ^b (95% CI)	(-2,19; -1,18)	
Средна дневна доза инсулин (IU)¹		
Изходна стойност (средна)	77,96	73,96
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-1,16	5,08
Разлика спрямо плацебо ^b (95% CI)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Пациенти със средна редукция на дневната доза инсулин поне 10% (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: Екстраполация въз основа на последното наблюдение (преди или на датата на първото увеличаване на дозата инсулин, ако е необходимо).

^bВсички рандомизирани пациенти, които са приели най-малко една доза от лекарствения продукт в двойно-сляпото клинично проучване по време на краткотраен двойно-сляп период.

^cНай-малка средна промяна (по метода на най-малките квадрати), спрямо изходната стойност и присъствие на перорален глюкозопонижаващ лекарствен продукт.

*p-стойност < 0,0001 спрямо плацебо + инсулин ± перорален глюкозопонижаващ лекарствен продукт.

**p-стойност < 0,05 спрямо плацебо + инсулин ± перорален глюкозопонижаващ лекарствен продукт.

¹Схема на възходящо титриране на дозата на инсулина (включително инсулин с кратко и интермедиерно действие и базален инсулин) е позволена само ако пациентите отговарят на предварително определените критерии за глюкозата в плазмата на гладно.

²Петдесет процента от пациентите са на монотерапия с инсулин на изходно ниво; 50% са на 1 или 2 перорален(ни) глюкозопонижаващ(и) лекарствен(и) продукт(и) като добавяне към инсулин: в последната група, 80% са само на метформин, 12% - на терапия с метформин плюс сулфониурейна терапия, а останалите са на други перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти.

Комбинирана терапия с метформин при нелекувани досега пациенти

Общо 1 236 нелекувани досега с лекарството пациенти с неадекватно контролиран диабет тип 2 (HbA1c ≥ 7,5% и ≤ 12%) са взели участие в две активно-контролирани проучвания с продължителност 24 седмици, за оценка на ефикасността и безопасността на дапаглифлозин (5 mg или 10 mg) в комбинация с метформин при нелекувани досега пациенти спрямо терапия с монокомпоненти.

Лечението с дапаглифлозин 10 mg в комбинация с метформин (до 2 000 mg на ден) осигурява значителни подобрения на HbA1c в сравнение с отделните компоненти (Таблица 7), и води до по-голямо понижаване на глюкозата в плазмата на гладно (в сравнение с отделните компоненти) и на телесното тегло (в сравнение с метформин).

Таблица 7. Резултати на седмица 24 (LOCF^a) в активно-контролирано проучване на комбинирана терапия с дапаглифлозин и метформин при нелекувани досега пациенти

Показател	Дапаглифлозин 10 mg + метформин	Дапаглифлозин 10 mg	Метформин
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Изходна стойност (средна)	9,10	9,03	9,03
Промяна в сравнение с изходната стойност ^b	-1,98	-1,45	-1,44
Разлика в сравнение с дапаглифлозин ^b (95% CI)	-0,53* (-0,74; -0,32)		
Разлика в сравнение с метформин ^b (95% CI)	-0,54* (-0,75; -0,33)	-0,01 (-0,22; 0,20)	

^aLOCF: Екстраполация, въз основа на последното наблюдение (преди приложение на животоспасяващи лекарства при пациентите, при които са прилагани такива).

^bВсички рандомизирани пациенти, приели поне една доза от лекарствения продукт в двойно-сляпо изпитване през краткосрочния двойно-сляп период.

^cСредна стойност, коригирана (по метода на най-малките квадрати), спрямо изходната стойност.

*p-стойност < 0,0001.

Комбинирана терапия с екзенатид с удължено освобождаване

В едно 28-седмично, двойно-сляпо проучване, контролирано с активен компаратор, комбинацията на дапаглифлозин и екзенатид с удължено освобождаване (GLP-1 рецепторен агонист) се сравнява със самостоятелно приложени дапаглифлозин и екзенатид с удължено освобождаване при участници с недостатъчен гликемичен контрол само на метформин (HbA1c $\geq$ 8% и $\leq$ 12%). Във всички групи на лечение се наблюдава понижаване на HbA1c в сравнение с изходните стойности. Групата с комбинирано лечение с дапаглифлозин 10 mg и екзенатид с удължено освобождаване показва по-изразено понижаване на HbA1c, спрямо изходната стойност в сравнение със самостоятелното приложение на дапаглифлозин и екзенатид с удължено освобождаване (Таблица 8).

Таблица 8. Резултати от едно 28-седмично клинично изпитване на дапаглифлозин и екзенатид с удължено освобождаване, спрямо дапаглифлозин самостоятелно и екзенатид с удължено освобождаване самостоятелно в комбинация с метформин (*intent to treat* пациенти)

Показател	Дапаглифлозин 10 mg QD + екзенатид с удължено освобождаване 2 mg QW	Дапаглифлозин 10 mg QD + плацебо QW	Екзенатид с удължено освобождаване 2 mg QW + плацебо QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Изходна стойност (средна)	9,29	9,25	9,26
Промяна спрямо изходната стойност ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Средна разлика в промяната спрямо изходната стойност между комбинацията и единичното активно средство (95%CI)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
Участници, (%) постигнали HbA1c <7%	44,7	19,1	26,9
Телесно тегло (kg)			
Изходна стойност (средна)	92,13	90,87	89,12
Промяна спрямо изходната стойност ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Средна разлика в промяната спрямо изходната стойност между комбинацията и единичното активно средство (95% CI)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

QD=веднъж дневно, QW=веднъж седмично, N=брой пациенти, CI=доверителен интервал.

^aКоригираните най-малки средни квадрати (LS Means) и разликата(ите) в групите на лечение на промяната спрямо изходните стойности на седмица 28 са моделирани с използването на смесен модел с многократни измервания (mixed model with repeated measures, MMRM), включващ взаимодействие на лечение, регион, изходен HbA1c в групи (< 9,0% или ≥ 9,0%), седмица и лечение по седмици като фиксирани фактори и изходна стойност като ковариата.

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

Всички P-стойности са коригирани p-стойности за многостранност.

При анализите са изключвани измерванията след спасителна терапия и след преждевременно преустановяване на изпитвания лекарствен продукт.

Глюкоза в плазмата на гладно

Лечението с дапаглифлозин като допълнение към монотерапия с метформин (10 mg дапаглифлозин веднъж дневно или 5 mg дапаглифлозин два пъти дневно) или към метформин плюс ситаглиптин, сулфонилурейно производно или инсулин, води до статистически значими понижения на глюкозата в плазмата на гладно (от -1,90 до -1,20 mmol/l [от -34,2 до -21,7 mg/dl]) спрямо плацебо (от -0,58 до 0,18 mmol/l [от -10,4 до 3,3 mg/dl]) на седмица 16 (5 mg два пъти дневно), или на седмица 24. Този ефект се наблюдава през седмица 1 от лечението и се запазва в клиничните проучвания, продължени до седмица 104.

Комбинираната терапия на дапаглифлозин 10 mg и екзенатид с удължено освобождаване води до значимо по-голямо понижение на глюкозата в плазмата на гладно на седмица 28:

-3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl) в сравнение с -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) при самостоятелно приложение на дапаглифлозин ($p < 0,001$) и -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) при самостоятелно приложение на екзенатид ($p < 0,001$).

В специално проучване при пациенти със захарен диабет с $eGFR \geq 45$ до < 60 ml/min/1,73 m² лечението с дапаглифлозин показва понижение на плазмената глюкоза на гладно на седмица 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) в сравнение с -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) за плацебо ($p=0,001$).

Постпрандиална глюкоза

Лечението с 10 mg дапаглифлозин като допълваща терапия към ситаглиптин плюс метформин води до понижения на концентрацията на глюкозата в кръвта, 2 часа след хранене на седмица 24, които се запазват до седмица 48.

