

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xigduo 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Xigduo 5 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Xigduo 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Xigduo 5 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης και 1000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο (δισκίο).

Xigduo 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Καστανόχρωμα, αμφίκυρτα, διαστάσεων 9,5 x 20 mm ωοειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη "5/850" στη μια πλευρά και την ένδειξη "1067" από την άλλη πλευρά.

Xigduo 5 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κίτρινα, αμφίκυρτα, διαστάσεων 10,5 x 21,5 mm ωοειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη "5/1000" στη μια πλευρά και την ένδειξη "1069" από την άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xigduo ενδείκνυται σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα και την άσκηση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου

- σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με τη μέγιστη ανεκτή δόση μονοθεραπείας με μετφορμίνη
- σε συνδυασμό με άλλα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένης της ινσουλίνης, σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με μετφορμίνη και τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1 για διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με διαφόρους συνδυασμούς)
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη συνδυασμό δαπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης με τη μορφή ξεχωριστών δισκίων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (GFR ≥ 90 ml/min)

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με μονοθεραπεία μετφορμίνης ή μετφορμίνη σε συνδυασμό με άλλα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα περιλαμβανομένης της ινσουλίνης

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο δύο φορές ημερησίως. Κάθε δισκίο περιέχει σταθερή δόση δαπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης (βλέπε παράγραφο 2). Οι ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με μετφορμίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένης της ινσουλίνης, πρέπει να λαμβάνουν συνολική ημερήσια δόση Xigduo ισοδύναμη με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και τη συνολική ημερήσια δόση της μετφορμίνης ή την πλησιέστερη κατάλληλη θεραπευτική δόση, που ήδη λαμβάνουν. Όταν το Xigduo χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή ένα εκκριταγωγό της ινσουλίνης όπως μια σουλφονουλουρία, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης ινσουλίνης ή σουλφονουλουρίας για τη μείωση του κινδύνου της υπογλυκαιμίας (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).

Για ασθενείς που μεταβαίνουν από θεραπεία με ξεχωριστά δισκία δαπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης

Οι ασθενείς που μεταβαίνουν από θεραπεία με ξεχωριστά δισκία δαπαγλιφλοζίνης (συνολική ημερήσια δόση 10 mg) και μετφορμίνης σε θεραπεία με το Xigduo, πρέπει να λαμβάνουν την ίδια ημερήσια δόση δαπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης που ήδη λαμβάνουν ή την πλησιέστερη κατάλληλη θεραπευτική δόση μετφορμίνης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, GFR 60 - 89 ml/min. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 3.000 mg μετφορμίνης και πρέπει κατά προτίμηση να διαιρείται σε 2-3 δόσεις την ημέρα. Ωστόσο, μείωση της δόσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε σχέση με μειούμενη νεφρική λειτουργία. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει διαθέσιμη κατάλληλη περιεκτικότητα του Xigduo, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα μεμονωμένα επιμέρους συστατικά αντί του συνδυασμού σταθερών δόσεων.

Ο GFR θα πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας με προϊόντα που περιέχουν μετφορμίνη και εν συνεχεία τουλάχιστον ετησίως. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται πιο συχνά, π.χ. κάθε 3-6 μήνες στους ασθενείς οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο περαιτέρω εξέλιξης της νεφρικής δυσλειτουργίας, καθώς και στους ηλικιωμένους.

Το Xigduo δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με GFR < 60 ml/min (βλέπε παράγραφο 4.4). Η αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία, και η αποτελεσματικότητα μειώνεται σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, και είναι πιθανώς απύσχα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Καθώς η μετορμίνη αποβάλλεται εν μέρει από τους νεφρούς, και δεδομένου ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, αυτό το φαρμακευτικό αυτό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά όσο αυξάνεται η ηλικία. Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας είναι απαραίτητη προκειμένου να βοηθήσει στην πρόληψη της σχετιζόμενης με μετορμίνη γαλακτικής οξέωσης, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος μείωσης του ενδαγγειακού όγκου με δαπαγλιφλοζίνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Λόγω της περιορισμένης θεραπευτικής εμπειρίας με δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με Xigduo στον πληθυσμό αυτό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xigduo σε παιδιά ηλικίας 0 έως < 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Xigduo πρέπει να χορηγείται δύο φορές ημερησίως με τα γεύματα για τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό που συσχετίζονται με τη μετορμίνη.

4.3 Αντενδείξεις

Το Xigduo αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1,
- οποιοδήποτε τύπο οξείας μεταβολικής οξέωσης (όπως γαλακτική οξέωση, διαβητική κετοξέωση),
- διαβητική προκωματώδη κατάσταση,
- σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR < 30 ml/min) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2),
- οξείες καταστάσεις που έχουν τη δυνατότητα να μεταβάλλουν τη νεφρική λειτουργία όπως:
 - αφυδάτωση,
 - σοβαρή λοίμωξη,
 - καταπληξία,
- οξεία ή χρόνια νόσος που μπορεί να προκαλέσει ιστική υποξία όπως:
 - καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια,
 - πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου,
 - καταπληξία,
- ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2),
- οξεία δηλητηρίαση από οινόπνευμα, αλκοολισμός (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Το Xigduo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή για τη θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης.

Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση, μια πολύ σπάνια αλλά σοβαρή μεταβολική επιπλοκή, εμφανίζεται πιο συχνά σε περίπτωση οξείας επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, καρδιοαναπνευστικής νόσου ή σηψαιμίας. Συσσώρευση της μετορμίνης εμφανίζεται στην οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης.

Σε περίπτωση αφυδάτωσης (σοβαρή διάρροια ή έμετος, πυρετός ή μειωμένη πρόσληψη υγρών), το Xigduo θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και συνιστάται η επικοινωνία με επαγγελματία φροντίδας της υγείας.

Η θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να προκαλέσουν οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (όπως αντιυπερτασικά, διουρητικά και ΜΣΑΦ) θα πρέπει να ξεκινάει με προσοχή σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με μετφορμίνη. Στους λοιπούς παράγοντες κινδύνου για γαλακτική οξέωση περιλαμβάνονται η υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος, η ηπατική ανεπάρκεια, ο ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, η κέτωση, η παρατεταμένη νηστεία και οποιαδήποτε πάθηση που σχετίζεται με υποξία, καθώς επίσης και η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να προκαλέσουν γαλακτική οξέωση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Οι ασθενείς ή/και οι φροντιστές θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης.

Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξειδωτική δύσπνοια, κοιλιακό άλγος, μυϊκές κράμπες, εξασθένιση και υποθερμία, που ακολουθούνται από κόμα. Σε περίπτωση πιθανολογούμενων συμπτωμάτων ο ασθενής θα πρέπει να σταματήσει τη λήψη Xigduo και να αναζητήσει άμεση ιατρική φροντίδα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν μειωμένο pH αίματος (< 7,35), αυξημένα επίπεδα γαλακτικού στο πλάσμα (> 5 mmol/l), αυξημένο χάσμα ανιόντων και αυξημένη αναλογία γαλακτικού/πυροσταφυλικού.

Νεφρική Λειτουργία

Η αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης, του συστατικού αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία και η αποτελεσματικότητά μειώνεται σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και πιθανόν απουσιάζει σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (.

Ως εκ τούτου, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ασθενείς με GFR < 60 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η μετφορμίνη απεκκρίνεται μέσω των νεφρών και η μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια αυξάνει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται:

- Πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια τακτικά (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2).
- Για νεφρική λειτουργία με επίπεδα GFR να προσεγγίζουν τη μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και σε ηλικιωμένους ασθενείς τουλάχιστον 2 με 4 φορές το χρόνο.
- Πριν από την έναρξη ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να μειώσουν τη νεφρική λειτουργία και στη συνέχεια κατά περιοδικά διαστήματα
- Εάν η νεφρική λειτουργία μειωθεί κάτω από GFR < 60 ml/min, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.
- Η μετφορμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με GFR < 30 ml/min και θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε περίπτωση παρουσίας συνθηκών που μεταβάλλουν τη νεφρική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι συχνή και ασυμπτωματική. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε καταστάσεις κατά τις οποίες μπορεί να επέλθει νεφρική δυσλειτουργία, για παράδειγμα κατά την έναρξη της θεραπείας με αντιυπερτασικά ή διουρητικά ή κατά την έναρξη της θεραπείας με κάποιο ΜΣΑΦ.

Χρήση σε ασθενείς με κίνδυνο μείωσης του ενδαγγειακού όγκου, υπόταση και/ή διαταραχές του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η δαπαγλιφλοζίνη αυξάνει τη διούρηση, γεγονός που σχετίζεται με μέτρια μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 5.1), η οποία μπορεί να είναι εντονότερη σε ασθενείς με υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης (βλέπε παράγραφο 4.5) ή έχουν μειωμένο ενδαγγειακό όγκο, π.χ. λόγω οξείας νόσου (όπως νόσο του γαστρεντερικού συστήματος).

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς για τους οποίους μια επαγόμενη από τη δαπαγλιφλοζίνη πτώση της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να αποτελέσει κίνδυνο, όπως ασθενείς με διαγνωσμένη καρδιαγγειακή νόσο, ασθενείς υπό αντιυπερτασική θεραπεία με ιστορικό υπότασης ή ηλικιωμένους ασθενείς.

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, σε περίπτωση συνοδών παθήσεων που μπορεί να επιφέρουν μειωμένο ενδαγγειακό όγκο, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της κατάστασης όγκου (π.χ. φυσική εξέταση, μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβανομένου του αιματοκρίτη) και των ηλεκτρολυτών. Συνιστάται προσωρινή διακοπή της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένο ενδαγγειακό όγκο μέχρι να διορθωθεί η μείωση (βλέπε παράγραφο 4.8).

Διαβητική κετοξέωση

Σπάνιες περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚΟ), περιλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς SGLT2, περιλαμβανομένης της δαπαγλιφλοζίνης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η κλινική εικόνα της κατάστασης ήταν άτυπη με μόνο μετρίως αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος, κάτω από 14 mmol/l (250 mg/dl). Δεν είναι γνωστό εάν η ΔΚΟ είναι πιθανότερο να εμφανιστεί με υψηλότερες δόσεις δαπαγλιφλοζίνης.

Ο κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης πρέπει να εξεταστεί σε περίπτωση εμφάνισης μη ειδικών συμπτωμάτων, όπως ναυτίας, εμέτου, ανορεξίας, κοιλιακού άλγους, υπερβολικής δίψας, δυσκολίας στην αναπνοή, σύγχυσης, ασυνήθιστης κόπωσης ή υπνηλίας. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογηθούν για κετοξέωση αμέσως σε περίπτωση εκδήλωσης αυτών των συμπτωμάτων, ανεξάρτητα από τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.

Σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία ή έχει διαγνωστεί ΔΚΟ, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξείες σοβαρές ιατρικές παθήσεις. Και στις δύο περιπτώσεις, μπορεί να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη όταν η κατάσταση του ασθενούς έχει σταθεροποιηθεί.

Πριν από την έναρξη της δαπαγλιφλοζίνης, πρέπει να ληφθούν υπόψη παράγοντες στο ιστορικό του ασθενούς που μπορεί να προδιαθέτουν για κετοξέωση.

Στους ασθενείς που μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για διαβητική κετοξέωση περιλαμβάνονται ασθενείς με μειωμένη εφεδρεία της λειτουργίας των β-κυττάρων (π.χ. ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με χαμηλά επίπεδα του C-πεπτιδίου ή ενήλικες με λανθάνων αυτοάνοσο διαβήτη (LADA) ή ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας), ασθενείς με καταστάσεις που οδηγούν σε περιορισμένη λήψη τροφής ή σοβαρή αφυδάτωση, ασθενείς για τους οποίους οι δόσεις ινσουλίνης μειώνονται και ασθενείς με αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη εξαιτίας οξείας ιατρικής πάθησης, χειρουργικής επέμβασης ή κατάχρησης αλκοόλ. Οι αναστολείς SGLT2 πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Η επανέναρξη της θεραπείας με αναστολέα SGLT2 σε ασθενείς με προηγούμενη ΔΚΟ ενόσω λάμβαναν θεραπεία με αναστολέα SGLT2 δεν συνιστάται, εκτός εάν κάποιος άλλος σαφής προδιαθεσικός παράγοντας ταυτοποιηθεί και επιλυθεί.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 δεν έχουν τεκμηριωθεί και η δαπαγλιφλοζίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με διαβήτη τύπου 1. Περιορισμένα δεδομένα κλινικών δοκιμών εισηγούνται ότι η συχνότητα εμφάνισης της ΔΚΟ είναι συχνή όταν ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς SGLT2.

Ουρολοιμώξεις

Σε μια ενοποιημένη ανάλυση διάρκειας έως και 24 εβδομάδων αναφέρθηκαν ουρολοιμώξεις συχνότερα για τη δαπαγλιφλοζίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.8). Η εμφάνιση πυελονεφρίτιδας δεν ήταν συχνή και εκδηλώθηκε σε συχνότητα παρόμοια με της ομάδας ελέγχου. Η απέκκριση γλυκόζης στα ούρα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ουρολοιμώξης. Ως εκ τούτου, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας κατά την αντιμετώπιση της πυελονεφρίτιδας ή της σηψαιμίας επί εδάφους λοίμωξης του ουροποιητικού.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν νεφρική δυσλειτουργία, και/ή να λαμβάνουν θεραπεία με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα, που μπορεί να προκαλέσουν μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE-I) και οι αποκλειστές των υποδοχέων τύπου 1 της αγγειοτασίνης II (ARB). Για τους ηλικιωμένους ασθενείς ισχύουν οι ίδιες συστάσεις για τη νεφρική λειτουργία όπως και για όλους τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.8 και 5.1).

Στα άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών, υψηλότερο ποσοστό ατόμων, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη, εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη νεφρική λειτουργία ήταν αυξήσεις των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό, η πλειονότητα των οποίων ήταν παροδικές και αναστρέψιμες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μείωσης του ενδαγγειακού όγκου και υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να λαμβάνουν θεραπεία διουρητικών. Σε άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών, υψηλότερο ποσοστό συμμετεχόντων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με μείωση του ενδαγγειακού όγκου (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω είναι περιορισμένη. Δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας στον πληθυσμό αυτό (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας I-II κατά NYHA είναι περιορισμένη και δεν υπάρχει εμπειρία από κλινικές μελέτες με τη δαπαγλιφλοζίνη σε καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III-IV κατά NYHA.

Χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πιογλιταζόνη

Ενώ δεν είναι πιθανή η αιτιολογική σχέση μεταξύ της δαπαγλιφλοζίνης και του καρκίνου της ουροδόχου κύστης (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.3), ως προληπτικό μέτρο, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα πιογλιταζόνη. Τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα για την πιογλιταζόνη υποδεικνύουν μια μικρή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε διαβητικούς ασθενείς, που λαμβάνουν πιογλιταζόνη.

Αυξημένος αιματοκρίτης

Παρατηρήθηκε αύξηση του αιματοκρίτη με θεραπεία δαπαγλιφλοζίνης (βλέπε παράγραφο 4.8). Ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ήδη αυξημένο αιματοκρίτη.

Ακρωτηριασμοί κάτω άκρου

Μία αύξηση στα περιστατικά ακρωτηριασμών του κάτω άκρου (κυρίως των δακτύλων) έχει παρατηρηθεί σε εν εξελίξει μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με έναν άλλον SGLT2 αναστολέα. Είναι άγνωστο εάν αυτό αποτελεί μία επίδραση της κατηγορίας φαρμάκων. Όπως με όλους τους διαβητικούς ασθενείς είναι σημαντικό να συμβουλευόμαστε οι ασθενείς για μία προληπτική ρουτίνα φροντίδας των ποδιών.

Συνδυασμοί που δεν έχουν μελετηθεί

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με ανάλογα του προσομοιάζοντος στη γλυκαγόνη πεπτιδίου 1 (GLP-1).

Εργαστηριακές εξετάσεις ούρων

Λόγω του μηχανισμού δράσης του, οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα είναι θετικοί στην ανίχνευση γλυκόζης ούρων.

Χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων μπορεί να οδηγήσει σε επαγόμενη από τη σκιαγραφική ουσία νεφροπάθεια, καταλήγοντας σε συσσώρευση της μετορμίνης και σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης. Το Xigduo θα πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά τη χρονική στιγμή της απεικονιστικής διαδικασίας και να ξεκινάει εκ νέου τουλάχιστον 48 ώρες κατόπιν αυτής, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει επανεκτιμηθεί και έχει διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

Χειρουργική επέμβαση

Το Xigduo πρέπει να διακόπτεται κατά τον χρόνο της χειρουργικής επέμβασης υπό γενική, ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά όχι νωρίτερα από 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση ή τη συνέχιση της σίτισης από του στόματος και υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή. διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή.

Μεταβολή της κλινικής κατάστασης ασθενών που είχαν καλά ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2

Καθώς αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μετορμίνη, ένας ασθενής με καλά ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2 ο οποίος αναπτύσσει εργαστηριακές ανωμαλίες ή κλινική νόσο (ιδίως ακαθόριστη και μη σαφώς προσδιοριζόμενη νόσο) πρέπει να αξιολογείται αμέσως για ενδείξεις κετοξέωσης ή γαλακτικής οξέωσης. Η αξιολόγηση πρέπει να περιλαμβάνει προσδιορισμό των επιπέδων ηλεκτρολυτών και κετονών στον ορό, της γλυκόζης αίματος και, εφόσον ενδείκνυται, του pH αίματος, και προσδιορισμό των επιπέδων γαλακτικού και πυροσταφυλικού οξέος και μετορμίνης. Εάν εκδηλωθεί οξέωση οποιασδήποτε μορφής, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να εφαρμόζονται κατάλληλα διορθωτικά μέτρα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων δαπαγλιφλοζίνης και μετορμίνης δεν μεταβάλλει σημαντικά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους είτε της δαπαγλιφλοζίνης είτε της μετορμίνης σε υγιή άτομα.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων για το Xigduo. Οι ακόλουθες αναφορές αντανάκλουν τις διαθέσιμες πληροφορίες για τις επιμέρους δραστικές ουσίες.

Δαπαγλιφλοζίνη

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Διουρητικά

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να ενισχύσει τη διουρητική επίδραση των θειαζιδικών διουρητικών και των διουρητικών της αγκύλης και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αφυδάτωσης και υπότασης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ινσουλίνη και εκκριταγωγά ινσουλίνης

Η ινσουλίνη και τα εκκριταγωγά της ινσουλίνης, όπως οι σουλφονουλουρίες, προκαλούν υπογλυκαιμία. Ως εκ τούτου, μπορεί να απαιτείται χαμηλότερη δόση ινσουλίνης ή ενός εκκριταγωγού ινσουλίνης, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Η δαπαγλιφλοζίνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω γλυκουρονικής σύζευξης διαμεσολαβούμενης από την ουριδινο-5'-διφωσφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράση 1A9 (UGT1A9).

Σε *in vitro* μελέτες, η δαπαγλιφλοζίνη δεν έδρασε ούτε ως αναστολέας των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP1) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ούτε ως επαγωγέας των ισοενζύμων CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4. Ως εκ τούτου, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν αναμένεται να μεταβάλλει τη μεταβολική κάθαρση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην δαπαγλιφλοζίνη

Μελέτες αλληλεπίδρασης που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα, χρησιμοποιώντας κυρίως σχεδιασμό εφάπαξ χορήγησης, υποδεικνύουν ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της δαπαγλιφλοζίνης δεν μεταβάλλονται από την πιογλιταζόνη, τη σιταγλιπτίνη, τη γλιμεπιρίδη, την βογλιμπόζη, την υδροχλωροθειαζίδη, τη βουμετανίδη, τη βαλσαρτάνη, ή τη σιμβαστατίνη.

Μετά τη συγχορήγηση δαπαγλιφλοζίνης και ριφαμπικίνης (ενός επαγωγέα διαφόρων ενεργών μεταφορέων και ενζύμων που μεταβολίζουν φάρμακα), παρατηρήθηκε μείωση κατά 22 % της συστηματικής έκθεσης της δαπαγλιφλοζίνης (AUC), ωστόσο χωρίς κλινικά σημαντική επίδραση στην απέκκριση γλυκόζης ούρων 24ώρου. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση με άλλους επαγωγείς (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη).

Μετά τη συγχορήγηση δαπαγλιφλοζίνης και μεφαιναμικού οξέος (αναστολέα του UGT1A9), παρατηρήθηκε αύξηση κατά 55 % στη συστηματική έκθεση της δαπαγλιφλοζίνης, αλλά χωρίς κλινικά σημαντική επίδραση της γλυκόζης ούρων 24ώρου. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης.

Επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Σε μελέτες αλληλεπιδράσεων που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα, χρησιμοποιώντας κυρίως σχεδιασμό εφάπαξ δόσης, η δαπαγλιφλοζίνη δε μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της πιογλιταζόνης, της σιταγλιπτίνης, της γλιμεπιρίδης, της υδροχλωροθειαζίδης, της βουμετανίδης, της βαλσαρτάνης, της διγοζίνης (υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης) ή της βαρφαρίνης (S-βαρφαρίνη, υπόστρωμα του CYP2C9), ή τις αντιπηκτικές επιδράσεις της βαρφαρίνης, όπως μετρώνται από το διεθνές ομαλοποιημένο πηλίκιο (INR). Ο συνδυασμός εφάπαξ δόσης των 20 mg δαπαγλιφλοζίνης και σιμβαστατίνης (υπόστρωμα του CYP3A4) αύξησε την AUC της σιμβαστατίνης κατά 19 % και την AUC του οξέος σιμβαστατίνης κατά 31 %. Η αύξηση στις εκθέσεις σιμβαστατίνης και του οξέος σιμβαστατίνης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Δεν έχουν μελετηθεί οι επιδράσεις του καπνίσματος, της διαίτας, των φυτικών προϊόντων και της κατανάλωσης αλκοόλ στη φαρμακοκινητική της δαπαγλιφλοζίνης.

Παρεμβολή με την δοκιμασία 1,5 ανδρογλυκοσιτόλης (1,5-AG)

Η παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου με τη δοκιμασία 1,5-AG δεν συνιστάται γιατί οι μετρήσεις του 1,5-AG δεν είναι αξιόπιστες για την αξιολόγηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς που παίρνουν αναστολείς SGLT2. Χρησιμοποιείτε εναλλακτικές μεθόδους για να παρακολουθήσετε τον γλυκαιμικό έλεγχο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Μετορμίνη

Μη συνιστώμενη ταυτόχρονη χρήση

Οι κατιονικοί παράγοντες οι οποίοι αποβάλλονται μέσω νεφρικής σωληναριακής απέκκρισης (π.χ. σιμετιδίνη) μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη μετορμίνη, καθώς ανταγωνίζονται για τα ίδια συστήματα νεφρικής σωληναριακής μεταφοράς. Μια μελέτη που διεξήχθη σε επτά φυσιολογικούς υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η σιμετιδίνη χορηγούμενη σε δόση 400 mg δύο φορές ημερησίως, αύξησε τη συστηματική έκθεση (AUC) στη μετορμίνη κατά 50 % και τη C_{max} κατά 81 %. Πρέπει συνεπώς να εξετάζεται το ενδεχόμενο εφαρμογής στενής παρακολούθησης του γλυκαιμικού ελέγχου, της προσαρμογής της δόσης εντός του συνιστώμενου εύρους και οι αλλαγές της αντιδιαβητικής θεραπείας κατά τη συγχρόνηση κατιονικών φαρμακευτικών προϊόντων, που αποβάλλονται μέσω νεφρικής σωληναριακής απέκκρισης.

Οινοπνευματώδη

Η αλκοολική τοξίκωση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, κυρίως σε καταστάσεις νηστείας, υποσιτισμού ή ηπατικής δυσλειτουργίας, λόγω της μετορμίνης που είναι δραστική ουσία αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος (βλέπε παράγραφο 4.4). Η κατανάλωση οινοπνεύματος και φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλκοόλ πρέπει να αποφεύγεται.

Χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών παραγόντων

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων μπορεί να οδηγήσει σε επαγόμενη από τη σκιαγραφική ουσία νεφροπάθεια, καταλήγοντας σε συσσώρευση της μετορμίνης και σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης. Το Xigduo θα πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά τη χρονική στιγμή της απεικονιστικής διαδικασίας και να ξεκινάει εκ νέου τουλάχιστον 48 ώρες κατόπιν αυτής, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει επανεκτιμηθεί και έχει διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τα γλυκοκορτικοειδή (μέσω συστηματικής και τοπικής οδού χορήγησης), οι β2-αγωνιστές και τα διουρητικά έχουν εγγενή υπεργλυκαιμική δράση. Ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται και να διενεργούνται συχνότεροι έλεγχοι της γλυκόζης αίματος, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Εάν κρίνεται αναγκαίο, πρέπει να προσαρμόζεται η δόση του υπογλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή του.

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά τη νεφρική λειτουργία, το οποίο ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, π.χ. ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των επιλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης (COX) II, αναστολέων ACE, ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και διουρητικών, ιδίως διουρητικών της αγκύλης. Κατά την έναρξη ή χρήση τέτοιων προϊόντων σε συνδυασμό με μετορμίνη, είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Ινσουλίνη και εκκριταγωγή της ινσουλίνης

Η ινσουλίνη και τα εκκριταγωγή της ινσουλίνης, όπως οι σουλφονουλουρίες, προκαλούν υπογλυκαιμία. Κατά συνέπεια μπορεί να απαιτείται χαμηλότερη δόση της ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης για να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετφορμίνη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Xigduo ή της δαπαγλιφλοζίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε δαπαγλιφλοζίνη κατέδειξαν τοξικότητα στους αναπτυσσόμενους νεφρούς κατά τη χρονική περίοδο που αντιστοιχεί στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης στον άνθρωπο (βλέπε παράγραφο 5.3). Ως εκ τούτου, η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης. Περιορισμένος αριθμός δεδομένων από τη χρήση της μετφορμίνης σε έγκυες γυναίκες δεν υποδεικνύει αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών. Μελέτες σε ζώα με μετφορμίνη δεν έδειξαν επιβλαβείς επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, την εμβρυϊκή ή την περιγεννητική ανάπτυξη, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3).

Όταν η ασθενής σχεδιάζει να αποκτήσει παιδί και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνιστάται να μην αντιμετωπίζεται ο διαβήτης με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, αλλά να χρησιμοποιηθεί ινσουλίνη για τη διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος όσο το δυνατό πιο κοντά στο φυσιολογικό, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος δυσπλασιών του βρέφους σχετιζόμενων με μη φυσιολογικά επίπεδα της γλυκόζης αίματος.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό κατά πόσο αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ή η δαπαγλιφλοζίνη (και/ή οι μεταβολίτες της) απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της δαπαγλιφλοζίνης/μεταβολιτών στο γάλα, καθώς και φαρμακολογικά διαμεσολαβούμενες επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογνά (βλέπε παράγραφο 5.3). Η μετφορμίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ενδεχόμενος κίνδυνος στα νεογνά/βρέφη.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος ή της δαπαγλιφλοζίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, δεν καταδείχθηκε επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στη γονιμότητα σε οποιαδήποτε μελετώμενη δόση. Για τη μετφορμίνη, μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η δαπαγλιφλοζίνη ή η μετφορμίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, όταν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα που είναι διαπιστωμένο ότι προκαλούν υπογλυκαιμία.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχει καταδειχθεί βιοϊσοδυναμία του Xigduo με τη συγχορηγούμενη δαπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν έχουν πραγματοποιηθεί θεραπευτικές κλινικές δοκιμές με τα δισκία Xigduo.

Δαπαγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Σε μια ανάλυση 5 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών της δαπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετης θεραπείας στη μετφορμίνη, τα αποτελέσματα ασφάλειας ήταν παρόμοια με εκείνα της προκαθορισμένης ενοποιημένης ανάλυσης 12 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών της δαπαγλιφλοζίνης (βλέπε Δαπαγλιφλοζίνη, Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας παρακάτω). Δεν ταυτοποιήθηκαν πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες για την ομάδα του συνδυασμού δαπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης συγκριτικά με εκείνες που αναφέρθηκαν για τα επιμέρους συστατικά. Σε μια ξεχωριστή ενοποιημένη ανάλυση της δαπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετης θεραπείας στη μετφορμίνη, 623 άτομα έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη και 523 έλαβαν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με μετφορμίνη.

Δαπαγλιφλοζίνη

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Σε μια προκαθορισμένη ενοποιημένη ανάλυση 13 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, 2.360 άτομα έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και 2.295 έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν υπογλυκαιμία, εξαρτώμενη από το είδος της βασικής θεραπείας, που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε μελέτη. Η συχνότητα εμφάνισης ήσσονων υπογλυκαιμικών επεισοδίων ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων, περιλαμβανομένου του εικονικού φαρμάκου, εξαιρουμένων των μελετών με θεραπεία προσθήκης στη σουλφονυλουρία (SU) και θεραπεία προσθήκης στην ινσουλίνη. Οι συνδυαστικές θεραπείες με σουλφονυλουρία και προσθήκης στην ινσουλίνη είχαν υψηλότερα ποσοστά υπογλυκαιμίας (βλέπε Υπογλυκαιμία παρακάτω).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταυτοποιηθεί στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές του συνδυασμού δαπαγλιφλοζίνη με μετφορμίνη, κλινικές δοκιμές δαπαγλιφλοζίνης και κλινικές δοκιμές μετφορμίνης, καθώς και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Καμία εξ' αυτών δεν διαπιστώθηκε ότι ήταν δόσοεξαρτώμενη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω κατηγοριοποιούνται με βάση τη συχνότητα και την κατηγορία οργανικού συστήματος. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινική δοκιμή της δαπαγλιφλοζίνης και της μετφορμίνης άμεσης αποδέσμευσης και δεδομένα μετά την κυκλοφορία^α

| Κατηγορία Οργανικού Συστήματος | Πολύ συχνές | Συχνές | Όχι συχνές | Σπάνιες | Πολύ σπάνιες |
|--|--|---|---|----------------------------------|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | | Αιδοιοκολπίτιδα , βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων ^{*,β,γ} Ουρολοίμωξη ^{*,β,δ} | Μυκητίαση ^{**} | | |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Υπογλυκαιμία (όταν χρησιμοποιείται με SU ή ινσουλίνη) ^β | | Μείωση του ενδαγγειακού όγκου ^{β,ε} Δίψα ^{**} | Διαβητική κετοξέωση ^κ | Γαλακτική οξέωση Ανεπάρκεια βιταμίνης B12 ^{η,ς} |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | | Διαταραχή της γεύσης ^ς Ζάλη | | | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Γαστρεντερικά συμπτώματα ^{θς} | | Δυσκοιλιότητα ^{**} Ξηροστομία ^{**} | | |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | | | | | Διαταραχές ηπατικής λειτουργίας ^ς Ηπατίτιδα ^ς |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | | | | | Κνίδωση ^ς Ερύθημα ^ς Κνησμός ^ς |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Οσφυαλγία [*] | | | |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | | Δυσουρία Πολυουρία ^{*,στ} | Νυκτουρία ^{**} Νεφρική δυσλειτουργία [*] ^{*,β} | | |

| Κατηγορία Οργανικού Συστήματος | Πολύ συχνές | Συχνές | Όχι συχνές | Σπάνιες | Πολύ σπάνιες |
|---|-------------|--|---|---------|--------------|
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | | | Κνησμός του κόλπου και του αιδοίου** Κνησμός γεννητικών οργάνων** | | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | Αυξημένος αιματοκρίτης ^ζ Μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης ^β Δυσλιπιδαιμία ¹ | Αυξημένη κρεατινίνη αίματος ^{**β} Αυξημένη ουρία αίματος ^{**} Μειωμένο σωματικό βάρος ^{**} | | |

^α Ο πίνακας παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν ταυτοποιηθεί από δεδομένα τα οποία συλλέχθηκαν σε περίοδο διάρκειας έως και 24 εβδομάδων (βραχείας διάρκειας) ανεξάρτητα από τη χορήγηση θεραπείας διάσωσης για την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου, με εξαίρεση εκείνα που σημειώνονται με §, για τα οποία η ανεπιθύμητη ενέργεια και οι κατηγορίες συχνότητας βασίζονται σε πληροφορίες από την ΠΧΠ της μετορμίνης στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

^β Βλέπε αντίστοιχη υποπαράγραφο παρακάτω για επιπρόσθετες πληροφορίες.