Комбинираната терапия на дапаглифлозин 10 mg и екзенатид с удължено освобождаване води до значимо по-голямо понижение на постпрандиалната глюкоза на 2-рия час след храна на седмица 28 в сравнение със самостоятелното приложение на всяко едно от средствата.

Телесно тегло

Лечението с дапаглифлозин като допълнителна терапия към метформин самостоятелно или метформин плюс ситаглиптин, сулфониурейно производно или инсулин (със или без допълнителни перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти, включително метформин), води до статистически значимо понижаване на телесното тегло до 24 седмици ($p < 0,0001$, Таблицы 4, 5 и 6). В по-дългосрочните изпитвания тези ефекти се запазват. На седмица 48, разликата при дапаглифлозин като допълнение към метформин плюс ситаглиптин, в сравнение с плацебо, е -2,07 kg. На седмица 102 разликата при дапаглифлозин като допълнение към метформин спрямо плацебо или към инсулин спрямо плацебо е, съответно, -2,14 и -2,88 kg.

Като допълнителна терапия към метформин, в активно контролирано, клинично проучване за не по-малка ефикасност, дапаглифлозин води до статистически значима промяна на телесното тегло, в сравнение с глипизид, от -4,65 kg на седмица 52 ($p < 0,0001$, Таблица 3), което се запазва до седмици 104 и 208 (съответно -5,06 kg и -4,38 kg).

Комбинацията на дапаглифлозин 10 mg и екзенатид с удължено освобождаване показва значимо по-голямо понижение на теглото в сравнение със самостоятелното приложение на всяко едно от средствата (Таблица 8).

Проучване с продължителност 24 седмици, включващо 182 лица с диабет, и с използване на двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (Dual energy X ray Absorptiometry, DXA) за оценка на телесния състав, показва понижения за 10 mg дапаглифлозин плюс метформин, в сравнение с плацебо плюс метформин, съответно по-скоро по отношение на телесното тегло и на телесните мазнини, измерени с DXA, отколкото по отношение на мускулната тъкан и загубата на течности. Подпроучване с използване на ядрено-магнитен резонанс показва, че в сравнение с плацебо плюс метформин, лечението с 10 mg дапаглифлозин плюс метформин води до намаляване на числената стойност на висцералната мастна тъкан.

Артериално налягане

Според предварително уточнен сборен анализ на 13 плацебо-контролирани проучвания, лечението с 10 mg дапаглифлозин води до промяна в систолното артериално налягане от изходната стойност с -3,7 mmHg, а на диастолното – с -1,8 mmHg, докато при прием в плацебо групата, стойностите са съответно -0,5 mmHg за систолното артериално налягане и -0,5 mmHg за диастолното на седмица 24. Подобно понижение е наблюдавано до 104 седмици.

Комбинираната терапия на дапаглифлозин 10 mg и екзенатид с удължено освобождаване води до значимо по-голямо понижение на систолното артериално налягане на седмица 28 (-4,3 mmHg) в сравнение със самостоятелното приложение на дапаглифлозин (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) и самостоятелното приложение на екзенатид с удължено освобождаване (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

В две 12-седмични плацебо-контролирани клинични проучвания при общо 1 062 пациенти с недостатъчно контролиран диабет тип 2 и хипертония (въпреки предшестващото стабилно лечение с ACE-I или ARB в едно от проучванията, и с ACE-I или ARB плюс едно допълнително антихипертензивно лечение в другото клинично проучване), са лекувани с 10 mg дапаглифлозин или плацебо. На седмица 12 и в двете клинични проучвания дапаглифлозин 10 mg плюс обичайното антидиабетно лечение води до подобрене на HbA1c и понижение на плацебо-коригираното систолно артериално налягане, съответно средно с 3,1 и 4,3 mmHg.

В специално проучване при пациенти със захарен диабет с $eGFR \geq 45$ до < 60 ml/min/1,73 m², лечението с дапаглифлозин показва намаление на систоличното артериално налягане в седнало положение на седмица 24: -4,8 mmHg в сравнение с -1,7 mmHg за плацебо ($p < 0,05$).

Пациенти с изходна концентрация на HbA1c $\geq 9\%$

Предварително уточнен анализ при пациенти с изходна концентрация на HbA1c $\geq 9,0\%$ показва, че лечението с 10 mg дапаглифлозин води до статистически значими понижения на концентрацията на HbA1c на седмица 24 като допълнение към лечение с метформин (средна промяна спрямо изходната стойност: съответно, -1,32% и -0,53% за дапаглифлозин и плацебо).

Гликемичен контрол при пациенти с умерено бъбречно увреждане ХБЗ 3А ($eGFR \geq 45$ до < 60 ml/min/1,73 m²)

Ефикасността на дапаглифлозин е оценена в специално проучване при пациенти със захарен диабет и $eGFR \geq 45$ до < 60 ml/min/1,73 m² с недостатъчен гликемичен контрол със стандартна терапия. Лечението с дапаглифлозин води до намаление на HbA1c и телесното тегло в сравнение с плацебо (Таблица 9).

Таблица 9. Резултати в седмица 24 от плацебо-контролирано проучване на дапаглифлозин при пациенти със захарен диабет и $eGFR \geq 45$ до < 60 ml/min/1,73 m²

	Дапаглифлозин ^a 10 mg	Плацебо ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Изходна стойност (средна)	8,35	8,03
Промяна от изходното ниво ^b	-0,37	-0,03
Разлика спрямо плацебо ^b (95% CI)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Телесно тегло (kg)		
Изходна стойност (средна)	92,51	88,30
Процентна промяна от изходното ниво ^b	-3,42	-2,02
Разлика в процентната промяна спрямо плацебо ^b (95% CI)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

^a Метформин или метформинов хидрохлорид са част от стандартната терапия при съответно 69,4% и 64,0% от пациентите в групите с дапаглифлозин и плацебо.

^b Средна стойност, коригирана (по метода на най-малките квадрати), спрямо изходната стойност.

^в Получено от средната стойност, коригирана (по метода на най-малките квадрати), спрямо изходна стойност.

* $p < 0,001$.

Сърдечносъдов и бъбречен изход

Ефектът на дапаглифлозин върху сърдечносъдовите събития (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events, DECLARE) е международно, многоцентрово, рандомизирано,

двойнослепо, плацебо-контролирано клинично проучване, проведено, за да се определи ефектът на дапаглифлозин в сравнение с плацебо върху сърдечносъдовия изход, когато се добави към настоящото основно лечение. Всички пациенти имат захарен диабет тип 2, както и най-малко два допълнителни сърдечносъдови рискови фактора (възраст ≥ 55 години за мъже или ≥ 60 години за жени и едно или повече от следните: дислипидемия, хипертония или настоящо тютюнопушене) или установено сърдечносъдово заболяване.

От 17 160 рандомизирани пациенти 6 974 (40,6%) имат установено сърдечносъдово заболяване, а 10 186 (59,4%) нямат установено сърдечносъдово заболяване. 8 582 пациенти са рандомизирани на 10 mg дапаглифлозин и 8 578 на плацебо и са проследени с медиана 4,2 години.

Средната възраст на популацията в проучването е 63,9 години, 37,4% са жени. Общо 22,4% са с диабет ≤ 5 години, средната продължителност на диабета е 11,9 години. Средният HbA1c е 8,3% и средният ИТМ е 32,1 kg/m².

На изходно ниво 10,0% от пациентите са с анамнеза за сърдечна недостатъчност. Средната eGFR е 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4% от пациентите имат eGFR < 60 ml/min/1,73 m² и 30,3% от пациентите имат микро- или макроалбуминурия (съответно съотношение на албумин към креатинин в урината [UACR] ≥ 30 до ≤ 300 mg/g или > 300 mg/g.).

Повечето пациенти (98%) са приемали едно или повече антидиабетни лекарствени продукти на изходното ниво, включително метформин (82%), инсулин (41%), и сулфониурейни производни (43%).

Първичните крайни точки са времето до първо събитие от съставната крайна точка с компоненти сърдечносъдова смърт, миокарден инфаркт или исхемичен инсулт (MACE) и времето до първото събитие от съставната крайна точка с компоненти хоспитализация поради сърдечна недостатъчност или сърдечносъдова смърт. Вторичните крайни точки са бъбречна съставна крайна точка и смъртност по всякаква причина.

Големи нежелани сърдечносъдови събития

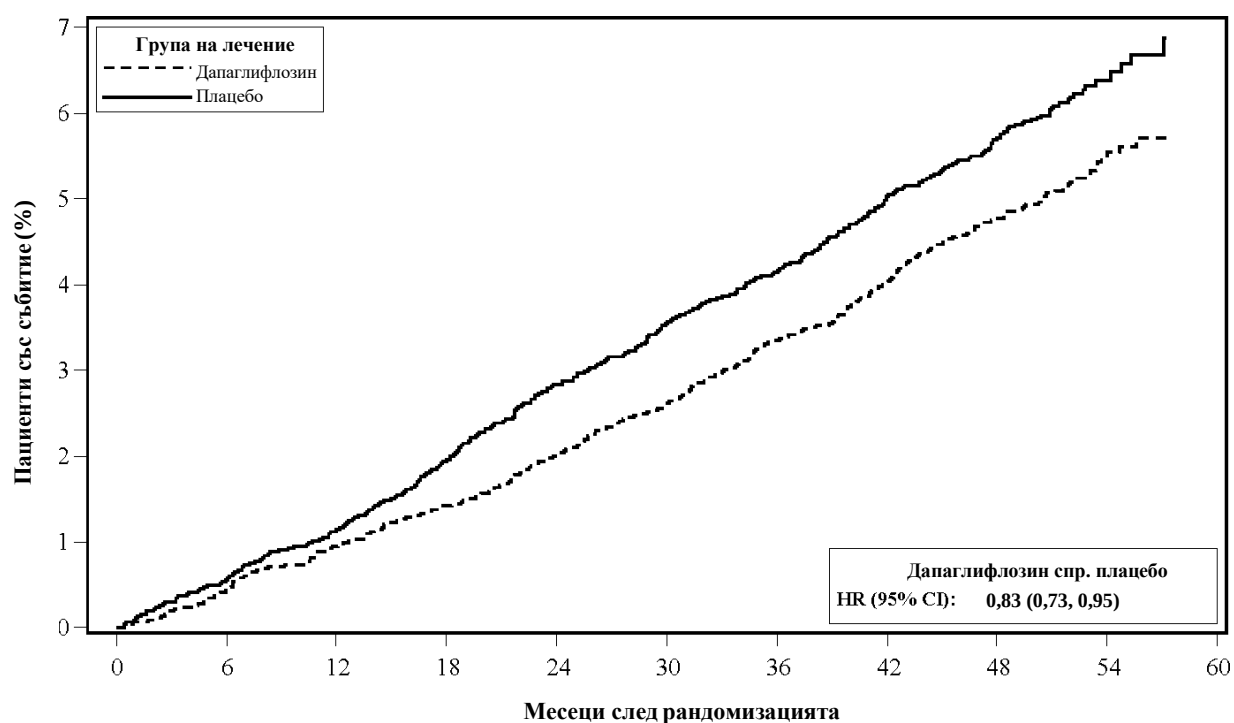
10 mg дапаглифлозин демонстрира не по-малка ефикасност спрямо плацебо за съставната крайна точка с компоненти сърдечносъдова смърт, миокарден инфаркт или исхемичен инсулт (едностранна $p < 0,001$).

Сърдечна недостатъчност или сърдечносъдова смърт

10 mg дапаглифлозин демонстрира превъзходство спрямо плацебо в предотвратяване на съставната крайна точка хоспитализация поради сърдечна недостатъчност или сърдечносъдова смърт (Фигура 1). Разликата в ефекта от лечението се дължи на хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, без разлика в сърдечносъдовата смърт (Фигура 2).

Ползата от лечението с дапаглифлозин спрямо плацебо се наблюдава, както при пациентите със или без установено сърдечносъдово заболяване, така и при тези със или без сърдечна недостатъчност на изходно ниво и е съответстваща в основните подгрупи, включително възраст, пол, бъбречна функция (eGFR) и регион.

Фигура 1: Време до първа хоспитализация поради сърдечна недостатъчност или сърдечносъдова смърт



Пациенти в риск:

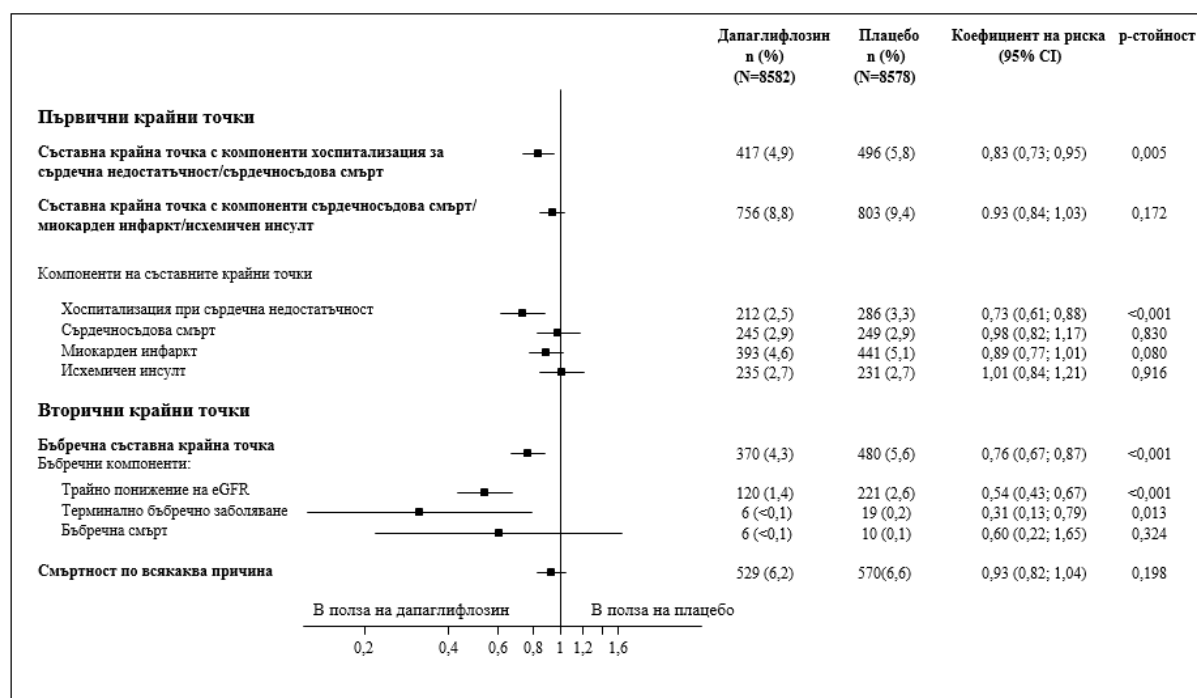
Дапаглифлозин:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Плацебо:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Пациенти в риск е броят на пациентите в риск в началото на периода.

HR=коэффициент на риск CI= доверителен интервал.

Резултатите за първичните и вторичните крайни точки са показани на Фигура 2. Превъзходство на дапаглифлозин спрямо плацебо не е демонстрирано за MACE ($p=0,172$). Поради това бъбречната съставна крайна точка и смъртност по всякаква причина не са проучвани като част от процедурата, потвърждаваща проучването.