^γ Ο όρος αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και συναφείς λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων περιλαμβάνει π.χ., τους προκαθορισμένους προτιμώμενους όρους: αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη, κολπική λοίμωξη, βαλανίτιδα, μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων, αιδοιοκολπική καντιντίαση, αιδοιοκολπίτιδα, καντιντιασική βαλανίτιδα, καντιντίαση γεννητικών οργάνων, λοίμωξη γεννητικών οργάνων, λοίμωξη ανδρικών γεννητικών οργάνων, λοίμωξη του πέους, αιδοιίτιδα, βακτηριακή κολπίτιδα, απόστημα του αιδοίου.

^δ Ο όρος ουρολοίμωξη περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους, που παρατίθενται κατά σειρά αναφερόμενης συχνότητας: ουρολοίμωξη, κυτίτιδα, ουρολοίμωξη από κολοβακτηρίδιο, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, πυελονεφρίτιδα, φλεγμονή του κυστικού τριγώνου, ουρηθρίτιδα, λοίμωξη του νεφρού και προστατίτιδα.

^ε Ο όρος μειωμένος ενδαγγειακός όγκος περιλαμβάνει, π.χ., τους προκαθορισμένους προτιμώμενους όρους: αφυδάτωση, υποογκαιμία, υπόταση.

^{στ} Ο όρος πολουρία περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: πολλακιουρία, πολουρία, αυξημένη αποβολή ούρων.

^ζ Οι μέσες μεταβολές στον αιματοκρίτη από την έναρξη ήταν 2,30 % για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι -0,33 % για το εικονικό φάρμακο. Τιμές αιματοκρίτη >55 % αναφέρθηκαν σε 1,3 % των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι 0,4 % των ατόμων υπό εικονικό φάρμακο.

^η Η μακροχρόνια θεραπεία με μετορμίνη έχει συσχετισθεί με μειωμένη απορρόφηση της βιταμίνης B12 γεγονός που σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική ανεπάρκεια της βιταμίνης B12 (π.χ. μεγαλοβλαστική αναιμία).

^θ Τα γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος και απώλεια της όρεξης εμφανίζονται συχνότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και υποχωρούν αυτόματα στην πλειονότητα των περιπτώσεων.

¹ Η μέση ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, ήταν: ολική χοληστερόλη 2,5 % έναντι -0,0 %, HDL χοληστερόλη 6,0 % έναντι 2,7 %, LDL χοληστερόλη 2,9 % έναντι -1,0 %, τριγλυκερίδια -2,7 % έναντι -0,7 %.

^κ βλέπε ενότητα 4.4

* Αναφέρθηκαν σε ≥ 2 % των ατόμων και ≥ 1 % περισσότερους και σε τουλάχιστον 3 περισσότερα άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

** Αναφέρθηκαν από τον ερευνητή ως δυνητικά σχετιζόμενα, πιθανόν σχετιζόμενα ή σχετιζόμενα με τη θεραπεία της μελέτης και αναφερόμενα σε $\geq 0,2$ % των ατόμων και κατά $\geq 0,1$ % περισσότερους και σε τουλάχιστον 3 περισσότερα άτομα, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Δαπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη

Υπογλυκαιμία

Σε μελέτες με δαπαγλιφλοζίνη ως θεραπεία προσθήκης συνδυασμού με μετφορμίνη, ήσσονα υπογλυκαιμικά επεισόδια αναφέρθηκαν σε παρόμοιες συχνότητες στην ομάδα που έλαβε δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και μετφορμίνη (6,9 %) και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και μετφορμίνης (5,5 %). Δεν αναφέρθηκαν μείζονα υπογλυκαιμικά επεισόδια.

Σε μια μελέτη θεραπείας προσθήκης σε μετφορμίνη και σουλφονουρία διαστήματος έως 24 εβδομάδων, αναφέρθηκαν ήσσονα υπογλυκαιμικά επεισόδια σε 12,8 % των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg μαζί με μετφορμίνη και μια σουλφονουρία και σε 3,7 % των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο μαζί με μετφορμίνη και μια σουλφονουρία. Δεν αναφέρθηκαν μείζονα υπογλυκαιμικά επεισόδια.

Δαπαγλιφλοζίνη

Υπογλυκαιμία

Η συχνότητα της υπογλυκαιμίας εξαρτάτο από τον τύπο της βασικής θεραπείας που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε μελέτη.

Για τις μελέτες της δαπαγλιφλοζίνης χορηγούμενης ως θεραπεία προσθήκης στη μετφορμίνη ή ως θεραπεία προσθήκης στη σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη), η συχνότητα των ήσσονων υπογλυκαιμικών επεισοδίων ήταν παρόμοια (< 5 %) μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων, περιλαμβανομένης της θεραπείας με εικονικό φάρμακο διάρκειας έως και 102 εβδομάδων. Σε όλες τις μελέτες, τα μείζονα υπογλυκαιμικά επεισόδια ήταν όχι συχνά και συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο. Σε μια μελέτη με προσθήκη ινσουλίνης, παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε μια μελέτη θεραπείας προσθήκης στην ινσουλίνη διάρκειας έως και 104 εβδομάδων, αναφέρθηκαν μείζονα υπογλυκαιμικά επεισόδια στο 0,5 % και 1,0 % των ασθενών της ομάδας δαπαγλιφλοζίνης 10 mg και ινσουλίνης τις Εβδομάδες 24 και 104, αντίστοιχα, και στο 0,5 % των ασθενών της ομάδας εικονικού φαρμάκου και ινσουλίνης τις Εβδομάδες 24 και 104. Τις Εβδομάδες 24 και 104, ήσσονα υπογλυκαιμικά επεισόδια αναφέρθηκαν, αντίστοιχα, στο 40,3 % και 53,1 % των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και ινσουλίνη και στο 34,0 % και 41,6 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και με ινσουλίνη.

Μείωση του ενδαγγειακού όγκου

Αντιδράσεις που σχετίζονται με μείωση του ενδαγγειακού όγκου (περιλαμβανομένων αναφορών αφυδάτωσης, υποογκαιμίας ή υπότασης) αναφέρθηκαν στο 1,1 % και 0,7 % των ατόμων, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο $< 0,2$ % των ασθενών με ισορροπημένη κατανομή μεταξύ της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg και του εικονικού φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αιδοιοκολίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων

Αιδοιοκολίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων αναφέρθηκαν στο 5,5 % και 0,6 % των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης και τα άτομα ανταποκρίθηκαν σε έναν αρχικό κύκλο συμβατικής θεραπείας και σπάνια οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη. Οι λοιμώξεις αυτές ήταν συχνότερες σε θήλεα άτομα (8,4 % και 1,2 % για τη δαπαγλιφλοζίνη και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα) και τα άτομα με προηγούμενο ιστορικό ήταν πιθανότερο να έχουν υποτροπιάζουσα λοίμωξη.

Ουρολοιμώξεις

Ουρολοιμώξεις αναφέρθηκαν συχνότερα για τη δαπαγλιφλοζίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (4,7 % έναντι 3,5 %, αντίστοιχα, βλέπε παράγραφο 4.4). Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης και τα άτομα ανταποκρίθηκαν σε έναν αρχικό κύκλο συμβατικής θεραπείας και σπάνια οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη. Οι λοιμώξεις αυτές ήταν συχνότερες στις γυναίκες, και τα άτομα με προηγούμενο ιστορικό ήταν πιθανότερο να έχουν υποτροπιάζουσα λοίμωξη.

Αυξημένη κρεατινίνη

Οι σχετικές με την αυξημένη κρεατινίνη ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ομαδοποιημένες (π.χ. μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη αίματος και μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης). Αυτή η ομαδοποίηση των αντιδράσεων αναφέρθηκε σε 3,2 % και 1,8 % των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία (αρχική τιμή eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) η ομαδοποίηση αυτή των αντιδράσεων αναφέρθηκε σε 1,3 % και 0,8 % των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι αντιδράσεις αυτές ήταν συχνότερες σε ασθενείς με αρχική τιμή eGFR ≥ 30 και < 60 ml/min/1,73m² (18,5 % δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι 9.3 % εικονικό φάρμακο).

Η περαιτέρω αξιολόγηση ασθενών που είχαν σχετικές με τους νεφρούς ανεπιθύμητες ενέργειες έδειξε ότι οι περισσότεροι είχαν μεταβολές κρεατινίνης ορού ≤ 0.5 mg/dL από την αρχική τιμή. Οι αυξήσεις της κρεατινίνης ήταν γενικά παροδικές κατά τη διάρκεια της συνεχούς θεραπείας ή αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Παραθορμόνη (PTH)

Παρατηρήθηκαν μικρές αυξήσεις των επιπέδων της PTH στον ορό, ενώ οι αυξήσεις ήταν μεγαλύτερες σε άτομα με υψηλότερες συγκεντρώσεις PTH κατά την έναρξη. Οι μετρήσεις οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία δεν έδειξαν οστική απώλεια σε περίοδο θεραπείας διάρκειας δύο ετών.

Κακοήθειες

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, το συνολικό ποσοστό των ατόμων με κακοήθειες ή μη προσδιορισθέντες όγκους ήταν παρόμοιο μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη (1,50 %) και εικονικό φάρμακο/παράγοντα σύγκρισης (1,50 %) και δεν υπήρξε σήμα καρκινογένεσης ή μεταλλαξιογένεσης στα δεδομένα μελετών σε ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3). Κατά την αξιολόγηση των περιστατικών εμφάνισης όγκων στα διαφορετικά οργανικά συστήματα, ο σχετικός κίνδυνος που σχετίστηκε με τη δαπαγλιφλοζίνη ήταν υψηλότερος του 1 για ορισμένους όγκους (ουροδόχου κύστης, προστάτη, μαστού) και χαμηλότερος του 1 για άλλους (π.χ. αίματος και λεμφικού συστήματος, ωοθηκών, νεφρικής οδού) χωρίς να συνεπάγεται συνολικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης όγκου σχετιζόμενου με τη δαπαγλιφλοζίνη. Ο αυξημένος/μειωμένος κίνδυνος δεν ήταν στατιστικά σημαντικός για κανένα από τα οργανικά συστήματα. Λαμβάνοντας υπόψη την απουσία ευρημάτων σχετικών με όγκους σε μη κλινικές μελέτες καθώς και τη βραχεία χρονική καθυστέρηση μεταξύ της πρώτης έκθεσης στο φάρμακο και της διάγνωσης του όγκου, δεν θεωρείται πιθανή η αιτιολογική σχέση. Δεδομένου ότι η αριθμητική ανισορροπία των όγκων μαστού, της ουροδόχου κύστης και του προστάτη πρέπει να εξετασθεί προσεκτικά, θα διερευνηθεί περαιτέρω σε μελέτες μετά την κυκλοφορία.

Ειδικό πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Σε άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών, ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια αναφέρθηκαν στο 7,7 % των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και στο 3,8 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.4). Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια, που σχετιζόταν με τη νεφρική λειτουργία, ήταν τα αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στον ορό. Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παροδικές και αναστρέψιμες. Σε άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών, ανεπιθύμητες ενέργειες μείωσης του ενδαγγειακού όγκου, που αναφέρονταν συνήθως ως υπόταση, αναφέρθηκαν στο 1,7 % και 0,8 % των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η απομάκρυνση της δαπαγλιφλοζίνης με αιμοκάθαρση δεν έχει μελετηθεί. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση της μετφορμίνης και του γαλακτικού είναι η αιμοκάθαρση.

Δαπαγλιφλοζίνη

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν εμφάνισε οποιαδήποτε τοξικότητα σε υγιή άτομα κατά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσεων έως και 500 mg (50 φορές υψηλότερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο). Τα άτομα αυτά είχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα γλυκόζης στα ούρα για μια δοσοεξαρτώμενη χρονική περίοδο (τουλάχιστον 5 ημέρες για τη δόση των 500 mg), χωρίς καμία αναφορά αφυδάτωσης, υπότασης ή διαταραχής του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών και χωρίς καμία κλινικά σημαντική επίδραση στο μεσοδιάστημα QTc. Η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου. Σε κλινικές μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν εφάπαξ ημερήσιες δόσεις έως και 100 mg (10 φορές υψηλότερες από τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο) για 2 εβδομάδες σε υγιή άτομα και άτομα με διαβήτη τύπου 2, η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν ελαφρώς υψηλότερη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και δεν ήταν δοσοεξαρτώμενη. Τα ποσοστά των ανεπιθύμητων συμβάντων περιλαμβανομένων αφυδάτωσης ή υπότασης, ήταν παρόμοια με εκείνα του εικονικού φαρμάκου και δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές δοσοεξαρτώμενες μεταβολές των εργαστηριακών παραμέτρων, περιλαμβανομένων των επιπέδων ηλεκτρολυτών στον ορό και των βιολογικών δεικτών της νεφρικής λειτουργίας.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία όπως υπογορεύεται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Μετφορμίνη

Η υψηλή υπερδοσολογία ή οι συνυπάρχοντες κίνδυνοι της μετφορμίνης μπορεί να οδηγήσουν σε γαλακτική οξέωση. Η γαλακτική οξέωση αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για το διαβήτη, Συνδυασμοί από του στόματος χορηγούμενων υπογλυκαιμικών παραγόντων, Κωδικός ATC: A10BD15

Μηχανισμός δράσης

Το Xigduo συνδυάζει δύο αντιπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα με διαφορετικό και συμπληρωματικό μηχανισμό δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: τη δαπαγλιφλοζίνη, έναν αναστολέα του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2), και την υδροχλωρική μετφορμίνη, ένα μέλος της κατηγορίας των διγουανιδίων.

Δαπαγλιφλοζίνη

Η δαπαγλιφλοζίνη είναι ένας πολύ ισχυρός (K_i: 0.55 nM), εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας του του υποτύπου 2 του συμμεταφορέα νατρίου και γλυκόζης (SGLT2).

Ο SGLT2 εκφράζεται εκλεκτικά στους νεφρούς, χωρίς να ανιχνεύεται έκφραση σε περισσότερους από 70 άλλους ιστούς περιλαμβανομένων ήπατος, σκελετικών μυών, λιπώδους ιστού, μαστού, ουροδόχου κύστης και εγκεφάλου. Ο SGLT2 είναι ο κύριος μεταφορέας, που ευθύνεται για την επαναρρόφηση της γλυκόζης από το πειραματικό διήθημα στη συστηματική κυκλοφορία. Παρά την παρουσία υπεργλυκαιμίας στο διαβήτη τύπου 2, η επαναρρόφηση της διηθούμενης γλυκόζης συνεχίζεται. Η δαπαγλιφλοζίνη βελτιώνει τόσο τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος νηστείας όσο και της μεταγευματικής γλυκόζης, μειώνοντας τη νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης που οδηγεί σε απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα. Αυτή η απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα (γλυκοζουρική επίδραση) παρατηρείται μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης, συνεχίζεται κατά τη διάρκεια του 24ωρου δοσολογικού μεσοδιαστήματος και διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Η ποσότητα της γλυκόζης, που απομακρύνεται από τους νεφρούς μέσω του ανωτέρω μηχανισμού εξαρτάται από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα και το ρυθμό πειραματικής διήθησης. Η δαπαγλιφλοζίνη δεν

μειώνει τη φυσιολογική ενδογενή παραγωγή γλυκόζης ως απόκριση στην υπογλυκαιμία. Η δαπαγλιφλοζίνη δρα ανεξάρτητα από την έκκριση και τη δράση της ινσουλίνης. Παρατηρήθηκε βελτίωση στο μοντέλο ομοιόστασης για την εκτίμηση της λειτουργίας των β-κυττάρων (HOMA beta-cell) σε κλινικές μελέτες με δαπαγλιφλοζίνη.