Фигура 2: Ефекти от лечението върху първичните съставни крайни точки и техните компоненти и вторичните крайни точки и компоненти



Бъбречна съставна крайна точка, определена като: трайно потвърдено $\geq 40\%$ понижение на eGFR до eGFR $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ и/или терминална бъбречна недостатъчност (диализа ≥ 90 дни или бъбречна трансплантация, трайно потвърдена eGFR $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) и/или бъбречна или сърдечносъдова смърт. р-стойностите са двустранни. р-стойностите за вторичните крайни точки и за отделните компоненти са номинални. Времето до първо събитие е анализирано в модел на Сох за пропорционалност на риска. Броят на първите събития за отделните компоненти е действителният брой на първите събития за всеки компонент и не се добавя към броя на събитията в съставната крайна точка. CI = доверителен интервал

Нефропатия

Дапаглифлозин намалява честотата на събитията от съставната крайна точка – потвърдено трайно понижение на eGFR, терминална бъбречна недостатъчност, бъбречна или сърдечносъдова смърт. Разликата между групите се дължи на намаляване на събитията на бъбречните компоненти; трайно понижение на eGFR, терминална бъбречна недостатъчност и бъбречна смърт (Фигура 2).

Коефициентът на риск за времето до нефропатия (трайно понижение на eGFR, терминална бъбречна недостатъчност и бъбречна смърт) е 0,53 (95% CI 0,43, 0,66) за дапаглифлозин спрямо плацебо.

В допълнение дапаглифлозин намалява развитие на *de novo* трайна албуминурия (коефициент на риск 0,79 [95% CI 0,72; 0,87]) и води до по-голяма регресия на макроалбуминурията (коефициент на риск 1,82 [95% CI 1,51; 2,20]) в сравнение с плацебо.

Метформин Проспективното рандомизирано (UKPDS) проучване установява дългосрочната полза от интензивен контрол на глюкозата в кръвта при диабет тип 2. Анализ на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспешно контролиране само с диета, показва:

- значимо понижение на абсолютния риск от всякакво усложнение, свързано с диабета, в групата с метформин (29,8 събития/1 000 пациенто-години), спрямо само диета (43,3 събития/1 000 пациенто-години), $p=0,0023$, и спрямо комбинираните групи със сулфониурейно производно и монотерапия с инсулин (40,1 събития/1 000 пациенто-години), $p=0,0034$;
- значимо понижение на абсолютния риск от смъртност, свързана с диабета: метформин - 7,5 събития/1 000 пациенто-години, само диета - 12,7 събития/1 000 пациенто-години, $p=0,017$;
- значимо понижение на абсолютния риск от обща смъртност: метформин - 13,5 събития/1 000 пациенто-години, спрямо само диета - 20,6 събития/1 000 пациенто-години, ($p=0,011$), и спрямо комбинираните групи със сулфониурейно производно и монотерапия с инсулин - 18,9 събития/1 000 пациенто-години ($p=0,021$);
- значимо понижение на абсолютния риск от миокарден инфаркт: метформин - 11 събития/1 000 пациенто-години, само диета - 18 събития/1 000 пациенто-години, ($p=0,01$).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Xigduo във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация, относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Счита се, че комбинираните таблетки Xigduo са биоеквивалентни на едновременното приложение на съответните дози дапаглифлозин и метформинов хидрохлорид, приложени едновременно като отделни таблетки.

Фармакокинетиката на 5 mg дапаглифлозин два пъти дневно и на 10 mg дапаглифлозин веднъж дневно е сравнена при здрави лица. Приложение на 5 mg дапаглифлозин два пъти дневно дава подобна обща експозиция (AUC_{ss}) за 24-часов период като 10 mg дапаглифлозин, приложен веднъж дневно. Както се очаква, 5 mg дапаглифлозин, приложен два пъти дневно, в сравнение с 10 mg дапаглифлозин веднъж дневно, води до по-ниски максимални плазмени концентрации (C_{max}) и по-високи минимални плазмени концентрации (C_{min}) на дапаглифлозин.

Взаимодействие с храна

Приложението на този лекарствен продукт при здрави доброволци, след храна с високо съдържание на масти, в сравнение със състояние на гладно, води до същата степен на експозиция, както за дапаглифлозин, така и за метформин. Храната води до забавяне с 1 до 2 часа на достигането до максималните концентрации, и до понижаване на максималната плазмена концентрация с 29% за дапаглифлозин и със 17% за метформин. Тези промени не се считат клинично значими.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката при педиатричната популация не е изследвана.

Следните данни отразяват фармакокинетичните свойства на отделните активни вещества на този лекарствен продукт.

Дапаглифлозин

Абсорбция

Дапаглифлозин се абсорбира бързо и добре след перорално приложение. Максималната плазмена концентрация (C_{max}) на дапаглифлозин обикновено се достига в рамките на 2 часа след приложение на гладно. Средно геометричните стойности в стационарно състояние на C_{max} и AUC_t на дапаглифлозин, след приложение веднъж дневно с доза 10 mg дапаглифлозин, са съответно 158 ng/ml и 628 ng h/ml. Абсолютната бионаличност при перорално приложение на дапаглифлозин след приложение на доза от 10 mg е 78%.

Разпределение

Приблизително 91% от дапаглифлозин се свързва с плазмените протеини. Свързването с плазмените протеини не се променя при различни болестни състояния (напр. бъбречно или чернодробно увреждане). Средният обем на разпределение на дапаглифлозин в стационарно състояние е 118 литра.

Биотрансформация

Дапаглифлозин се метаболизира екстензивно, при което се образува основно дапаглифлозин-3-О-глюкуронид, който е неактивен метаболит.

Дапаглифлозин-3-О-глюкуронид или други метаболити не допринасят за глюкозопонижаващите ефекти. Образуването на дапаглифлозин-3-О-глюкуронид е посредством UGT1A9 – ензим, наличен в черния дроб и бъбрека, а CYP-медирираният метаболизъм е вторичен елиминационен път при хората.

Елиминиране

Средният терминален плазмен полуживот ($t_{1/2}$) на дапаглифлозин е 12,9 часа след прилагане на единична доза от 10 mg дапаглифлозин от здрави лица. Средният общ системен клирънс на дапаглифлозин след интравенозно приложение е 207 ml/min. Дапаглифлозин и свързаните с него метаболити се елиминират основно чрез урината, като непромененият дапаглифлозин е под 2%. След приложение на доза от 50 mg [^{14}C]-дапаглифлозин, се откриват 96% от дозата – 75% в урината и 21% във фецеса. Приблизително 15% от дозата се екскретира като непроменен лекарствен продукт във фецеса.

Линейност

Експозицията на дапаглифлозин нараства пропорционално на повишаването на дозата на дапаглифлозин в диапазона от 0,1 до 500 mg и фармакокинетиката му не се променя с времето при многократно дневно прилагане в продължение на 24 седмици.

Специални популации

Бъбречно увреждане

В стационарно състояние (20 mg дапаглифлозин, прилаган веднъж дневно в продължение на 7 дни), лицата със захарен диабет тип 2 и с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане (определено като такова, въз основа на плазмения клирънс на йохексол), са със системна експозиция на дапаглифлозин, съответно с 32%, 60% и 87% по-висока от тази, при пациенти със захарен диабет тип 2 и нормална бъбречна функция. В стационарно състояние, 24-часовата екскреция на глюкоза с урината показва висока зависимост от бъбречната функция и при пациенти с диабет тип 2 с нормална бъбречна функция, с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане, дневно с урината се екскретират съответно 85, 52, 18 и 11 g глюкоза. Влиянието на хемодиализата върху експозицията на дапаглифлозин не е известно.

Чернодробно увреждане

При лица с леко или умерено чернодробно увреждане (клас А и В по Child-Pugh), средните $C_{\max}$ и AUC на дапаглифлозин са по-високи съответно с 12% и 36%, сравнени със здрави контроли. Тези разлики не се смятат за клинично значими. При пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh), средните $C_{\max}$ и AUC на дапаглифлозин са по-високи съответно с 40% и 67%, отколкото при здрави контроли.