Η απέκκριση γλυκόζης στα ούρα (γλυκοζουρία) με τη δαπαγλιφλοζίνη συσχετίζεται με θερμιδική απώλεια και μείωση του βάρους. Η αναστολή της συμμεταφοράς γλυκόζης και νατρίου από τη δαπαγλιφλοζίνη συσχετίζεται επίσης με ήπια διούρηση και παροδική νατριούρηση.

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν αναστέλλει άλλους μεταφορείς της γλυκόζης σημαντικούς για τη μεταφορά της γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς και εμφανίζει > 1.400 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τον SGLT2 έναντι του SGLT1, το βασικό μεταφορέα στο έντερο που ευθύνεται για την απορρόφηση της γλυκόζης.

Μετορμίνη

Η μετορμίνη είναι ένα διγουανίδιο με αντιπεργλυκαιμικές ιδιότητες, το οποίο μειώνει τόσο τη βασική όσο και τη μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος. Δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και ως εκ τούτου δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.

Η μετορμίνη μπορεί να δράσει μέσω τριών μηχανισμών:

- μείωσης της παραγωγής γλυκόζης στο ήπαρ μέσω αναστολής της γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης
- μέτριας αύξησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, βελτιώνοντας την περιφερική πρόσληψη και χρήση της γλυκόζης στους μύες
- επιβράδυνσης της εντερικής απορρόφησης γλυκόζης.

Η μετορμίνη διεγείρει την ενδοκυττάρια σύνθεση γλυκογόνου δρώντας επί της συνθετάσης του γλυκογόνου. Η μετορμίνη αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς ειδικών τύπων μεμβρανικών υποδοχέων της γλυκόζης (GLUT-1 και GLUT-4).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Δαπαγλιφλοζίνη

Αυξήσεις στην απεκκρινόμενη ποσότητα γλυκόζης στα ούρα παρατηρήθηκαν σε υγιή άτομα και σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μετά τη χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης. Κατά προσέγγιση 70 g γλυκόζης απεκκρίνονταν ημερησίως στα ούρα (αντιστοιχούν σε 280 kcal/ημέρα) με δόση δαπαγλιφλοζίνης 10 mg/ημέρα σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για 12 εβδομάδες. Ενδείξεις συνεχούς απέκκρισης γλυκόζης παρατηρήθηκαν σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στους οποίους χορηγήθηκε δαπαγλιφλοζίνη 10 mg/ημέρα για έως και 2 έτη.

Η απέκκριση γλυκόζης στα ούρα με τη δαπαγλιφλοζίνη οδηγεί επίσης σε οσμωτική διούρηση και αυξήσεις στον όγκο των ούρων σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ο όγκος των ούρων αυξάνεται σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg συνεχίστηκαν μέχρι τις 12 εβδομάδες και ανήλθαν κατά προσέγγιση σε 375 ml/ημέρα. Η αύξηση του όγκου των ούρων συσχετίστηκε με μικρή και παροδική αύξηση της απέκκρισης νατρίου στα ούρα, η οποία δεν συσχετίστηκε με μεταβολές στις συγκεντρώσεις νατρίου στον ορό.

Η απέκκριση ουρικού οξέος στα ούρα αυξήθηκε επίσης παροδικά (για 3-7 ημέρες) και συνοδεύτηκε από συνεχή μείωση των συγκεντρώσεων ουρικού οξέος στον ορό. Στις 24 εβδομάδες, οι μειώσεις στις συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στον ορό κυμάνθηκαν από -48,3 έως -18,3 micromoles/l (-0,87 έως -0,33 mg/dl).

Συγκρίθηκαν η φαρμακοδυναμική της δόσης των 5 mg δαπαγλιφλοζίνης δύο φορές ημερησίως και της δόσης των 10 mg δαπαγλιφλοζίνης μια φορά ημερησίως σε υγιή άτομα. Η αναστολή της νεφρικής

επαναρρόφησης γλυκόζης σε σταθεροποιημένη κατάσταση και η ποσότητα της απεκκρινόμενης γλυκόζης στα ούρα για μια περίοδο 24 ωρών ήταν ίδια για αμφοτέρωτα τα δοσολογικά σχήματα.

Μετορμίνη

Στον άνθρωπο, ανεξάρτητα από την δράση της στην γλυκαιμία, η μετορμίνη έχει ευνοϊκές επιδράσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Αυτό έχει καταδειχθεί σε θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες μεσοπρόθεσμες ή μακροχρόνιες κλινικές μελέτες: η μετορμίνη μειώνει την ολική χοληστερόλη, την LDL χοληστερόλη και τα επίπεδα τριγλυκεριδίων.

Σε κλινικές μελέτες, η χρήση της μετορμίνης συσχετίστηκε είτε με σταθερό βάρος σώματος είτε με μέτρια απώλεια σωματικού βάρους.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η συγχρόνηση δαπαγλιφλοζίνης και μετορμίνης έχει μελετηθεί σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 που δεν ελέγχονταν ικανοποιητικά με μετορμίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης (DPP-4) (σιταγλιπτίνη), σουλφονουρία ή ινσουλίνη. Η θεραπεία δαπαγλιφλοζίνης και μετορμίνης σε όλες τις δόσεις επέφερε κλινικά και στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις της HbA1c και της γλυκόζης νηστείας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με μετορμίνη. Αυτές οι κλινικά σημαντικές γλυκαιμικές επιδράσεις συνεχίστηκαν σε μακροχρόνιες περιόδους επέκτασης έως και 104 εβδομάδων. Μειώσεις της HbA1c παρατηρήθηκαν σε όλες τις υποομάδες με βάση το φύλο, την ηλικία, τη φυλή, τη διάρκεια της νόσου, και το Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) έναρξης. Επιπρόσθετα, την Εβδομάδα 24, κλινικά και στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις, αναφορικά με τις μέσες μεταβολές του σωματικού βάρους από την έναρξη, παρατηρήθηκαν με τις θεραπείες συνδυασμού δαπαγλιφλοζίνης και μετορμίνης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Οι μειώσεις του σωματικού βάρους συνεχίστηκαν στις μακροχρόνιες περιόδους επέκτασης έως και 208 εβδομάδων. Επιπρόσθετα, η προσθήκη δαπαγλιφλοζίνης δύο φορές ημερησίως στη μετορμίνη αποδείχθηκε αποτελεσματική και ασφαλής σε άτομα με διαβήτη τύπου 2. Περαιτέρω, δύο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2 και υπέρταση.

Γλυκαιμικός έλεγχος

Σε μια ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη μη κατωτερότητας διάρκειας 52 εβδομάδων (με περιόδους επέκτασης 52- και 104-εβδομάδων), η δαπαγλιφλοζίνη 10 mg αξιολογήθηκε ως θεραπεία προσθήκης στη μετορμίνη συγκριτικά με μια σουλφονουρία (γλιπιζίδη) ως θεραπεία προσθήκης στη μετορμίνη σε άτομα με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c > 6,5 % και ≤ 10 %). Τα αποτελέσματα έδειξαν παρόμοια μέση μείωση της HbA1c από την έναρξη μέχρι την Εβδομάδα 52, συγκριτικά με τη γλιπιζίδη, καταδεικνύοντας επομένως μη κατωτερότητα (Πίνακας 2). Την Εβδομάδα 104, η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή της HbA1c από την αρχική τιμή ήταν -0,32 % για τη δαπαγλιφλοζίνη και -0,14 % για τη γλιπιζίδη, αντίστοιχα. Την Εβδομάδα 208, η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή της HbA1c από την έναρξη ήταν -0,10 % για τη δαπαγλιφλοζίνη και 0,20 % για τη γλιπιζίδη. Στις 52, 104 και 208 εβδομάδες, ένα σημαντικό χαμηλότερο ποσοστό ατόμων στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης (3,5 %, 4,3 % και 5,0 %, αντίστοιχα) εμφάνισαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο υπογλυκαιμίας συγκριτικά με την ομάδα της γλιπιζίδης (40,8 %, 47 % και 50,0 %, αντίστοιχα). Το ποσοστό των συμμετεχόντων που παρέμειναν στην μελέτη την Εβδομάδα 104 και την Εβδομάδα 208 ήταν 56,2 % και 39,7 % για την ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και 50,0 % και 34,6 % για την ομάδα της γλιπιζίδης.

Πίνακας 2. Αποτελέσματα της Εβδομάδας 52 (LOCF^a) σε μια ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη σύγκρισης της δαπαγλιφλοζίνης με γλιπιζίδη ως προσθήκη στη μετφορμίνη

| Παράμετρος | Δαπαγλιφλοζίνη + μετφορμίνη | Γλιπιζίδη + μετφορμίνη |
|--|------------------------------------|---------------------------|
| N ^b | 400 | 401 |
| HbA1c (%) | | |
| Έναρξη (μέση τιμή) | 7,69 | 7,74 |
| Μεταβολή από την έναρξη ^γ | -0,52 | -0,52 |
| Διαφορά από γλιπιζίδη + μετφορμίνη ^γ (95 % CI) | 0,00 ^δ (-0,11, 0,11) | |
| Σωματικό βάρος (kg) | | |
| Έναρξη (μέση τιμή) | 88,44 | 87,60 |
| Μεταβολή από την έναρξη ^γ | -3,22 | 1,44 |
| Διαφορά από γλιπιζίδη + μετφορμίνη ^γ (95 % CI) | -4,65* (-5,14, -4,17) | |

^aLOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης

^bΤυχαιοποιημένα άτομα και άτομα που έλαβαν θεραπεία με μέτρηση της αποτελεσματικότητας κατά την έναρξη και τουλάχιστον 1 μέτρηση μετά την έναρξη

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

^δΜη κατωτερότητα έναντι του συνδυασμού γλιπιζίδη + μετφορμίνη

*Τιμή $p < 0,0001$

Η δαπαγλιφλοζίνη ως θεραπεία προσθήκης στη μονοθεραπεία μετφορμίνης, στη μετφορμίνη σε συνδυασμό με σιταγλιπτίνη, σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη (με ή χωρίς επιπρόσθετα από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένης της μετφορμίνης) επέφερε στατιστικά σημαντικές μέσες μειώσεις της HbA1c στις 24 εβδομάδες συγκριτικά με τα άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$, Πίνακες 3, 4 και 5). Η δαπαγλιφλοζίνη 5 mg δύο φορές ημερησίως επέφερε στατιστικά σημαντικές μειώσεις στην HbA1c στις 16 εβδομάδες συγκριτικά με τους συμμετέχοντες που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$, Πίνακας 3).

Οι μειώσεις στην HbA1c που παρατηρήθηκαν την Εβδομάδα 24 διατηρήθηκαν στις μελέτες επιπρόσθετης θεραπείας συνδυασμού. Για τη μελέτη προσθήκης στη μετφορμίνη, οι μειώσεις της HbA1c διατηρήθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 102 (-0,78 % και 0,02 % προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα). Την Εβδομάδα 48 για το συνδυασμό μετφορμίνης και σιταγλιπτίνης, η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο ήταν -0,44 % και 0,15 %, αντίστοιχα. Την Εβδομάδα 104 για την ινσουλίνη (με ή χωρίς επιπρόσθετα από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένης της μετφορμίνης), οι μειώσεις στην HbA1c ήταν -0,71 % και -0,06 % προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Τις Εβδομάδες 48 και 104, η δόση της ινσουλίνης παρέμεινε σταθερή συγκριτικά με την έναρξη σε άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg σε μέση δόση των 76 IU/ημέρα. Στην ομάδα εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε αύξηση της τάξεως των 10,5 IU/ημέρα και 18,3 IU/ημέρα από την έναρξη (μέση δόση των 84 και 92 IU/ημέρα) τις Εβδομάδες 48 και 104, αντίστοιχα. Το ποσοστό των ασθενών που παρέμειναν στη μελέτη μέχρι την Εβδομάδα 104 ήταν 72,4 % για την ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg και 54,8 % για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Σε μια ξεχωριστή ανάλυση ασθενών υπό θεραπεία με ινσουλίνη και μετφορμίνη, μειώσεις της HbA1c παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης παρατηρήθηκαν σε άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη με ινσουλίνη και μετφορμίνη. Την Εβδομάδα 24, η μεταβολή της HbA1c από την έναρξη σε άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και ινσουλίνη με μετφορμίνη ήταν -0,93 %.

Πίνακας 3. Αποτελέσματα (LOCF^a) ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας έως και 24 εβδομάδων της δαπαγλιφλοζίνης σε θεραπεία προσθήκης συνδυασμού με μετφορμίνη ή μετφορμίνη και σιταγλιπτίνη

| | Θεραπεία προσθήκης συνδυασμού | | | | | |
|---|-------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|---|---------------------------|
| | Μετφορμίνη ¹ | | Μετφορμίνη ^{1,β} | | Μετφορμίνη ¹ + Σιταγλιπτίνη ² | |
| | Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg QD | Εικονικό φάρμακο QD | Δαπαγλιφλοζίνη 5 mg BID | Εικονικό φάρμακο BID | Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg QD | Εικονικό φάρμακο QD |
| N^γ | 135 | 137 | 99 | 101 | 113 | 113 |
| HbA1c (%) | | | | | | |
| Έναρξη (μέση τιμή) | 7,92 | 8,11 | 7,79 | 7,94 | 7,80 | 7,87 |
| Μεταβολή από την έναρξη ^δ | -0,84 | -0,30 | -0,65 | -0,30 | -0,43 | -0,02 |
| Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^δ (95 % CI) | -0,54* (-0,74, -0,34) | | -0,35* (-0,52, -0,18) | | -0,40* (-0,58, -0,23) | |
| Άτομα (%) που πέτυχαν: HbA1c < 7 % | | | | | | |
| Προσαρμοσμένη για την έναρξη | 40,6** | 25,9 | 38,2** (N=90) | 21,4 (N=87) | | |
| Βάρος σώματος (kg) | | | | | | |
| Έναρξη (μέση τιμή) | 86,28 | 87,74 | 93,62 | 88,82 | 93,95 | 94,17 |
| Μεταβολή από την έναρξη ^δ | -2,86 | -0,89 | -2,74 | -0,86 | -2,35 | -0,47 |
| Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^δ (95 % CI) | -1,97* (-2,63, -1,31) | | -1,88*** (-2,52, -1,24) | | -1,87* (-2,61, -1,13) | |

Συντομογραφίες: QD: μια φορά ημερησίως, BID: δύο φορές ημερησίως

¹Μετοφομίνη ≥ 1500 mg/ημέρα, ²Σιταγλιπτίνη 100 mg/ημέρα

^aLOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (προ της θεραπείας διάσωσης για τα άτομα που έλαβαν θεραπεία διάσωσης)

^bΕλεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 16 εβδομάδων

^cΌλα τα τυχαιοποιημένα άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση του διπλά-τυφλού φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης κατά τη διάρκεια της βραχείας διπλά-τυφλής περιόδου

^dΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

*Τιμή $p < 0,0001$ έναντι του εικονικού φαρμάκου + από του στόματος χορηγούμενου υπογλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος

** Τιμή $p < 0,05$ έναντι του εικονικού φαρμάκου + από του στόματος χορηγούμενου υπογλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος

*** Η ποσοστιαία μεταβολή του σωματικού βάρους αναλύθηκε ως βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ($p < 0,0001$). Η απόλυτη μεταβολή στο σωματικό βάρος (σε κιλά) αναλύθηκε με ονομαστική τιμή p ($p < 0,0001$).

Πίνακας 4. Αποτελέσματα ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης διάρκειας 24 εβδομάδων της δαπαγλιφλοζίνης σε θεραπεία προσθήκης συνδυασμού με μετφορμίνη και μια σουλφονουλουρία

| Θεραπεία προσθήκης συνδυασμού | | |
|---|---------------------------------|-------------------------|
| Σουλφονουλουρία + Μετφορμίνη¹ | | |
| | Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg | Εικονικό φάρμακο |
| N^a | 108 | 108 |
| HbA1c (%)^b | | |
| Έναρξη (μέση τιμή) | 8,08 | 8,24 |
| Μεταβολή από την Έναρξη ^γ | -0,86 | -0,17 |
| Διαφορά από το Εικονικό Φάρμακο ^γ (95 % CI) | -0,69* (-0,89, -0,49) | |
| Άτομα (%) που πέτυχαν: HbA1c < 7% | | |
| Προσαρμοσμένη για την έναρξη | 31,8* | 11,1 |
| Βάρος Σώματος (kg) | | |
| Έναρξη (μέση τιμή) | 88,57 | 90,07 |
| Μεταβολή από την Έναρξη ^γ | -2,65 | -0,58 |
| Διαφορά από το Εικονικό Φάρμακο ^γ (95 % CI) | -2,07* (-2,79, -1,35) | |

¹Μετφορμίνη (μορφές άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης) ≥ 1500 mg/ημέρα μαζί με τη μέγιστη ανεκτή δόση, που πρέπει να είναι τουλάχιστον το ήμισυ της μέγιστης δόσης μιας σουλφονουλουρίας, για διάστημα τουλάχιστον 8 εβδομάδων προ της έναρξης.

^aΤυχασιοποιημένα άτομα και άτομα που έλαβαν θεραπεία με μέτρηση της αποτελεσματικότητας κατά την έναρξη και τουλάχιστον 1 μέτρηση μετά την έναρξη.

^bΗ HbA1c προσδιορίστηκε μέσω διαχρονικής ανάλυσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (Longitudinal Repeated Measures, LRM)

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

*Τιμή $p < 0,0001$ έναντι του εικονικού φαρμάκου + από του στόματος χορηγούμενου(ων) υπογλυκαιμικού(ων) φαρμακευτικού(ων) προϊόντος(ων)

Πίνακας 5. Αποτελέσματα την Εβδομάδα 24 (LOCF^a) σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της δαπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με ινσουλίνη (ως μονοθεραπεία ή με από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένης της μετφορμίνης)

| Παράμετρος | Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg + ινσουλίνη ± από του στόματος υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα ² | Εικονικό φάρμακο + ινσουλίνη ± από του στόματος υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα ² |
|---|--|--|
| N^b | 194 | 193 |
| HbA1c (%) | | |
| Έναρξη (μέση τιμή) | 8,58 | 8,46 |
| Μεταβολή από την έναρξη ^γ | | |
| Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ | -0,90 | -0,30 |
| (95 % CI) | (-0,60*, (-0,74, -0,45)) | |
| Βάρος σώματος (kg) | | |
| Έναρξη (μέση τιμή) | 94,63 | 94,21 |
| Μεταβολή από την έναρξη ^γ | -1,67 | 0,02 |
| Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ | -1,68* | |
| (95 % CI) | (-2,19, -1,18) | |
| Μέση ημερήσια δόση ινσουλίνης (IU)¹ | | |
| Έναρξη (μέση τιμή) | 77,96 | 73,96 |
| Μεταβολή από την έναρξη ^γ | -1,16 | 5,08 |
| Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^γ | -6,23* | |
| (95 % CI) | (-8,84, -3,63) | |
| Άτομα με μέση μείωση της ημερήσιας δόσης ινσουλίνης τουλάχιστον κατά 10 % (%) | 19,7** | 11,0 |

^aLOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (πριν ή κατά την ημερομηνία της πρώτης ανοδικής τιτλοποίησης της ινσουλίνης, αν χρειάστηκε)

^bΌλα τα τυχαιοποιημένα άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση του διπλά-τυφλού φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης κατά τη διάρκεια της βραχείας διπλά-τυφλής περιόδου

^γΜέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή και την παρουσία ενός χορηγούμενου από του στόματος υπογλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος

*Τιμή p < 0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου + ινσουλίνης ± από του στόματος χορηγούμενο υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν

**Τιμή p < 0,05 έναντι εικονικού φαρμάκου + ινσουλίνης ± από του στόματος χορηγούμενο υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν

¹Ανοδική τιτλοποίηση των σχημάτων ινσουλίνης (περιλαμβανομένης της ινσουλίνης βραχείας και ενδιάμεσης δράσης και της βασικής ινσουλίνης) επιτρεπόταν μόνον εάν τα άτομα πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG).

²Το 50 % των ατόμων ήταν υπό μονοθεραπεία ινσουλίνης κατά την έναρξη, το 50 % λάμβανε 1 ή 2 από του στόματος χορηγούμενο(α) υπογλυκαιμικό(α) φαρμακευτικό(α) προϊόν(τα) επιπρόσθετα με ινσουλίνη: Από τη δεύτερη αυτή ομάδα, το 80 % ήταν υπό μονοθεραπεία μετφορμίνης, το 12 % ήταν υπό θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονυλουρία, και οι υπόλοιποι ήταν υπό θεραπεία με από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Γλυκόζη πλάσματος νηστείας

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη ως προσθήκη είτε στη μονοθεραπεία μετφορμίνης (δαπαγλιφλοζίνη 10 mg μια φορά ημερησίως ή δαπαγλιφλοζίνη 5 mg δύο φορές ημερησίως) ή σε μετφορμίνη και σιταγλιπτίνη, σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη επέφερε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (-1,90 έως -1,20 mmol/l [-34,2 έως -21,7 mg/dl]) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (-0,58 έως 0,18 mmol/l [-10,4 έως 3,3 mg/dl]) την Εβδομάδα 16 (5 mg δύο φορές ημερησίως) ή την Εβδομάδα 24. Η επίδραση αυτή παρατηρήθηκε την Εβδομάδα 1 της θεραπείας και διατηρήθηκε στις μελέτες επέκτασης μέχρι την Εβδομάδα 104.

Μεταγευματική γλυκόζη

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ως προσθήκη σε σιταγλιπτίνη και μετφορμίνη οδήγησε σε μειώσεις στη μεταγευματική γλυκόζη 2 ωρών στις 24 εβδομάδες οι οποίες διατηρήθηκαν έως και την Εβδομάδα 48.

Σωματικό βάρος

Η δαπαγλιφλοζίνη ως προσθήκη σε μονοθεραπεία μετφορμίνης ή σε συνδυασμό μετφορμίνης και σιταγλιπτίνης, σουλφονουλουρίας ή ινσουλίνης (με ή χωρίς επιρόσθετα από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένης της μετφορμίνης) οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους έως και τις 24 εβδομάδες ($p < 0,0001$, Πίνακες 3, 4 και 5). Οι επιδράσεις αυτές διατηρήθηκαν σε μακροχρόνιες δοκιμές. Στις 48 εβδομάδες, η διαφορά για τη δαπαγλιφλοζίνη ως προσθήκη σε μετφορμίνη και σιταγλιπτίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ήταν -2,07 kg. Στις 102 εβδομάδες, η διαφορά για τη δαπαγλιφλοζίνη ως προσθήκη στη μετφορμίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ή ως προσθήκη στην ινσουλίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ήταν -2,14 και -2,88 kg, αντίστοιχα.

Ως θεραπεία προσθήκης σε μετφορμίνη σε μια ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη μη κατωτερότητας, η δαπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μεταβολή του σωματικού βάρους σε σύγκριση με τη γλιπιζίδη κατά -4,65 kg στις 52 εβδομάδες ($p < 0,0001$, Πίνακας 2), η οποία διατηρήθηκε στις 104 και 208 εβδομάδες (-5,06 kg και -4,38 kg, αντίστοιχα).

Μια μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων σε 182 διαβητικά άτομα με τη χρήση απορροφησιμετρίας διπλής δέσμης ακτίνων (DXA), που πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της σύστασης του σώματος κατέδειξε μειώσεις με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και μετφορμίνη συγκριτικά με εικονικό φάρμακο και μετφορμίνη, αντίστοιχα, στο σωματικό βάρος και τη λιπώδη μάζα σώματος όπως μετράται με DXA και όχι στο μη λιπώδη ιστό ή την απώλεια υγρών. Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και μετφορμίνη κατέδειξε αριθμητική μείωση του σπλαχνικού λιπώδους ιστού συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και μετφορμίνη σε μια υπομελέτη μαγνητικής τομογραφίας.

Αρτηριακή πίεση

Σε μια προκαθορισμένη ενοποιημένη ανάλυση 13 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg οδήγησε σε μεταβολή της συστολικής αρτηριακής πίεσης από την έναρξη της τάξεως του -3,7 mmHg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά -1,8 mmHg έναντι -0,5 mmHg για τη συστολική και -0,5 mmHg για τη διαστολική αρτηριακή πίεση στην ομάδα εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 24. Παρόμοιες μειώσεις παρατηρήθηκαν έως τις 104 εβδομάδες.

Σε δύο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, ένα σύνολο 1.062 ασθενών με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2 και υπέρταση (παρά την προϋπάρχουσα σταθερή αγωγή με έναν AMEA-I ή ARB σε μια μελέτη και έναν AMEA-I ή ARB μαζί με μια επιρόσθετη αντιυπερτασική θεραπεία σε άλλη μελέτη) έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ή εικονικό φάρμακο. Την Εβδομάδα 12 των δύο μελετών, η δαπαγλιφλοζίνη 10 mg μαζί με τη συνήθη αντιδιαβητική θεραπεία επέφερε βελτίωση της HbA1c και μείωσε τη διορθωμένη με εικονικό φάρμακο συστολική αρτηριακή πίεση κατά 3,1 και 4,3 mmHg, αντίστοιχα.

Καρδιαγγειακή ασφάλεια

Στα πλαίσια του κλινικού προγράμματος πραγματοποιήθηκε μια μετα-ανάλυση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στο κλινικό πρόγραμμα, 34,4 % των ατόμων είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (εξαιρουμένης της υπέρτασης) κατά την έναρξη και το 67,9 % είχαν υπέρταση. Τα καρδιαγγειακά επεισόδια αξιολογήθηκαν από ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση του πρώτου συμβάματος μιας εκ των ακόλουθων εκβάσεων: καρδιαγγειακού θανάτου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ) ή νοσηλείας για ασταθή στηθάγχη. Επεισόδια που αφορούσαν στο πρωτεύον τελικό σημείο εμφανίστηκαν σε ποσοστό της τάξεως του 1,62 % ανά ανθρωποέτος ασθενούς σε άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και 2,06 % ανά ανθρωποέτος ασθενούς στα άτομα που έλαβαν τον παράγοντα σύγκρισης. Η αναλογία κινδύνου κατά τη σύγκριση της δαπαγλιφλοζίνης με τον παράγοντα σύγκρισης ήταν 0,79 (95 % Διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 0,58, 1,07), υποδεικνύοντας ότι στη συγκεκριμένη ανάλυση η δαπαγλιφλοζίνη δεν συσχετίζεται με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, ΕΜ και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παρατηρήθηκαν με αναλογία κινδύνου 0,77 (95 % CI: 0,54, 1,10).

Ασθενείς με αρχική τιμή HbA1c \geq 9%

Σε μια προκαθορισμένη ανάλυση ασθενών με αρχική τιμή HbA1c \geq 9,0 %, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg επέφερε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c την Εβδομάδα 24 ως προσθήκη στη μετφορμίνη (προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη: -1,32 % και -0,53 % για τη δαπαγλιφλοζίνη και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα).

Μετφορμίνη

Η προοπτική τυχαιοποιημένη (UKPDS) μελέτη έχει τεκμηριώσει το μακροχρόνιο όφελος του εντατικού ελέγχου της γλυκόζης αίματος στο διαβήτη τύπου 2. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων για τους υπέρβαρους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μετφορμίνη μετά από αποτυχία της αποκλειστικά διατροφικής προσέγγισης έδειξε:

- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου οποιασδήποτε σχετιζόμενης με το διαβήτη επιπλοκής στην ομάδα της μετφορμίνης (29,8 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς) έναντι της δίαιτας μόνο (43,3 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς), $p=0,0023$, και έναντι των συνδυασμένων ομάδων μονοθεραπείας σουλφονουλourίας και ινσουλίνης (40,1 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς), $p=0,0034$.
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου οποιασδήποτε σχετιζόμενης με το διαβήτη θνησιμότητας: μετφορμίνη 7,5 συμβάντα/1000 ανθρωποέτη ασθενούς, δίαιτα μόνη 12,7 συμβάντα/1000 ανθρωποέτη ασθενούς, $p=0,017$.
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου συνολικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13,5 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς έναντι της δίαιτας μόνης 20,6 συμβάντα/1000 ανθρωποέτη ασθενούς, ($p=0,011$), και έναντι των συνδυασμένων ομάδων μονοθεραπείας σουλφονουλourίας και ινσουλίνης 18,9 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς ($p=0,021$).
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς, δίαιτα μόνη 18 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς ($p=0,01$).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Xigduo σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα δισκία συνδυασμού Xigduo θεωρούνται βιοϊσοδύναμα με τη συγχορήγηση των αντίστοιχων δόσεων δαπαγλιφλοζίνης και υδροχλωρικής μετφορμίνης χορηγούμενων μαζί ως ξεχωριστά δισκία.

Η φαρμακοκινητική της δαπαγλιφλοζίνης 5 mg δύο φορές ημερησίως και της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg μια φορά ημερησίως συγκρίθηκε σε υγιή άτομα. Η χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης 5 mg δύο φορές ημερησίως παρείχε παρόμοιες συνολικές εκθέσεις (AUC_{ss}) σε διάστημα 24 ωρών όπως η δαπαγλιφλοζίνη 10 mg χορηγούμενη μια φορά ημερησίως. Όπως αναμενόταν, η δαπαγλιφλοζίνη 5 mg χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως συγκριτικά με τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg μια φορά ημερησίως οδήγησε σε χαμηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις της δαπαγλιφλοζίνης στο πλάσμα (C_{max}) και υψηλότερες ελάχιστες συγκεντρώσεις της δαπαγλιφλοζίνης στο πλάσμα (C_{min}).

Αλληλεπίδραση με την τροφή

Η χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε υγιείς εθελοντές μετά από γεύμα πλούσιο σε λιπαρά και μετά από κατάσταση νηστείας είχε ως αποτέλεσμα τον ίδιο βαθμό έκθεσης για τη δαπαγλιφλοζίνη και τη μετφορμίνη. Το γεύμα επέφερε καθυστέρηση στην επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων κατά 1 έως 2 ώρες και μείωση στην μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά 29 % της δαπαγλιφλοζίνης και 17 % της μετφορμίνης. Οι μεταβολές αυτές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Οι ακόλουθες αναφορές αντιπροσωπεύουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των επιμέρους δραστικών ουσιών αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

Δαπαγλιφλοζίνη

Απορρόφηση

Η δαπαγλιφλοζίνη απορροφήθηκε ταχέως και ικανοποιητικά μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της δαπαγλιφλοζίνης (C_{max}) επιτυγχάνονται συνήθως εντός 2 ωρών μετά τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Οι γεωμετρικές μέσες τιμές C_{max} και AUC_t της δαπαγλιφλοζίνης σε σταθερή κατάσταση μετά τη χορήγηση δόσεων των 10 mg δαπαγλιφλοζίνης μια φορά ημερησίως ήταν 158 ng/ml και 628 ng h/ml, αντίστοιχα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά την από του στόματος χορήγηση μίας δόσης των 10 mg είναι 78 %.

Κατανομή

Η δαπαγλιφλοζίνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό περίπου 91 %. Η πρωτεϊνική σύνδεση δεν μεταβλήθηκε σε διάφορες νοσηρές καταστάσεις (π.χ. νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία). Ο μέσος όγκος κατανομής της δαπαγλιφλοζίνης σε σταθερή κατάσταση ήταν 118 l.

Βιομετασχηματισμός

Η δαπαγλιφλοζίνη υφίσταται εκτενή μεταβολισμό κυρίως προς σχηματισμό 3-O-γλυκουρονιδίου δαπαγλιφλοζίνης, που είναι ανενεργός μεταβολίτης. Το 3-O-γλυκουρονίδιο δαπαγλιφλοζίνης ή άλλοι μεταβολίτες δεν συμβάλλουν στις υπογλυκαιμικές επιδράσεις. Ο σχηματισμός του 3-O-γλυκουρονιδίου δαπαγλιφλοζίνης διαμεσολαβείται από το UGT1A9, ένζυμο που απαντάται στο ήπαρ και τους νεφρούς, και ο διαμεσολαβούμενος από το κυτόχρωμα CYP μεταβολισμός ήταν μια δευτερεύουσα οδός κάθαρσης στον άνθρωπο.