Старческа възраст (≥ 65 години)

Липсва клинично значимо увеличаване на експозицията в зависимост само от възрастта, при пациенти на възраст до 70 години. Въпреки това, може да се очаква повишена експозиция, дължаща се на свързаното с възрастта намаляване на бъбречната функция. Липсват достатъчно данни, за да се направи заключение относно експозицията при пациенти на възраст > 70 години.

Пол

Средната AUC_{ss} на дапаглифлозин при жените се счита, че е приблизително с 22% по-висока, отколкото при мъже.

Расова принадлежност

Липсва клинично значима разлика в системната експозиция между индивиди от европейската, негроидната и монголоидната раса.

Телесно тегло

Установено е, че с увеличаване на телесното тегло, експозицията на дапаглифлозин намалява. Като следствие от това, при пациентите с ниско телесно тегло, експозицията може да се увеличи до известна степен, а при пациентите с високо телесно тегло – до известна степен да се намали. Тези различия обаче, не се считат за клинично значими.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката и фармадинамиката (глюкозурия) при деца със захарен диабет тип 2 на възраст 10-17 години е подобна на тази, установена при възрастни със захарен диабет тип 2.

Метформин

Абсорбция

След перорален прием на метформин, t_{max} се достига след 2,5 часа. Абсолютната бионаличност на таблетка метформин от 500 mg или 850 mg е приблизително 50-60% при здрави лица. След перорален прием, нерезорбираната фракция, която се открива във фекалиите, е 20-30%.

След перорално приложение, абсорбцията на метформин е насищаема и непълна. Предполага се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин е нелинейна. В обичайните дози и схеми на дозиране на метформин, стационарни плазмени концентрации се достигат след 24-48 часа, и обикновено са под 1 $\mu\text{g/ml}$. При контролирани клинични изпитвания, максималните плазмени нива на метформин (C_{max}) не надхвърлят 5 $\mu\text{g/ml}$, дори при максимални дози.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите. Пикът в кръвта е по-нисък от този в плазмата и се появява приблизително по същото време. Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен компартимент на разпределение. Средният V_d варира между 63-276 l.

Биотрансформация

Метформин се екскретира непроменен в урината. Не са идентифицирани метаболити при хора.

Елиминиране

Бъбречният клирънс на метформин е $> 400 \text{ ml/min}$, което показва, че метформин се елиминира посредством гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорално приложение, привидният терминален елиминационен полуживот е приблизително 6,5 часа.

Специални популации

Бъбречно увреждане

При пациенти с намалена бъбречна функция (въз основа на измерване на креатининовия клирънс), полуживотът на метформин в плазмата и кръвта е удължен и бъбречният клирънс е понижен пропорционално на намаляването на креатининовия клирънс, което води до повишени нива на метформин в плазмата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Едновременно приложение на дапаглифлозин и метформин

Неклиничните данни не показват особен риск за хората въз основа на конвенционалните изследвания на токсичността при многократно приложение.

Следните данни отразяват предклиничните данни за безопасност на отделните активни вещества на Xigduo.

Дапаглифлозин

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и фертилитет. Дапаглифлозин не индуцира развитието на тумори при мишки и плъхове при нито една от дозите, оценени в двугодишни проучвания за карциногенен потенциал.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Директното приложение на дапаглифлозин при наскоро отбити плъхове и индиректната експозиция по време на късна бременност (през периодите, съответстващи на втория и третия триместър от бременността при хората, по отношение на съзряването на бъбреците) и лактация, са свързани с повишена честота на развитие и/или тежест на дилатация на бъбречното легенче и бъбречните тубули при потомството.

В проучване на ювенилна токсичност при животни след директното приложение на дапаглифлозин на млади плъхове от 21^{ви} до 90^{ти} постнатален ден, се съобщава за дилатация на бъбречното легенче и бъбречните тубули при всички нива на дозите. Експозициите на малките, при най-ниската проучвана доза, са ≥ 15 по-високи от максимално препоръчителната доза при хората. Тези находки са свързани с дозозависими повишения на теглото на бъбреците и макроскопско уголемяване на бъбреците, наблюдавани при всички дози. Наблюдаваните при ювенилни животни дилатации на бъбречното легенче и на бъбречните тубули не показват пълна обратимост в рамките на приблизително едномесечния възстановителен период.

В отделно проучване за пре- и постнатално развитие, плъховете-майки получават дози от 6^{ти} гестационен ден до 21^{ви} постнатален ден, като за малките, експозицията е индиректна - *in utero* и чрез кърменето. (Проведено е сателитно проучване за оценка на експозициите на дапаглифлозин в млякото и при малките). Наблюдавана е повишена честота или тежест на дилатация на бъбречното легенче при зрялото потомство на третираните четириноги майки, макар и само при най-високата проучвана доза (съответстваща на експозиции на майката и на малките, които са съответно 1 415 и 137 пъти по-високи от експозицията при максималната препоръчителна доза при хора). Допълнителната токсичност на развитието е ограничена до дозозависима редукция на телесното тегло на малките, като се наблюдава само при дози ≥ 15 mg/kg/дневно (съответстващи на експозиции на малките, които са ≥ 29 пъти по-високи от експозицията при максималната препоръчителна доза при хора). Токсичността за майката се проявява само при най-високите тествани дози и е ограничена до преходно намаляване на телесното тегло и консумацията на храна. Нивото, при което не се наблюдават нежелани реакции (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) по отношение на токсичността за развитието – най-ниската тествана доза, съответства на системна многократно експозиция при майката, която е приблизително 19 пъти по-висока от експозицията при максималната препоръчителна доза при хора.

В допълнителни проучвания за влияние върху ембрио-феталното развитие при плъхове и зайци, дапаглифлозин е прилаган на интервали, съответстващи на основните периоди от органогенезата при всеки вид. При зайците, при нито една от проучваните дози не е наблюдавана нито токсичност за майката, нито токсичност за развитието. Най-високата изследвана доза съответства на системна многократно експозиция, която е приблизително 1 191 пъти по-висока от максималната препоръчителна доза при хора. При плъховете, дапаглифлозин не е нито ембриолетален, нито тератогенен, при експозиции до 1 441 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора.

Метформин

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане,

генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Хидроксипропилцелулоза (E463)

Микрокристална целулоза (E460(i))

Магнезиев стеарат (E470b)

Натриев нишестен гликолат тип А

Филмово покритие

Xiqduo 5 mg/850 mg филмирани таблетки

Поли(винилов алкохол) (E1203)

Макрогол 3350 (E1521)

Талк (E553b)

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, жълт (E172)

Железен оксид, червен (E172)

Xiqduo 5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Поли(винилов алкохол) (E1203)

Макрогол 3350 (E1521)

Талк (E553b)

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PCTFE/Alu блистер.

Опаковки

14, 28, 56 и 60 филмирани таблетки в неперфорирани блистери.

60x1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери.