Αποβολή

Οι μέσες τιμές ημίσειας ζωής τελικής φάσης στο πλάσμα ($t_{1/2}$) για τη δαπαγλιφλοζίνη ήταν 12,9 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης δαπαγλιφλοζίνης 10 mg σε υγιή άτομα. Η μέση συνολική συστηματική κάθαρση της χορηγούμενης ενδοφλεβίως δαπαγλιφλοζίνης ήταν 207 ml/min. Η δαπαγλιφλοζίνη και οι σχετιζόμενοι μεταβολίτες αποβάλλονται κατά κύριο λόγο μέσω απέκκρισης στα ούρα με ποσοστό μικρότερο του 2 % ως αναλλοίωτη δαπαγλιφλοζίνη. Μετά τη χορήγηση δόσης 50 mg [^{14}C]-δαπαγλιφλοζίνης, ανακτήθηκε το 96 %, 75 % στα ούρα και το 21 % στα κόπρανα. Στα κόπρανα, το 15 % κατά προσέγγιση της δόσης απεκκρίθηκε ως μητρική ένωση.

Γραμμικότητα

Η έκθεση στη δαπαγλιφλοζίνη αυξήθηκε αναλογικά ως προς την τμηματική δόση της δαπαγλιφλοζίνης στο εύρος των 0,1 έως 500 mg και η φαρμακοκινητική της δεν μεταβλήθηκε με την πάροδο του χρόνου κατά την επαναλαμβανόμενη ημερήσια χορήγηση για έως και 24 εβδομάδες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε σταθερή κατάσταση (20 mg δαπαγλιφλοζίνης μια φορά ημερησίως για 7 ημέρες), τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (όπως προσδιορίζεται από την κάθαρση ιοεξόλης στο πλάσμα) είχαν μέσες συστηματικές εκθέσεις δαπαγλιφλοζίνης 32 %, 60 % και 87 % υψηλότερες, αντίστοιχα, σε σχέση με εκείνες των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η 24ωρη απέκκριση γλυκόζης στα ούρα σε σταθερή κατάσταση ήταν σε υψηλό βαθμό εξαρτώμενη από τη νεφρική λειτουργία και 85, 52, 18 και 11 g γλυκόζης/ημέρα απεκκρίνονταν σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Οι επιπτώσεις της αιμοκάθαρσης στην έκθεση της δαπαγλιφλοζίνης δεν είναι γνωστές.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε άτομα με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίες A και B κατά Child-Pugh), η μέση C_{max} και AUC της δαπαγλιφλοζίνης ήταν έως και 12 % και 36 % υψηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με τα προσαρμοσμένα υγιή άτομα ελέγχου. Οι διαφορές αυτές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές. Σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) η μέση C_{max} και AUC της δαπαγλιφλοζίνης ήταν 40 % και 67 % υψηλότερες συγκριτικά με τα εξομοιωμένα υγιή άτομα, αντίστοιχα.

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική αύξηση στην έκθεση με βάση αποκλειστικά την ηλικία σε άτομα ηλικίας έως και 70 ετών. Ωστόσο, μπορεί να αναμένεται αυξημένη έκθεση λόγω ηλικιοεξαρτώμενης μείωσης της νεφρικής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την έκθεση σε ασθενείς ηλικίας > 70 ετών.

Φύλο

Η μέση AUC_{ss} της δαπαγλιφλοζίνης στις γυναίκες εκτιμήθηκε ότι είναι 22 % υψηλότερη σε σχέση με τους άνδρες.

Φυλή

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις συστηματικές εκθέσεις μεταξύ της Λευκής, της Μαύρης ή της Ασιατικής φυλής.

Σωματικό βάρος

Διαπιστώθηκε μείωση της έκθεσης στη δαπαγλιφλοζίνη με την αύξηση του βάρους. Συνεπώς, οι ασθενείς με χαμηλό βάρος μπορεί να έχουν κάποιου βαθμού αυξημένη έκθεση και οι ασθενείς με υψηλό βάρος κάποιου βαθμού μειωμένη έκθεση. Ωστόσο, οι διαφορές στην έκθεση δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχει μελετηθεί.

Μεθορμίνη

Απορρόφηση

Μετά από μία από του στόματος δόση μεθορμίνης, ο t_{max} επιτυγχάνεται σε 2,5 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός δισκίου μεθορμίνης των 500 mg ή 850 mg είναι κατά προσέγγιση 50-60 % σε υγιή άτομα. Μετά την από του στόματος χορήγηση μιας δόσης, το μη απορροφηθέν κλάσμα που ανακτήθηκε στα κόπρανα ήταν 20-30 %.

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η απορρόφηση της μεθορμίνης υφίσταται κορεσμό και είναι ατελής. Θεωρείται ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μεθορμίνης είναι μη-γραμμική. Στις συνήθεις δόσεις και δοσολογικά σχήματα, οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 24-48 ωρών και είναι σε γενικές γραμμές μικρότερες από 1 μg/ml. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, τα μέγιστα επίπεδα μεθορμίνης στο πλάσμα (C_{max}) δεν υπερέβησαν τα 5 μg/ml, ακόμα και στις μέγιστες δόσεις.

Κατανομή

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα. Η μεθορμίνη κατανέμεται στα ερυθροκύτταρα. Η μέγιστη τιμή στο αίμα είναι χαμηλότερη από τη μέγιστη τιμή στο πλάσμα και εμφανίζεται περίπου στον ίδιο χρόνο. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια αντιπροσωπεύουν πιθανότατα ένα δευτερεύον διαμέρισμα κατανομής. Ο μέσος όγκος κατανομής (V_d) κυμαίνεται μεταξύ 63-276 l.

Βιομετασχηματισμός

Η μεθορμίνη απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Κανένας μεταβολίτης δεν έχει ταυτοποιηθεί στον άνθρωπο.

Αποβολή

Η νεφρική κάθαρση της μεθορμίνης είναι > 400 ml/min, γεγονός που δείχνει ότι η μεθορμίνη αποβάλλεται μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής απέκκρισης. Μετά την από του στόματος χορήγηση μίας δόσης, ο φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής είναι κατά προσέγγιση 6,5 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (με βάση τη μέτρηση της κάθαρσης κρεατινίνης), ο χρόνος ημίσειας ζωής πλάσματος και αίματος της μεθορμίνης είναι παρατεταμένος και η νεφρική κάθαρση μειώνεται αναλογικά με τη μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μεθορμίνης στο πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Συγχορήγηση δαπαγλιφλοζίνης και μεθορμίνης

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων.

Οι παρακάτω αναφορές αντικατοπτρίζουν τα προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια των επιμέρους δραστικών ουσιών του Xigduo.

Δαπαγλιφλοζίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και γονιμότητας. Η δαπαγλιφλοζίνη δεν προκάλεσε ογκογένεση, είτε σε ποντικούς είτε σε αρουραίους, σε οποιαδήποτε από τις δόσεις, που αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια διατηρών μελετών καρκινογένεσης.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη

Η άμεση χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης σε απογαλακτισμένους νεαρούς αρουραίους και η έμμεση έκθεση κατά την όψιμη περίοδο της κύησης (χρονικές περιόδους που αντιστοιχούν στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης όσον αφορά στην ωρίμανση των νεφρών στον άνθρωπο) και τη γαλουχία συσχετίζονται αμφοτέρως με αυξημένη επίπτωση και/ή βαρύτητα διάτασης της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων στους απογόνους.

Σε μια μελέτη τοξικότητας σε νεαρά ζώα, όταν η δαπαγλιφλοζίνη χορηγήθηκε άμεσα σε νεαρούς αρουραίους από τη μεταγεννητική ημέρα 21 μέχρι τη μεταγεννητική ημέρα 90, αναφέρθηκε διάταση της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα. Οι εκθέσεις των νεογνών στη χαμηλότερη ελεγχόμενη δόση ήταν ≥ 15 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο. Τα ευρήματα αυτά συσχετίστηκαν με δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στο βάρος των νεφρών και μακροσκοπική διόγκωση των νεφρών σε όλες τις δόσεις. Η διάταση της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων που παρατηρήθηκε σε νεαρά ζώα δεν αντιστράφηκε πλήρως εντός της κατά προσέγγιση ανάκαμψης του ενός μηνός.

Σε μια ξεχωριστή μελέτη προ-και μεταγεννητικής ανάπτυξης, οι μητέρες αρουραίοι έλαβαν δόση από την ημέρα 6 της κύησης μέχρι την ημέρα 21 της μεταγεννητικής περιόδου και τα νεογνά εκτέθηκαν έμμεσα στο φάρμακο *in utero* και καθ' όλη τη διάρκεια της γαλουχίας. (Διεξήχθη μια δορυφορική μελέτη για την εκτίμηση των εκθέσεων δαπαγλιφλοζίνης στο γάλα και σε νεογνά). Αυξημένη επίπτωση ή βαρύτητα της διάτασης της νεφρικής πυέλου παρατηρήθηκε σε ενήλικες απογόνους θεραπευμένων μητέρων, μολονότι εμφανίστηκε αποκλειστικά στην υψηλότερη μελετώμενη δόση (οι σχετιζόμενες με τη μητέρα και το νεογνό εκθέσεις στη δαπαγλιφλοζίνη ήταν 1.415 φορές και 137 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, από τις τιμές στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο). Επιπρόσθετη αναπτυξιακή τοξικότητα περιορίστηκε σε δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στο σωματικό βάρος των νεογνών και παρατηρήθηκε μόνο σε δόσεις ≥ 15 mg/kg/ημέρα (συνδέεται με εκθέσεις των νεογνών ≥ 29 φορές των τιμών στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο). Η μητρική τοξικότητα ήταν εμφανής μόνο στην υψηλότερη μελετώμενη δόση, και περιορίστηκε σε παροδικές μειώσεις στο σωματικό βάρος και την κατανάλωση τροφής κατά τη λήψη της δόσης. Το επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) για την αναπτυξιακή τοξικότητα, στη χαμηλότερη μελετώμενη δόση, συσχετίζεται με πολλαπλάσια συστηματική έκθεση της μητέρας, κατά προσέγγιση 19 φορές της τιμής στον άνθρωπο, στη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο.

Σε επιπρόσθετες μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους και κονίκλους, η δαπαγλιφλοζίνη χορηγήθηκε για μεσοδιαστήματα που συμπίπτουν με τις σημαντικές περιόδους οργανογένεσης σε κάθε είδος. Δεν παρατηρήθηκαν ούτε μητρική ούτε αναπτυξιακή τοξικότητα σε κονίκλους σε οποιαδήποτε μελετώμενη δόση. Η υψηλότερη μελετώμενη δόση συνδέεται με πολλαπλή συστηματική έκθεση κατά προσέγγιση 1.191 φορές μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο. Στους αρουραίους, η δαπαγλιφλοζίνη δεν ήταν ούτε εμβρυοτοξική ούτε τερατογόνος σε εκθέσεις έως και 1.441 φορές πάνω από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο.

Μετορμίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i))
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)
Νατριούχο γλυκολικό άμυλο τύπου Α

Επικάλυψη δισκίου:

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1520(iii))
Τάλκης (E553b)
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172)
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες για τη φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες PVC/ PCTFE /Alu.

Συσκευασίες:

14, 28, 56 και 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε μη διάτρητες κυψέλες.
60x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε διάτρητες κυψέλες μιας δόσης.
Πολυσυσκευασία που περιέχει 196 (2 συσκευασίες των 98) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε μη διάτρητες κυψέλες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Xigduo 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

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

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

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

EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 δισκίο (μονάδα δόσης)

EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) δισκία (πολλαπλή συσκευασία)

Xigduo 5 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

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

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

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

EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 δισκίο (μονάδα δόσης)

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) δισκία (πολλαπλή συσκευασία)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

16 Ιανουαρίου, 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Γερμανία

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7 του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης, όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ – ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Χιγδυο 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δαπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Χορήγηση από του στόματος

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

xigduo 5 mg/850 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΜΕΡΟΣ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ – ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Χιγδυο 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δαπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολλαπλή συσκευασία: 196 (2 συσκευασίες των 98) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Χορήγηση από του στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/900/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

xigduo 5 mg/850 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΜΕΡΟΣ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ – ΧΩΡΙΣ BLUE BOX**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Χιγδυο 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δαπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τμήμα πολλαπλής συσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Χορήγηση από του στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/900/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

xigduo 5 mg/850 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ – ΜΕ BLUE BOX**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xigduo 5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δαπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Χορήγηση από του στόματος

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

xigduo 5 mg/1.000 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΜΕΡΟΣ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ – ΜΕ BLUE BOX**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xigduo 5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δαπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολλαπλή συσκευασία: 196 (2 συσκευασίες των 98) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Χορήγηση από του στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/900/012

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

xigduo 5 mg/1.000 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΜΕΡΟΣ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ – ΧΩΡΙΣ BLUE BOX**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xigduo 5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δαπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης και 1000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Συστατικό πολλαπλής συσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Χορήγηση από του στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/900/012

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

xigduo 5 mg/1000 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ
BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΚΥΨΕΛΕΣ (ΔΙΑΤΡΗΤΕΣ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xigduo 5 mg/850 mg δισκία
δαπαγλιφλοζίνη/μετφορμίνη υδροχλωρική

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ
BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΚΥΨΕΛΕΣ (ΜΗ ΔΙΑΤΡΗΤΕΣ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Χιγδυο 5 mg/850 mg δισκία
δαπαγλιφλοζίνη/μετφορμίνη υδροχλωρική

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κυψέλη των 10 δισκίων: {Σύμβολο Ήλιου/Σελήνης}
Κυψέλη των 14 δισκίων: Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.
{Σύμβολο Ήλιου/Σελήνης}

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ
BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΚΥΨΕΛΕΣ (ΔΙΑΤΡΗΤΕΣ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xigduo 5 mg/1.000 mg δισκία
δαπαγλιφλοζίνη/μετφορμίνη υδροχλωρική

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ
BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΚΥΨΕΛΕΣ (ΜΗ ΔΙΑΤΡΗΤΕΣ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xigduo 5 mg/1.000 mg δισκία
δαπαγλιφλοζίνη/ μετφορμίνη υδροχλωρική

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κυψέλη των 10 δισκίων: {Σύμβολο Ήλιου/Σελήνης}
Κυψέλη των 14 δισκίων: Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.
{Σύμβολο Ήλιου/Σελήνης}

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης: Πληροφορίες για τον Χρήστη

Xigduo 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Xigduo 5 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δαπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια,, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Xigduo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Xigduo
3. Πώς να πάρετε το Xigduo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Xigduo
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Xigduo και ποια είναι η χρήση του

Αυτό το φάρμακο περιέχει δύο διαφορετικές ουσίες που ονομάζονται δαπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη. Και οι δύο ανήκουν σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται για έναν τύπο διαβήτη που ονομάζεται "σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2" σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω) και συνήθως εμφανίζεται όταν είστε μεγαλύτερος. Εάν έχετε διαβήτη τύπου 2, το πάγκρεας δε συνθέτει αρκετή ινσουλίνη, ή ο οργανισμός σας δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει επαρκώς την ινσουλίνη που συνθέτει. Αυτό οδηγεί σε υψηλό επίπεδο σακχάρου (γλυκόζης) στο αίμα σας. Η δαπαγλιφλοζίνη δρα απομακρύνοντας την περίσσεια σακχάρου από τον οργανισμό σας μέσω των ούρων σας και μειώνει την ποσότητα σακχάρου στο αίμα σας. Η μετφορμίνη δρα κυρίως αναστέλλοντας την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ.

- Πρόκειται για φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα για το διαβήτη.
- Το φάρμακο αυτό λαμβάνεται σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση.
- Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται όταν ο διαβήτης σας δεν ελέγχεται με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του διαβήτη, σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση.
- Ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να παίρνετε αυτό το φάρμακο μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη. Αυτό μπορεί να είναι ένα άλλο φάρμακο που λαμβάνεται από το στόμα ή/και ινσουλίνη χορηγούμενη με ένεση.
- Σε περίπτωση που ήδη λαμβάνετε και δαπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη με τη μορφή ξεχωριστών δισκίων, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να μεταβείτε σε αυτό το φάρμακο. Για την αποφυγή υπερδοσολογίας, μην συνεχίσετε να παίρνετε δισκία δαπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης, εάν παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να ακολουθείτε τις συστάσεις για δίαιτα και άσκηση, που σας έδωσε ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Xigduo

Μην πάρετε το Xigduo

- σε περίπτωση αλλεργίας στη δαπαγλιφλοζίνη, τη μετφορμίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που είχατε ποτέ περιέλθει σε διαβητικό κώμα.
- σε περίπτωση που έχετε μη ελεγχόμενο διαβήτη, για παράδειγμα με σοβαρή υπεργλυκαιμία (υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα), ναυτία, έμετο, διάρροια, ταχεία απώλεια σωματικού βάρους, γαλακτική οξέωση (βλέπε «Κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης», παρακάτω) ή κετοξέωση. Η κετοξέωση είναι μια κατάσταση κατά την οποία συσσωρεύονται στο αίμα ουσίες που ονομάζονται «κετονικά σώματα» και μπορεί να οδηγήσει σε διαβητικό προ-κώμα. Στα συμπτώματα περιλαμβάνονται στομαχικό άλγος, ταχεία και βαθειά αναπνοή, υπνηλία ή αναπνοή με ασυνήθιστη οσμή φρούτων.
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρή λοίμωξη.
- σε περίπτωση που έχετε χάσει μεγάλη ποσότητα νερού από το σώμα σας (αφυδάτωση), π.χ. εξαιτίας μακροχρόνιας ή σοβαρής διάρροιας, ή έχετε κάνει εμετό αρκετές φορές συνεχόμενα.
- σε περίπτωση που είχατε πρόσφατα καρδιακή προσβολή ή εάν έχετε καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρά προβλήματα με την κυκλοφορία του αίματός σας ή δυσκολίες στην αναπνοή.
- σε περίπτωση που έχετε προβλήματα με το συκώτι σας.
- σε περίπτωση που πίνετε μεγάλες ποσότητες οινοπνεύματος (είτε καθημερινά ή κατά καιρούς) (παρακαλούμε δείτε την παράγραφο "Xigduo με οινόπνευμα").

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν ισχύει για εσάς οποιοδήποτε από τα παραπάνω.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις Κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης

Το Xigduo μπορεί να προκαλέσει μια πολύ σπάνια, αλλά πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται γαλακτική οξέωση, ιδιαίτερα στην περίπτωση που οι νεφροί σας δεν λειτουργούν σωστά. Ο κίνδυνος ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης αυξάνεται επίσης με τον μη ελεγχόμενο διαβήτη, τις σοβαρές λοιμώξεις, την παρατεταμένη νηστεία ή την κατανάλωση οινοπνεύματος, την αφυδάτωση (βλέπε περισσότερες πληροφορίες παρακάτω), τα ηπατικά προβλήματα και οποιεσδήποτε ιατρικές παθήσεις στις οποίες ένα μέρος του οργανισμού έχει μειωμένη παροχή οξυγόνου (όπως η οξεία σοβαρή καρδιοπάθεια). Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό σας για να σας δώσει περαιτέρω οδηγίες.

Διακόψτε τη λήψη του Xigduo για ένα μικρό χρονικό διάστημα εάν έχετε κάποια πάθηση που μπορεί να σχετίζεται με αφυδάτωση (σημαντική απώλεια σωματικών υγρών) όπως σοβαρό έμετο, διάρροια, πυρετό, έκθεση σε θερμότητα ή αν καταναλώνετε μικρότερη ποσότητα υγρών από τη φυσιολογική. Για περισσότερες οδηγίες επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Διακόψτε τη λήψη του Xigduo και επικοινωνήστε αμέσως με ένα γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο εάν εμφανίσετε κάποια από τα συμπτώματα γαλακτικής οξέωσης, καθώς αυτή η κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε κόμα.

Στα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης περιλαμβάνονται:

- έμετος
- στομαχικό άλγος (κοιλιακό άλγος)
- μυϊκές κράμπες
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας με σοβαρή κόπωση
- δυσκολία στην αναπνοή
- μειωμένη θερμοκρασία σώματος και μειωμένος καρδιακός ρυθμός

Η γαλακτική οξέωση είναι μια επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο.

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

- εάν έχετε "διαβήτη τύπου 1" – ο τύπος που συνήθως εμφανίζεται στη νεανική ηλικία, και ο οργανισμός σας δεν παράγει ινσουλίνη.
- εάν εμφανίσετε ταχεία απώλεια βάρους, αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία, πόνο στο στομάχι, υπερβολική δίψα, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση, μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας, ή διαφορετική οσμή των ούρων ή του ιδρώτα σας, απευθυνθείτε σε έναν γιατρό ή στο πλησιέστερο νοσοκομείο το ταχύτερο δυνατό. Αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να είναι σημείο "διαβητικής κετοξέωσης" – ένα πρόβλημα που μπορεί να αποκτήσετε από τον διαβήτη εξαιτίας αυξημένων επιπέδων "κετονικών σωμάτων" στα ούρα ή το αίμα σας, που φαίνεται στις εξετάσεις. Ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβητικής κετοξέωσης μπορεί να αυξηθεί με την παρατεταμένη νηστεία, την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, την αφυδάτωση, απότομες μειώσεις της δόσης της ινσουλίνης, ή εξαιτίας μεγαλύτερης ανάγκης λήψης ινσουλίνης λόγω μείζονος χειρουργικής επέμβασης ή σοβαρής ασθένειας.
- εάν έχετε προβλήματα με τους νεφρούς. Ο γιατρός σας θα ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία.
- εάν έχετε πολύ υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σας, τα οποία μπορεί να σας προκαλέσουν αφυδάτωση (απώλεια μεγάλης ποσότητας σωματικών υγρών). Τα πιθανά σημεία αφυδάτωσης

αναφέρονται στην αρχή της παραγράφου 4. Ενημερώστε τον γιατρό σας προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν έχετε εμφανίσει κάποιο από αυτά τα σημεία.

- εάν παίρνετε φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης (αντιυπερτασικά) και έχετε ιστορικό χαμηλής αρτηριακής πίεσης (υπότασης). Περισσότερες πληροφορίες παρατίθενται στην παράγραφο πιο κάτω "Άλλα φάρμακα και Xigduo".
- εάν έχετε ιστορικό σοβαρής καρδιακής νόσου ή αν είχατε υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.
- εάν εμφανίζετε συχνά ουρολοιμώξεις. Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει ουρολοιμώξεις και ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να σας παρακολουθεί πιο στενά. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να αλλάξει προσωρινά τη θεραπεία σας εάν αναπτύξετε σοβαρή λοίμωξη.
- εάν είστε 75 ετών και άνω, δεν πρέπει να ξεκινήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο. Ο λόγος είναι ότι ενδέχεται να είστε πιο επιρρεπής σε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.
- εάν παίρνετε άλλο φάρμακο για το διαβήτη που περιέχει "πιογλιταζόνη", δεν πρέπει να ξεκινήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.
- εάν έχετε αύξηση του αριθμού των ερυθροκυττάρων στο αίμα σας που φαίνεται στις εξετάσεις.

Εάν πρέπει να υποβληθείτε σε μείζονα χειρουργική επέμβαση πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Xigduo κατά τη διάρκεια και για κάποιο χρονικό διάστημα μετά από αυτήν τη διαδικασία. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε πρέπει να διακόψετε και πότε να ξαναρχίσετε τη θεραπεία με Xigduo.

Όπως όλοι οι διαβητικοί ασθενείς είναι σημαντικό να ελέγχετε τα πόδια σας τακτικά και να ακολουθείτε κάθε συμβουλή σχετική με τη φροντίδα των ποδιών που σας έχει δοθεί από τον επαγγελματία υγείας σας.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στη δική σας περίπτωση (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Νεφρική λειτουργία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Xigduo, ο γιατρός σας θα ελέγχει τη νεφρική σας λειτουργία τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο ή πιο συχνά αν είστε ηλικιωμένος ή/και αν παρουσιάζετε επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία.

Γλυκόζη ούρων

Εξαιτίας του μηχανισμού δράσης αυτού του φαρμάκου, η εξέταση των ούρων σας θα είναι θετική για την παρουσία σακχάρου ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και Xigduo

Αν πρέπει να σας χορηγηθεί σκιαγραφικό μέσο που περιέχει ιώδιο με ένεση στην κυκλοφορία του αίματος, για παράδειγμα στο πλαίσιο διενέργειας ακτινογραφίας ή τομογραφίας, θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε Xigduo πριν από ή τη στιγμή της χορήγησης της ένεσης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε πρέπει να διακόψετε και πότε να ξαναρχίσετε τη θεραπεία με Xigduo.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Μπορεί να χρειαστεί να υποβάλλεστε σε πιο συχνούς ελέγχους της γλυκόζης αίματος και της νεφρικής λειτουργίας ή ο γιατρός σας ενδέχεται να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δοσολογία του Xigduo. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφέρετε τα ακόλουθα:

- εάν παίρνετε φάρμακα που αυξάνουν την παραγωγή ούρων (διουρητικά). Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να διακόψετε τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Τα πιθανά σημεία απώλειας μεγάλης ποσότητας υγρών από το σώμα σας αναφέρονται στην αρχή της παραγράφου 4 "Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες".
- εάν παίρνετε άλλα φάρμακα τα οποία μειώνουν την ποσότητα σακχάρου στο αίμα σας όπως η ινσουλίνη ή ένα φάρμακο "σουλφονουλουρίας". Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να μειώσει τη δόση αυτών των φαρμάκων για να αποτρέψει την εμφάνιση επιπέδων σακχάρου που είναι υπερβολικά χαμηλά (υπογλυκαιμία).
- εάν λαμβάνετε σιμετιδίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση στομαχικών προβλημάτων.
- εάν χρησιμοποιείτε βρογχοδιασταλτικά (β2-διεγέρτες) που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του άσθματος.
- εάν χρησιμοποιείτε κορτικοστεροειδή, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της φλεγμονής σε παθήσεις όπως το άσθμα και η αρθρίτιδα.
- εάν χρησιμοποιείτε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του άλγους και της φλεγμονής (ΜΣΑΦ και αναστολείς COX-2, όπως ιβουπροφαίνη και σελεκοξίμπη).
- εάν χρησιμοποιείτε ορισμένα φάρμακα για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης (αναστολείς του ΜΕΑ και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II).

Το Xigduo με οινόπνευμα

Αποφύγετε την υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος κατά τη διάρκεια λήψης του Xigduo καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης (βλέπε παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Κύηση και γαλουχία

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν μείνετε έγκυος δεδομένου ότι δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου (τους τελευταίους έξι μήνες) της εγκυμοσύνης. Ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με τον καλύτερο τρόπο ελέγχου των επιπέδων σακχάρου στο αίμα σας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν επιθυμείτε να θηλάσετε ή εάν θηλάζετε προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν θηλάζετε. Δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο αυτό απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το φάρμακο αυτό δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η λήψη του με άλλα φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας, όπως η ινσουλίνη ή ένα φάρμακο "σουλφονουλουρίας", μπορεί να προκαλέσει πολύ χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία), γεγονός που μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως αδυναμία, ζάλη, αυξημένη εφίδρωση, γρήγορο καρδιακό παλμό, διαταραχές στην όραση ή δυσκολία συγκέντρωσης και μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανές. Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα, εάν αρχίσετε να αισθάνεστε αυτά τα συμπτώματα.

3. Πώς να πάρετε το Xigduo

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ποια είναι η δόση

- Η ποσότητα αυτού του φαρμάκου που θα πάρετε διαφέρει ανάλογα με την κατάστασή σας και τις δόσεις μετορμίνης και/ή των ξεχωριστών δισκίων δαπαγλιφλοζίνης και μετορμίνης που λαμβάνετε αυτό το διάστημα. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει ακριβώς ποια περιεκτικότητα αυτού του φαρμάκου πρέπει να πάρετε.
- Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με μισό ποτήρι νερό.
- Να παίρνετε το δισκίο με τροφή. Αποσκοπεί στη μείωση του κινδύνου παρενεργειών στο στομάχι.
- Να παίρνετε το δισκίο σας δύο φορές την ημέρα, το πρωί (πρόγευμα) και το βράδυ (δείπνο).

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με άλλο(α) φάρμακο(α) για τη μείωση της ποσότητας του σακχάρου στο αίμα σας. Αυτά μπορεί να είναι κάποιο(α) φάρμακο(α) που λαμβάνεται από το στόμα ή ινσουλίνη χορηγούμενη με ένεση. Θυμηθείτε να πάρετε αυτό(α) το(α) άλλο(α) φάρμακο(α) σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Αυτό θα σας βοηθήσει να επιτύχετε τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα για την υγεία σας.

Δίαιτα και άσκηση

Για τον έλεγχο του διαβήτη σας, θα χρειαστεί να διατηρήσετε το πρόγραμμα διαίτας και άσκησης, ακόμα και όταν παίρνετε αυτό το φάρμακο. Επομένως είναι σημαντικό να ακολουθείτε τις συμβουλές του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας σχετικά με τη διαίτα και την άσκηση. Συγκεκριμένα, εάν ακολουθείτε διαβητική διαίτα για τον έλεγχο του βάρους, συνεχίστε να την ακολουθείτε ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Xigduo από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία Xigduo από όσα θα έπρεπε, μπορεί να εμφανίσετε γαλακτική οξέωση. Τα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης περιλαμβάνουν αίσθημα αδιαθεσίας ή πολύ σοβαρή αδιαθεσία, εμετό, πόνο στο στομάχι, μυϊκές κράμπες, σοβαρό αίσθημα κόπωσης ή δυσκολία στην αναπνοή. Εάν εμφανισθεί σε σας, μπορεί να χρειάζεστε άμεση θεραπεία στο νοσοκομείο, δεδομένου ότι η γαλακτική οξέωση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα. Διακόψτε τη λήψη αυτού του φαρμάκου αμέσως και απευθυνθείτε σε έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο το ταχύτερο δυνατό (βλέπε παράγραφο 2). Πάρτε τη συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xigduo

Μην πάρετε διπλή δόση αυτού του φαρμάκου για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Xigduo

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας. Τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας μπορεί να αυξηθούν χωρίς αυτό το φάρμακο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να παίρνετε το Xigduo και επισκεφθείτε έναν γιατρό το συντομότερο δυνατό εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παρακάτω σοβαρές ή δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Γαλακτική οξέωση**, η οποία παρατηρείται πολύ σπάνια (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10.000 άτομα).

Το Xigduo μπορεί να προκαλέσει μια πολύ σπάνια, αλλά πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται γαλακτική οξέωση (βλέπε παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»). Εάν συμβεί αυτό, πρέπει να **διακόψετε τη λήψη του Xigduo και να επικοινωνήσετε αμέσως με ένα γιατρό ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο**, καθώς η γαλακτική οξέωση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα.

- **Αφυδάτωση**: απώλεια μεγάλης ποσότητας υγρών από το σώμα σας, παρατηρείται όχι συχνά (μπορεί να εμφανισθεί σε 1 στα 100 άτομα).

Τα παρακάτω είναι σημεία της αφυδάτωσης:

- πολύ ξηρό ή κολλώδες στόμα, αίσθημα έντονης δίψας
- υπερβολική υπνηλία ή κόπωση
- μειωμένη ή καθόλου παραγωγή ούρων
- ταχυπαλμία.

- **Ουρολοίμωξη**, που παρατηρείται συχνά (μπορεί να εμφανισθεί σε 1 στα 10 άτομα).

Τα παρακάτω είναι σημεία σοβαρής ουρολοίμωξης:

- πυρετός και/ή ρίγη
- αίσθημα καύσου κατά την ούρηση
- πόνος στη μέση ή τα πλευρά.

Αν και όχι συχνό, εάν παρατηρήσετε αίμα στα ούρα σας, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Απευθυνθείτε σε έναν γιατρό ή στο πλησιέστερο νοσοκομείο το ταχύτερο δυνατό εάν εμφανίσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **διαβητική κετοξέωση**, παρατηρείται σπάνια (μπορεί να εμφανιστεί σε έως 1 στα 1.000 άτομα)
Αυτά είναι τα σημεία της διαβητικής κετοξέωσης (βλέπε επίσης παράγραφο 2 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις):

- αυξημένα επίπεδα "κετονικών σωμάτων" στα ούρα ή στο αίμα σας
- ταχεία απώλεια βάρους
- αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία
- πόνος στο στομάχι
- υπερβολική δίψα
- ταχεία και βαθιά αναπνοή
- σύγχυση
- ασυνήθιστη υπνηλία ή κούραση
- μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή διαφορετική οσμή των ούρων ή του ιδρώτα σας.