Групова опаковка, съдържаща 196 (2 опаковки по 98) филмирани таблетки в неперфорирани блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Xigduo 5 mg/850 mg филмирани таблетки

EU/1/13/900/001 Xigduo 5 mg/850 mg 14 таблетки
EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 таблетки
EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 таблетки
EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 60 таблетки
EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60x1 таблетка (единична доза)
EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2x98) таблетки (групова опаковка)

Xigduo 5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1 000 mg 14 таблетки
EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1 000 mg 28 таблетки
EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1 000 mg 56 таблетки
EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1 000 mg 60 таблетки
EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1 000 mg 60x1 таблетка (единична доза)
EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1 000 mg 196 (2x98) таблетки (групова опаковка)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 16 януари 2014 г.
Дата на последно подновяване: 28 септември 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ – С BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigduo 5 mg/850 mg филмирани таблетки
дапаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентно на 5 mg дапаглифлозин, и 850 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
60x1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/900/001 Xigduo 5 mg/850 mg 14 таблетки
EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 таблетки
EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 таблетки
EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 60 таблетки
EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 таблетка (единична доза)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

xigduo 5 mg/850 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ – ЧАСТ ОТ ГРУПОВАТА ОПАКОВКА – C BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigduo 5 mg/850 mg филмирани таблетки
дапаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентно на 5 mg дапаглифлозин, и 850 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 196 (2 опаковки по 98) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) таблетки (групова опаковка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

xigduo 5 mg/850 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА – ЧАСТ ОТ ГРУПОВА ОПАКОВКА – БЕЗ BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigduo 5 mg/850 mg филмирани таблетки
дапаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентно на 5 mg дапаглифлозин, и 850 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

98 филмирани таблетки. Компонент на груповата опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) таблетки (групова опаковка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

xigduo 5 mg/850 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ – С BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigduo 5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
дапаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентно на 5 mg дапаглифлозин, и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
60x1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1 000 mg 14 таблетки
EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1 000 mg 28 таблетки
EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1 000 mg 56 таблетки
EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1 000 mg 60 таблетки
EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1 000 mg 60 x 1 таблетка (единична доза)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

xigduo 5 mg/1000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ – ЧАСТ ОТ ГРУПОВАТА ОПАКОВКА – C BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigduo 5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
дапаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентно на 5 mg дапаглифлозин, и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 196 (2 опаковки по 98) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1 000 mg 196 (2 x 98) таблетки (групова опаковка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

xigduo 5 mg/1000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА – ЧАСТ ОТ ГРУПОВА ОПАКОВКА – БЕЗ BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigduo 5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
дапаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентно на 5 mg дапаглифлозин, и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

98 филмирани таблетки. Компонент на групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1 000 mg 196 (2 x 98) таблетки (групова опаковка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

xigduo 5 mg/1000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

БЛИСТЕРИ (ПЕРФОРИРАНИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigduo 5 mg/850 mg таблетки
дапаглифлозин/метформинов HCl

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕРИ (НЕПЕРФОРИРАНИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigduo 5 mg/850 mg таблетки
дапаглифлозин/метформинов HCl

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Блистер от 10 таблетки: {Символ слънце/луна}
Блистер от 14 таблетки: пн вт ср чт пт сб нд,
{Символ слънце/луна}

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

БЛИСТЕРИ (ПЕРФОРИРАНИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigduo 5 mg/1 000 mg таблетки
дапаглифлозин/метформинов HCl

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕРИ (НЕПЕРФОРИРАНИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigduo 5 mg/1 000 mg таблетки
дапаглифлозин/метформинов HCl

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Блистер от 10 таблетки: {Символ слънце/луна}
Блистер от 14 таблетки: пн вт ср чт пт сб нд
{Символ слънце/луна}

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Xigduo 5 mg/850 mg филмирани таблетки **Xigduo 5 mg/1 000 mg филмирани таблетки** дапаглифлозин/метформинов хидрохлорид (dapagliflozin/metformin hydrochloride)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Xigduo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xigduo
3. Как да приемате Xigduo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xigduo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xigduo и за какво се използва

Това лекарство съдържа две различни вещества, наречени дапаглифлозин и метформин. И двете принадлежат към групата лекарства, наречени „перорални антидиабетни лекарства”. Това са лекарства, които се приемат през устата за лечение на диабет.

Xigduo се използва за тип диабет, наречен "захарен диабет тип 2" при възрастни пациенти (на възраст на и над 18 години) и обикновено се появява, когато сте по-възрастни. Ако имате диабет тип 2, Вашият панкреас не произвежда достатъчно инсулин или тялото Ви не е в състояние да използва инсулина, който произвежда правилно. Това води до по-високо ниво на захар (глюкоза) в кръвта.

- Дапаглифлозин действа като премахва излишната захар от тялото Ви чрез урината и намалява количеството на захарта в кръвта. Може също да помогне за предотвратяване на сърдечно заболяване.
- Метформин действа основно като потиска производството на глюкоза в черния дроб.

За лечение на диабет:

- Това лекарство се приема в комбинация с диета и физическа активност.
- Това лекарство се използва тогава, когато диабетът не може да се контролира с помощта на други лекарства за диабет.
- Вашият лекар може да Ви каже да приемате това лекарство самостоятелно или да го приемате заедно с други лекарства за лечение на диабет. Това може да е друго лекарство, приемано през устата и/или лекарство, което се прилага като инжекция, като инсулин или глюкагон-подобен пептид 1 (GLP-1) рецепторен агонист (помага на тялото Ви да увеличи производството на инсулин, когато кръвната Ви захар е висока).
- Ако вече приемате дапаглифлозин и метформин като отделни таблетки, Вашият лекар може да поиска да преминете към това лекарство. За да избегнете предозиране, не продължавайте да вземате дапаглифлозин и метформин таблетки ако приемате Xigduo.

Важно е да продължите да следвате съветите относно диетата и физическата активност, дадени Ви от Вашия лекар, фармацевт или медицинската сестра.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xigduo

Не приемайте Xigduo

- ако сте алергични към дапаглифлозин, метформин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако някога сте имали диабетна кома;
- ако имате неконтролиран диабет, например с тежка хипергликемия (висока кръвна захар), гадене, повръщане, диария, бърза загуба на тегло, лактатна ацидоза (вж. „Риск от лактатна ацидоза“ по-долу) или кетоацидоза. Кетоацидоза е състояние, при което вещества, наречени „кетонни тела“, се натрупват в кръвта и това може да доведе до диабетна прекома. Симптомите включват болки в стомаха, учестено и дълбоко дишане, сънливост или необичаен плодов аромат на дъха Ви.
- ако имате силно намалена бъбречна функция;
- ако имате тежка инфекция;
- ако сте загубили много вода от тялото си (дехидратация), напр. дългодействаща или тежка диария, или ако сте повърнали няколко последователни пъти;
- ако наскоро сте имали сърдечен инфаркт или имате сърдечна недостатъчност, сериозни проблеми с кръвообращението или затруднения при дишане;
- ако имате проблеми с черния дроб;
- ако консумирате големи количества алкохол, всеки ден или само от време на време (моля, вижте точка “Xigduo с алкохол”).

Не приемайте това лекарство, ако някое от гореописаните се отнася до Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Риск от лактатна ацидоза

Xigduo може да причини много рядка, но много сериозна нежелана реакция, наречена лактатна ацидоза, особено ако бъбреците Ви не функционират правилно. Рискът от развитие на лактатна ацидоза се увеличава при неконтролиран диабет, тежки инфекции, продължително гладуване или прием на алкохол, дехидратация (вж. по-долу допълнителна информация), чернодробни проблеми и всякакви състояния, при които част от тялото има намалено снабдяване с кислород (като остро протичаща тежка болест на сърцето).

Ако някое от гореизброените се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар за допълнителни указания.

Спрете приема на Xigduo за кратък период от време, ако имате заболяване, което може да бъде свързано с дехидратация (значителна загуба на телесни течности), като тежко повръщане, диария, треска, излагане на топлина или ако пиете по-малко течности от нормалното. Говорете с Вашия лекар за допълнителни указания.

Спрете приема на Xigduo и незабавно се свържете с лекар или с най-близката болница, ако имате някои от симптомите на лактатна ацидоза, тъй като това състояние може да доведе до кома.

Симптомите на лактатна ацидоза включват:

- повръщане;
- болки в стомаха (коремна болка);
- мускулни спазми;
- общо усещане за неразположение, придружено с тежка умора;
- затруднено дишане;
- понижена телесна температура и пулс.

Лактатната ацидоза е състояние, изискващо спешна медицинска помощ, и трябва да се лекува в болница.