Αυτά μπορεί να εμφανιστούν ανεξάρτητα από τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά ή μόνιμα τη θεραπεία σας με το Xigduo.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό εάν εμφανίσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία)**, που παρατηρείται πολύ συχνά (μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) – όταν παίρνετε αυτό το φάρμακο με μια σουλφονυλουρία ή άλλα φάρμακα που μειώνουν την ποσότητα του σακχάρου στο αίμα σας, όπως η ινσουλίνη.

Τα παρακάτω είναι σημεία χαμηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα:

- τρέμουλο, εφίδρωση, έντονο άγχος, ταχυπαλμία
- αίσθημα πείνας, πονοκέφαλος, μεταβολές στην όραση
- αλλαγή της διάθεση ή αίσθημα σύγχυσης.

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με την αντιμετώπιση των χαμηλών επιπέδων σακχάρου και τι πρέπει να κάνετε σε περίπτωση που εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω σημεία.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- ναυτία, εμετός
- διάρροια ή πόνος στο στομάχι
- μειωμένη όρεξη

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- γεννητική λοίμωξη (καντιντίαση) του πέους ή του κόλπου σας (τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν ερεθισμό, φαγούρα, ασυνήθιστες εκκρίσεις ή οσμή)
- πόνος στη μέση
- αποβολή μεγαλύτερης ποσότητας ούρων από τη συνηθισμένη ή ανάγκη για συχνή ούρηση
- μεταβολές στην ποσότητα της χοληστερόλης ή των λιπιδίων στο αίμα σας (φαίνεται στις εξετάσεις)
- μεταβολές στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα σας (φαίνεται στις εξετάσεις)
- μεταβολές της γεύσης
- ζάλη

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- δίψα
- δυσκοιλιότητα
- δυσφορία κατά την ούρηση
- αφύπνιση κατά τη διάρκεια της νύκτας για ούρηση
- ξηροστομία
- μειωμένο σωματικό βάρος
- μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις αίματος (κρεατινίνη ή ουρία)
- μειωμένη νεφρική λειτουργία

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα)

- μειωμένα επίπεδα βιταμίνης B12 στο αίμα
- μη φυσιολογικές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας, φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- ερυθρότητα του δέρματος (ερύθημα), φαγούρα ή εξάνθημα με φαγούρα (κνίδωση)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/τη νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς φυλάσσεται το Xigduo

- Φυλάσσετε το φάρμακο σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη ή τη χάρτινη συσκευασία μετά τη "ΛΗΞΗ". Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Xigduo

- Οι δραστικές ουσίες είναι η δαπαγλιφλοζίνη και η υδροχλωρική μετφορμίνη (μετφορμίνη HCl). Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) Xigduo των 5 mg/850 mg περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) Xigduo των 5 mg/1.000 mg περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - πυρήνας δισκίου: υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i)), στεατικό μαγνήσιο (E470b), νατριούχο γλυκολικό άμυλο.
 - επικάλυψη: πολυβινυλαλκοόλη (E1203), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1520(iii)), τάλκης (E553b), διοξείδιο του τιτανίου (E171), οξείδια σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Xigduo και περιεχόμενο της συσκευασίας

- Το Xigduo 5 mg/850 mg είναι καστανόχρωμα, διαστάσεων 9,5 x 20 mm ωοειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Φέρουν χαραγμένη την ένδειξη "5/850" στη μια πλευρά και την ένδειξη "1067" από την άλλη πλευρά.
- Το Xigduo 5 mg/1.000 mg είναι κίτρινα, διαστάσεων 10,5 x 21,5 mm ωοειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη "5/1000" στη μια πλευρά και την ένδειξη "1069" από την άλλη πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Xigduo 5 mg/850 mg και τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Xigduo 5 mg/1.000 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών από PVC/PCTFE/Alu. Τα μεγέθη των συσκευασιών είναι 14, 28, 56 και 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε μη διάτρητες κυψέλες, 60x1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μιας δόσης και πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 196 (2 συσκευασίες των 98) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε μη διάτρητες κυψέλες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παραγωγός

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Γερμανία

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Αδείας Κυκλοφορίας:

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 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

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
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Παράρτημα IV
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Οι αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT2) χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα.

Τον Μάρτιο του 2016, ο EMA ενημερώθηκε από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) της καναγλιφλοζίνης σχετικά με μια περίπτωση διπλάσια αύξηση των ακρωτηριασμών κάτω άκρου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο στην τρέχουσα μελέτη καρδιαγγειακών (ΚΑ) συμβάντων CANVAS με τη χορηγία του ΚΑΚ. Επιπλέον, μια ανάλυση της τρέχουσας μελέτης CANVAS-R νεφρικών καταληκτικών σημείων, στην οποία συμμετείχε πληθυσμός παρόμοιος με αυτόν της CANVAS, έδειξε αριθμητική ανισορροπία ως προς τα συμβάντα ακρωτηριασμού.

Επιπλέον των πληροφοριών που έλαβε ο EMA, η Ανεξάρτητη Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων (IDMC) για τις μελέτες CANVAS και CANVAS-R, η οποία έχει πρόσβαση σε όλα τα αποτυφλοποιημένα στοιχεία ΚΑ εκβάσεων και ασφάλειας, εισηγήθηκε τη συνέχιση της μελέτης, την ανάληψη δράσης για την ελαχιστοποίηση του εν λόγω πιθανού κινδύνου και την κατάλληλη ενημέρωση των συμμετεχόντων σχετικά με τον εν λόγω κίνδυνο.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του Κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 στις 15 Απριλίου 2016, ενώ ζητήθηκε από την PRAC να αξιολογήσει την επίπτωση της σχέσης οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν καναγλιφλοζίνη, προκειμένου να αξιολογήσει εάν πρόκειται για ζήτημα κατηγορίας και να εκδώσει σύσταση έως τις 31 Μαρτίου 2017 σχετικά με τη διατήρηση, τροποποίηση, αναστολή ή ανάκληση των σχετικών αδειών κυκλοφορίας και το ενδεχόμενο λήψης προσωρινών μέτρων, προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Μια άμεση ανακοίνωση προς τους επαγγελματίες υγείας (DHPC) κοινοποιήθηκε στις 2 Μαΐου 2016 προκειμένου να ενημερωθούν οι επαγγελματίες υγείας για το γεγονός ότι διαπιστώθηκε δύο φορές υψηλότερη επίπτωση ακρωτηριασμού κάτω άκρου (κυρίως του δακτύλου του ποδιού) σε μια κλινική δοκιμή με την καναγλιφλοζίνη. Επιπλέον, επισημάνθηκε η ανάγκη της παροχής συμβουλών στους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της τακτικής προληπτικής φροντίδας των ποδιών. Η ανακοίνωση καλούσε επίσης τους επαγγελματίες υγείας να εξετάσουν το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν συμβάντα τα οποία προηγούνται του ακρωτηριασμού.

Επιπλέον, η PRAC έκρινε ότι δεν θα μπορούσε να αποκλειστεί μια επίδραση κατηγορίας, επειδή όλοι οι αναστολείς SGLT2 χαρακτηρίζονται από τον ίδιο μηχανισμό δράσης, επειδή ο πιθανός μηχανισμός που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμού δεν είναι γνωστός και επειδή δεν είναι δυνατός επί του παρόντος ο προσδιορισμός μιας υποκείμενης αιτίας ειδικής για τα φάρμακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη. Ως εκ τούτου, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή αιτήθηκε στις 6 Ιουλίου 2016 την επέκταση της τρέχουσας διαδικασίας προκειμένου να περιλαμβάνει όλα τα εγκεκριμένα προϊόντα της κατηγορίας των αναστολέων SGLT2.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC

Αφού έλαβε υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι τα αυξανόμενα δεδομένα περί ακρωτηριασμού στις δοκιμές CANVAS και CANVAS-R επιβεβαιώνουν την υπαρξη

αυξημένου κινδύνου ακρωτηριασμού για την καναγλιφλοζίνη, καθώς και ότι η διαφορά που παρατηρείται με την καναγλιφλοζίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τον ακρωτηριασμό είναι απίθανο να είναι ένα τυχαίο εύρημα. Η PRAC έλαβε επίσης υπόψη το γεγονός ότι τα δεδομένα περί συμβάντων ακρωτηριασμού από κλινικές δοκιμές και από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία για τα φάρμακα που περιέχουν δαπαγλιφλοζίνη και εμπαγλιφλοζίνη είτε δεν είναι διαθέσιμα στον ίδιο βαθμό με αυτά για τα φάρμακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη είτε διακρίνονται από ορισμένους περιορισμούς στη συλλογή τους.

Η PRAC διατύπωσε επίσης τη γνώμη ότι δεν είναι δυνατός επί του παρόντος ο προσδιορισμός μιας υποκείμενης αιτίας για τις παρατηρούμενες ανισοροπίες στον κίνδυνο ακρωτηριασμού που θα μπορούσαν να αποδοθούν ειδικά στα φάρμακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη και όχι στα άλλα προϊόντα της κατηγορίας. Όλα τα φάρμακα της κατηγορίας χαρακτηρίζονται από τον ίδιο τρόπο δράσης και δεν υπάρχει επιβεβαιωμένος υποκείμενος μηχανισμός που να είναι ειδικός για την καναγλιφλοζίνη. Ο μηχανισμός δράσης που θα επέτρεπε τον προσδιορισμό των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο παραμένει, συνεπώς, ασαφής.

Η PRAC επισήμανε ότι ο αυξημένος κίνδυνος ακρωτηριασμού έχει γίνει έως τώρα εμφανής με την καναγλιφλοζίνη, αλλά υπάρχει μια μεγάλης κλίμακας τρέχουσα μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων (DECLARE) για τη δαπαγλιφλοζίνη και μια ολοκληρωμένη μεγάλης κλίμακας μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων για την εμπαγλιφλοζίνη (EMPA-REG) στην οποία τα συμβάντα ακρωτηριασμού δεν καταγράφονταν συστηματικά. Ως εκ τούτου, δεν είναι επί του παρόντος δυνατό να τεκμηριωθεί αν ο αυξημένος κίνδυνος ακρωτηριασμού αποτελεί ή όχι επίδραση κατηγορίας.

Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν, εν όψει των ανωτέρω, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προαναφερόμενων προϊόντων παραμένει θετική. Έκρινε, ωστόσο, ότι απαιτούνται αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντων όλων των εγκεκριμένων αναστολέων SGLT2 με την προσθήκη πληροφοριών σχετικά με τον κίνδυνο ακρωτηριασμών κάτω άκρου, καθώς και πρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης που να αντικατοπτρίζονται στο ΣΔΚ. Η ολοκλήρωση των μελετών CANVAS και CANVAS-R, καθώς και των μελετών CREDENCE και DECLARE προγραμματίζεται το 2017 και το 2020, αντίστοιχα. Η τελική ανάλυση των εν λόγω μελετών, μετά την αποτυπλοποίηση, θα παράσχει περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τη σχέση οφέλους/κινδύνου των αναστολέων SGLT2, ιδιαίτερα όσον αφορά τον κίνδυνο ακρωτηριασμών κάτω άκρου.

Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για τα προϊόντα που αναφέρονται στο Παράρτημα Α·
- Η PRAC εξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τους κατόχους αδείας κυκλοφορίας σχετικά με τον κίνδυνο ακρωτηριασμού κάτω άκρου σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT2) για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2·
- Η PRAC έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον ακρωτηριασμό στις δοκιμές CANVAS και CANVAS-R επιβεβαιώνουν ότι η θεραπεία με καναγλιφλοζίνη μπορεί να συμβάλει σε αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμού κάτω άκρου, κυρίως του δακτύλου του ποδιού·

- Η PRAC θεώρησε επίσης ότι ο μηχανισμός δράσης, που θα επέτρεπε τον προσδιορισμό των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο, παραμένει ασαφής·
- Η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι επί του παρόντος δεν είναι δυνατός ο προσδιορισμός μιας υποκείμενης αιτίας για τις παρατηρούμενες ανισορροπίες στον κίνδυνο ακρωτηριασμού που θα μπορούσαν να αποδοθούν ειδικά στα φάρμακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη και όχι στα άλλα προϊόντα της κατηγορίας·
- Η PRAC επισήμανε ότι τα δεδομένα περί συμβάντων ακρωτηριασμού από κλινικές δοκιμές και από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία για τα φάρμακα που περιέχουν δαπαγλιφλοζίνη και εμπαγλιφλοζίνη είτε δεν είναι διαθέσιμα στον ίδιο βαθμό με αυτά για τα φάρμακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη είτε διακρίνονται από ορισμένους περιορισμούς στη συλλογή τους για τα εν λόγω συμβάντα·
- Ως εκ τούτου, η PRAC έκρινε ότι ο κίνδυνος μπορεί να αποτελεί μια πιθανή επίδραση κατηγορίας·
- Επειδή δεν ήταν δυνατός ο προσδιορισμός ειδικών παραγόντων κινδύνου εκτός από τους γενικούς παράγοντες κινδύνου ακρωτηριασμού που συμβάλλουν δυνητικά στα συμβάντα, η PRAC εισηγήθηκε την παροχή συμβουλών στους ασθενείς σχετικά με την τακτική προληπτική φροντίδα των ποδιών και τη διατήρηση επαρκούς ενυδάτωσης ως γενικό μέτρο πρόληψης του ακρωτηριασμού·
- Κατά συνέπεια, η PRAC διατύπωσε την άποψη ότι ο κίνδυνος ακρωτηριασμού κάτω άκρου θα πρέπει να περιλαμβάνεται στις πληροφορίες προϊόντος όλων των προϊόντων που αναφέρονται στο Παράρτημα Α, με μια προειδοποίηση που να επισημαίνει στους επαγγελματίες υγείας και τους ασθενείς τη σημασία της τακτικής προληπτικής φροντίδας των ποδιών. Η προειδοποίηση για την καναγλιφλοζίνη περιλαμβάνει επίσης την πληροφορία ότι, στους ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν συμβάντα που προηγούνται του ακρωτηριασμού, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας. Για την καναγλιφλοζίνη, οι ακρωτηριασμοί κάτω άκρου (κυρίως του δακτύλου του ποδιού) έχουν συμπεριληφθεί επίσης ως ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου, στις πληροφορίες προϊόντος·
- Η PRAC έκρινε επίσης ότι θα πρέπει να συλλέγονται πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τα συμβάντα ακρωτηριασμού μέσω κατάλληλων εντύπων αναφοράς περιστατικού (CRF) για κλινικές δοκιμές, ερωτηματολογίων παρακολούθησης για περιστατικά μετά την κυκλοφορία, χρήσης κοινού προτιμώμενου όρου (PT) MedDRA για τα συμβάντα που προηγούνται του ακρωτηριασμού και κατάλληλων μετααναλύσεων των δοκιμών μεγάλης κλίμακας που περιλαμβάνουν μελέτες καρδιαγγειακών εκβάσεων. Όλα τα ΣΔΚ θα πρέπει να επικαιροποιηθούν ανάλογα μέσω κατάλληλης τροποποίησης ώστε να υποβληθούν το αργότερο έναν μήνα από την απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής·

Κατά συνέπεια, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν αναστολέα SGLT2 και τα οποία παρατίθενται στο Παράρτημα Α παραμένει θετική, υπό τον όρο να προστεθούν στις πληροφορίες του προϊόντος οι εγκριθείσες αλλαγές και να αντικατοπτριστούν στο ΣΔΚ πρόσθετες ενέργειες φαρμακοεπαγρύπνησης.

Κατά συνέπεια, η PRAC εισηγείται ότι επιβάλλεται η τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας των προαναφερθέντων προϊόντων που παρατίθενται στο Παράρτημα Α. Οι αντίστοιχες παράγραφοι της

περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης αναφέρονται στο Παράρτημα III της σύστασης της PRAC.

Γνώμη της CHMP

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.

Γενικό πόρισμα

Συνεπώς, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance και Synjardy παραμένει ευνοϊκή, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος που περιγράφηκαν παραπάνω.

Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα προϊόντα Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance και Synjardy.