Говорете с Вашия лекар незабавно за допълнителни указания:

- ако е установено, че страдате от наследствено генетично заболяване, повлияващо митохондриите (компонентите, които произвеждат енергия в клетките), като синдром на митохондриална енцефалопатия с лактатна ацидоза и инсултоподобни епизоди (МЕЛАС синдром) или наследствен диабет и глухота по майчина линия (Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD).
- ако имате някой от тези симптоми след започване на лечение с метформин: припадък, намалени познавателни способности, затруднени движения на тялото, симптоми, показателни за увреждане на нервите (напр. болка или изтръпване), мигрена и глухота.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Xigduo, както и по време на лечение:

- ако имате „диабет тип 1” – типът, който обикновено се развива в млада възраст, и при който организмът Ви не произвежда инсулин. Xigduo не трябва да се използва за лечение на това състояние.
- при бърза загуба на тегло, гадене или повръщане, стомашна болка, прекомерна жажда, учестено и дълбоко дишане, прояви на обърканост, необичайна сънливост или умора, дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата, или променена миризма на урината или потта, свържете се незабавно с лекар или най-близката болница. Тези симптоми може да са признак на „диабетна кетоацидоза“ – рядко, но сериозно, понякога животозастрашаващо усложнение, което може да се развие при хора с диабет поради повишена концентрация на „кетонни тела“ в урината или кръвта, което се установява при лабораторни изследвания. Рискът за развитие на диабетна кетоацидоза може да се повиши при продължително гладуване, злоупотреба с алкохол, дехидратация, внезапно намаляване на дозата на инсулина или повишена нужда от инсулин вследствие на голяма операция или сериозно заболяване.
- ако имате проблеми с бъбреците. Вашият лекар ще провери бъбречната Ви функция.
- ако имате много високи нива на кръвна захар, което може да доведе до обезводняване (загуба на твърде много течности). Възможните признаци на обезводняване са изброени в точка 4. Ако имате някой от тези признаци, уведомете Вашия лекар, преди да започнете да приемате това лекарство.
- ако приемате лекарства за понижаване на кръвното налягане (антихипертензивни лекарства) или ако сте имали ниско кръвно налягане (хипотония). Повече информация е предоставена по-долу под „Други лекарства и Xigduo”.
- ако често развивате инфекции на пикочните пътища. Това лекарство може да предизвика инфекции на пикочните пътища и Вашият лекар може да поиска да Ви наблюдава по-внимателно. Вашият лекар може да реши временно да промени лечението Ви, ако развиете сериозна инфекция.

Ако Ви се налага да претърпите сериозна операция, трябва задължително да спрете приема на Xigduo по време на и известно време след процедурата. Вашият лекар ще реши кога трябва да спрете и кога да възобновите лечението с Xigduo.

Важно е да проверявате ходилата си редовно и да спазвате всеки съвет относно грижите за ходилата, даден от Вашия медицински специалист.

Ако някое от изброените важи за Вас (или не сте сигурни), говорете с лекаря, фармацевта или медицинската си сестра, преди да започнете да приемате това лекарство.

Незабавно говорете с вашия лекар, ако развиете комбинация от симптоми на болка, чувствителност, зачервяване или подуване на гениталиите или областта между гениталиите и ануса с повишена температура или чувство на общо неразположение. Тези симптоми могат да бъдат признак за рядка, но сериозна или дори животозастрашаваща инфекция, наречена некротизиращ фасцит на перинеума или гангрена на Фурние, която разрушава тъканта под кожата. Гангрената на Фурние трябва незабавно да се лекува.

Бъбречна функция

По време на лечението с Xigduo, Вашият лекар ще проверява бъбречната Ви функция поне веднъж годишно или по-често, ако сте в старческа възраст и/или ако имате влошена бъбречна функция.

Глюкоза в урината

Поради начина, по който действа това лекарство, при лабораторни изследвания на урината Ви ще се отчита положителен резултат за глюкоза, докато приемате това лекарство.

Деца и юноши

Това лекарство не се препоръчва при деца и юноши под 18-годишна възраст, понеже не е проучвано при тези пациенти.

Други лекарства и Xigduo

Ако трябва да Ви бъде поставена инжекция с контрастно средство, съдържащо йод, в кръвообръщението, например в контекста на рентген или скенер, трябва да спрете приема на Xigduo преди или по време на инжекцията. Вашият лекар ще реши кога трябва да спрете и кога да възобновите лечението с Xigduo.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Може да се наложи по-често да се изследва глюкозата в кръвта и функционирането на бъбреците или Вашият лекар може да коригира дозата Xigduo.

Изключително важно е да споменете следното:

- ако приемате лекарства, които увеличават отделянето на урина (диуретици).
- ако приемате други лекарства, които понижават кръвната захар, като например инсулин или сулфонилурейно лекарство. Вашият лекар може да реши да намали дозата на тези лекарства, за да не се понижи твърде много кръвната Ви захар (да развиете хипогликемия).
- ако приемате литий, тъй като Xigduo може да понижи количеството на литий в кръвта Ви.
- ако приемате циметидин, лекарство, използвано за лечение на стомашни проблеми;
- ако използвате бронходилататори (бета-2 агонисти), които се прилагат за лечение на астма.
- ако използвате кортикостероиди, (прилагани за лечение на възпаление при заболявания като астма и артрит), които се прилагат през устата, инжекционно или се инхалират.
- лекарства, използвани за лечение на болка и възпаление (НСПВС и COX-2 инхибитори, като ибупрофен и целекоксиб).
- ако използвате определени лекарства за лечение на високо кръвно налягане (АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти).

Xigduo с алкохол

Избягвайте прекомерната употреба на алкохол по време на приема на Xigduo, тъй като това може да увеличи риска от лактатна ацидоза (вж. „Предупреждения и предпазни мерки“).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че е възможно да сте бременна или планирате да забременеете, обърнете се към своя лекар или фармацевт за съвет относно приема на това лекарство. Ако забременеете, трябва да спрете приема на това лекарство, понеже приемът му през втория и третия триместър на бременността (последните шест месеца) не се препоръчва. Обсъдете с лекаря си най-добрия начин за гликемичен контрол по време на бременност.

Ако искате да кърмите или кърмите, говорете с лекаря си, преди да започнете да приемате това лекарство. Не използвайте това лекарство, ако кърмите. Метформин преминава в кърмата в малки количества. Не е известно дали дапаглифлозин преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Приемът на това лекарство с други лекарства, които понижават кръвната Ви захар, като инсулин или “сулфонилурейно” лекарство, може да причини прекомерно понижаване на нивата на кръвната захар (хипогликемия), което да предизвика развитие на симптоми като отпадналост, световъртеж, повишено потене, ускорен сърдечен ритъм, промяна в зрението или затруднена концентрация, и може да засегне способността Ви да шофирате и да работите с машини. Не шофирайте и не работете с инструменти или машини, ако почувствате тези симптоми.

Съдържание на натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Xigduo

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате

- Количеството от това лекарство, което ще приемате, варира в зависимост от Вашето състояние и дозите на метформин и/или отделните таблетки дапаглифлозин и метформин, които вземате в момента. Вашият лекар ще ви каже точно кой вид таблетки от това лекарство да използвате.
- Препоръчителната доза е една таблетка два пъти дневно.

Как да приемате това лекарство

- Поглъщайте таблетките цели, с половин чаша вода.
- Приемайте таблетката си с храна. Това ще намали риска от нежелани ефекти в стомаха.
- Приемайте таблетката си два пъти дневно, веднъж сутрин (на закуска) и веднъж вечер (с вечерята).

Вашият лекар може да Ви предпише това лекарство заедно с други лекарства за понижаване на кръвната захар. Това може да са както лекарства, които се приемат през устата, така и лекарства, които се прилагат инжекционно, като инсулин или глюкагон-подобен пептид 1 (GLP-1) рецепторен агонист. Не забравяйте да приемате и другите лекарства, които са Ви предписани от Вашия лекар. Това ще спомогне за постигане на най-добрите за здравето Ви резултати.

Диета и физическа активност

За да контролирате диабета си, трябва да продължите да спазвате диета и да сте физически активни, дори и да приемате това лекарство. Затова е важно да продължите да спазвате съветите на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра относно диетата и физическата Ви активност. Особено, ако спазвате диета за контрол на телесното тегло при диабет, трябва да продължите да я спазвате и докато приемате това лекарство.

Ако сте приели повече от необходимата доза Xigduo

Ако сте приели повече от необходимата доза Xigduo, може да получите лактатна ацидоза. Симптомите на лактатна ацидоза включват гадене или силно прилошаване, повръщане, стомашна болка, мускулни спазми, силна отпадналост или затруднено дишане. Ако това Ви се случи, може да Ви се наложи незабавно лечение в болница, тъй като лактатната ацидоза може да доведе до кома. Спрете приема на това лекарство незабавно и веднага се свържете с лекар или най-близката болница (вижте точка 2). Вземете опаковката на лекарството със себе си.

Ако сте пропуснали да приемете Xigduo

Ако сте пропуснали доза, вземете я веднага щом си спомните. Ако не си спомните докато не стане време за Вашата следваща доза, пропуснете пропуснатата доза и се върнете към

редовната Ви схема. Не вземайте двойна доза от това лекарство, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Xigduo

Не спирайте приема на това лекарство, без преди това да говорите с лекаря си. Без това лекарство, кръвната Ви захар може да се повиши.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете приема на Xigduo и незабавно отидете на лекар, ако забележите някоя от следните сериозни или потенциално сериозни нежелани реакции:

- **Лактатна ацидоза**, която се наблюдава много рядко (може да засегне до 1 на 10 000 души).

Xigduo може да доведе до много рядка, но много сериозна нежелана реакция, наречена лактатна ацидоза (вж. точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“). Ако това се случи, трябва задължително да **спрете приема на Xigduo и незабавно да се свържете с лекар или с най-близката болница**, тъй като лактатната ацидоза може да доведе до кома.

Свържете се с лекар или най-близката болница незабавно, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

- **Диабетна кетоацидоза** (редки, може да засегне до 1 на 1 000 души).

Това са признаците на диабетна кетоацидоза (вж. също точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“):

- повишени нива на „кетонни тела“ в урината или кръвта Ви;
- бърза загуба на телло;
- гадене или повръщане;
- болки в стомаха;
- прекомерна жажда;
- учестено и дълбоко дишане;
- обърканост;
- необичайна сънливост или умора;
- дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или необичайна миризма на урината или потта.

Това може да се случи независимо от нивото на кръвната захар. Вашият лекар може да реши временно или окончателно да спре лечението Ви с Xigduo.

- **Некротизиращ фасциит на перинеума** или гангрена на Фурние, сериозна инфекция на гениталиите или областта между гениталиите и ануса, наблюдава се много рядко.

Спрете приема на Xigduo и възможно най-бързо отидете на лекар, ако забележите някоя от следните сериозни или потенциално сериозни нежелани реакции:

- **Инфекции на пикочните пътища**, които се наблюдават често (може да засегнат до 1 на 10 души).

Това са признаци на тежка инфекция на пикочните пътища:

- повишена температура и/или втрисане;
- парене при уриниране;

- болка в кръста.

Макар това да не е често, ако забележите кръв в урината си, незабавно уведомете лекаря си.

Свържете се с лекар възможно най-бързо, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

- **Ниски стойности на кръвната захар (хипогликемия),** каквито се наблюдават много често (може да засегне повече от 1 на 10 души) – при прием на това лекарство заедно със сулфонилурейно производно или други лекарства, които понижават кръвната Ви захар, като инсулин.

Това са признаците на понижаване на кръвната захар:

- треперене, потене, силна тревожност, ускорена сърдечна дейност;
- глад, главоболие, промени в зрението;
- промяна в настроението или объркване.

Вашият лекар ще Ви каже как да овладеете понижаването на кръвната захар и какво да правите, ако имате някои от изброените по-горе признаци. Ако имате симптоми на ниска кръвна захар, консумирайте таблетки глюкоза, закуска с високо съдържание на захар или пийте плодов сок. Ако е възможно, измерете Вашата кръвна захар и почивайте.

Други нежелани реакции включват:

Много чести

- гадене, повръщане;
- диария или стомашна болка;
- загуба на апетит.

Чести

- генитална инфекция (млечница) на пениса или влагалището (признаците може да включват дразнене, сърбеж, необичайна секреция или миризма);
- болка в гърба;
- дискомфорт при уриниране, по-често уриниране от обичайното или нужда от по-често уриниране;
- промяна в концентрацията на холестерола или мастите в кръвта Ви (установява се при изследване на кръвта);
- повишаване на броя на червените кръвни клетки (установява се при изследване на кръвта);
- понижаване на бъбречния клирънс на креатинина (установява се при изследване на кръвта) в началото на лечението;
- промени във вкуса;
- замайване;
- обрив;
- понижени или ниски нива на витамин В12 в кръвта (симптомите може да включват прекомерна умора (изтощение), възпален и зачервен език (глосит), усещане за иглички (парестезия) или бледа или жълтеникава кожа). Вашият лекар може да Ви назначи някои изследвания, чрез които да установи причината за тези симптоми, защото някои от тях могат да бъдат причинени от диабет или да се дължат на други, несвързани с него здравословни проблеми.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- загуба на твърде много течности от организма (обезводняване, признаците може да включват силна сухота в устата или лепнене на устата, отделяне на твърде малко или дори никаква урина или ускорена сърдечна дейност);
- жажда;
- запек;
- нощно ставане по малка нужда;
- сухота в устата;
- намалено тегло;

- повишаване на креатинина (установява се при лабораторни кръвни изследвания) в началото на лечението;
- повишаване на уреята (установява се при лабораторни кръвни изследвания).

Много редки

- отклонения в резултатите на функционалните чернодробни тестове, възпаление на черния дроб (хепатит);
- зачервяване на кожата (обрив), сърбеж или сърбящ обрив (копривна треска);
- възпаление на бъбреците (тубулоинтерстициален нефрит).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xigduo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера или картонената опаковка съответно след „EXP” и „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xigduo

- Активните вещества са дапаглифлозин и метформинов хидрохлорид (метформинов HCl). Всяка филмирана таблетка (таблетка) Xigduo 5 mg/850 mg съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентно на 5 mg дапаглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид. Всяка филмирана таблетка (таблетка) Xigduo 5 mg/1 000 mg съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентно на 5 mg дапаглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.
- Другите съставки са:
 - ядро на таблетката: хидроксипропилцелулоза (E463), микрокристална целулоза (E460(i)), магнезиев стеарат (E470b), натриев нишестен гликолат (тип A).
 - филмово покритие: поли(винилов алкохол) (E1203), макрогол 3350 (E1521), талк (E553b), титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E 172) (само Xigduo 5mg/850 mg).

Как изглежда Xigduo и какво съдържа опаковката

- Xigduo 5 mg/850 mg са 9,5 x 20 mm овални, кафяви филмирани таблетки. От едната си страна имат надпис „5/850”, а от другата – „1067”.
- Xigduo 5 mg/1 000 mg са 10,5 x 21,5 mm овални, жълти филмирани таблетки. От едната си страна имат надпис „5/1000”, а от другата – „1069”.

Таблетките Xigduo 5 mg/850 mg и Xigduo 5 mg/1 000 mg се предлагат в блистери от PVC/PCFTE/алуминий. Опаковките съдържат 14, 28, 56 и 60 филмирани таблетки в неперфорирани блистери, 60x1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери и групово опаковка, съдържаща 196 (2 опаковки по 98) филмирани таблетки в неперфорирани блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>