

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xigduo 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Xigduo 5 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Xigduo 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg dapagliflozino (dapagliflozinum) (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu) ir 850 mg metformino hidrochlorido (metformini hydrochloridum).

Xigduo 5 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg dapagliflozino (dapagliflozinum) (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu) ir 1000 mg metformino hidrochlorido (metformini hydrochloridum).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Xigduo 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Rudos, abipus išgaubtos, 9,5 x 20 mm dydžio, ovalios plėvele dengtos tabletės. Vienoje tabletės pusėje yra įraiža „5/850“, kitoje – „1067“.

Xigduo 5 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos, abipus išgaubtos, 10,5 x 21,5 mm dydžio, ovalios plėvele dengtos tabletės. Vienoje tabletės pusėje yra įraiža „5/1000“, kitoje – „1069“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Xigduo skiriama 18 metų ir vyresnių suaugusiųjų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, glikemijos kontrolei pagerinti – dietos ir fizinio krūvio poveikiui papildyti:

- jeigu vien didžiausia toleruojama metformino dozė reikiamos glikemijos kontrolės neužtikrina;
- kartu su kitais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną – jeigu metforminas ir šie vaistiniai preparatai reikiamos glikemijos kontrolės neužtikrina (turimi įvairių derinių duomenys pateikiami 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose);
- pacientams, kurie jau kartu vartoja atskiras dapagliflozino ir metformino tabletes.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

*Suaugusieji, kurių inkstų funkcija normali (GFG  $\geq$  90 ml/min.)*

Pacientams, kuriems metforminas vienas arba kartu su kitais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną, neužtikrina reikiamos glikemijos kontrolės

Rekomenduojama dozė yra po vieną tabletę 2 kartus per parą. Kiekvienoje tabletėje yra fiksuota dapagliflozino ir metformino dozė (žr. 2 skyrių). Pacientams, kuriems metforminas vienas arba kartu su kitais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną, neužtikrina reikiamos glikemijos kontrolės, reikia vartoti Xigduo paros dozę, atitinkančią 10 mg dapagliflozino ir tokią, kaip jau vartojama, arba jai artimiausią gydymui tinkamą metformino paros dozę. Xigduo vartojant kartu su insulinu arba jo sekreciją didinančiu vaistiniu preparatu (pvz., sulfonilkarbamidu), galima svarstyti tikslingumą sumažinti insulino arba sulfonilkarbamido dozę, kad būtų mažesnė hipoglikemijos rizika (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Pacientams, kuriems atskiros dapagliflozino ir metformino tabletės keičiamos šiuo vaistiniu preparatu

Pacientams, kuriems atskiros dapagliflozino (paros dozė – 10 mg) ir metformino tabletės keičiamos į Xigduo, reikia vartoti tokią pačią dapagliflozino paros dozę ir tokią pačią arba jai artimiausią gydymui tinkamą metformino dozę.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi lengvai (GFG 60-89 ml/min.), dozės koreguoti nerekomenduojama. Didžiausia metformino paros dozė yra 3000 mg, ją geriausia padalyti į 2-3 vienkartinės dozės. Be to, reikia įvertinti būtinybę sumažinti dozę atsižvelgiant į inkstų funkcijos silpnėjimą. Jei nėra tinkamo Xigduo stiprumo, vietoj fiksuotų dozių derinio reikia vartoti atskirus vieną veikliąją medžiagą turinčius komponentus.

Prieš pradėdant gydymą vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra metformino, ir po to mažiausiai kasmet reikia vertinti GFG. Pacientams, kuriems yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo tolesnio progresavimo rizika, ir senyviems žmonėms inkstų funkciją reikia vertinti dažniau, pvz., kas 3-6 mėnesius.

Jeigu GFG < 60 ml/min., Xigduo vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Dapagliflozino veiksmingumas priklauso nuo inkstų funkcijos. Jis būna mažesnis vidutiniškai sutrikus inkstų funkcijai ir turėtų išnykti jai sutrikus sunkiai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, šio vaistinio preparato vartoti negalima (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Senyvi (65 metų ir vyresni) žmonės

Dalis metformino eliminuojama per inkstus, o senyviems pacientams sutrikusios inkstų funkcijos tikimybė yra didesnė, todėl jiems šio vaistinio preparato skiriama atsargiai. Būtina stebėti inkstų funkciją norint išvengti su metforminu susijusios pieno rūgšties acidozės, ypač senyviems pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Be to, reikia atsižvelgti į dapagliflozino sukeliama skysčio tūrio sumažėjimo riziką (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Dėl nedidelės dapagliflozino vartojimo 75 metų ir vyresniems pacientams patirties jų pradėti gydyti šiuo vaistiniu preparatu nerekomenduojama.

Vaikų populiacija

Xigduo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Xigduo reikia vartoti 2 kartus per parą valgio metu, kad su metforminu susijusių virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų rizika būtų mažesnė.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Xigduo vartoti negalima, jeigu yra:

- padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- bet kokio tipo ūminė metabolinė acidozė (pvz., pieno rūgšties acidozė, diabetinė ketoacidozė);
- diabetinė prekoma;

- sunkus inkstų nepakankamumas (GFG < 30 ml/min) (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius);
- ūminė būklė, dėl kurios gali pakisti inkstų funkcija, pvz.:
  - dehidratacija,
  - sunki infekcija,
  - šokas;
- ūminė arba lėtinė liga, kuri gali sukelti audinių hipoksiją:
  - širdies ar kvėpavimo nepakankamumas,
  - neseniai išsikęs miokardo infarktas,
  - šokas;
- sutrikusi kepenų funkcija (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius);
- ūminis apsinuodijimas alkoholiu arba alkoholizmas (žr. 4.5 skyrių).

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### Bendrieji

Xigduo negalima vartoti 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams ar diabetinei ketoacidozei gydyti.

##### Pieno rūgšties acidozė

Pieno rūgšties acidozė, labai reta, bet sunki metabolinė komplikacija, dažniausiai pasireiškia esant ūminiam inkstų funkcijos susilpnėjimui, širdies ir plaučių ligai arba sepsiui. Esant ūminiam inkstų funkcijos susilpnėjimui, metforminas kaupiasi ir didina pieno rūgšties acidozės riziką.

Esant dehidratacijai (sunkiam viduriavimui ar vėmimui, karščiavimui ar sumažėjusiam skysčių vartojimui), reikia laikinai nutraukti Xigduo vartojimą ir rekomenduojama kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą.

Vaistinius preparatus, kurie gali sukelti ūminį inkstų funkcijos sutrikimą (pvz., antihipertenzinius vaistinius preparatus, diuretikus ir NVNU), metforminu gydomiems pacientams reikia skirti atsargiai. Kiti pieno rūgšties acidozės rizikos veiksniai yra piktnaudžiavimas alkoholiu, kepenų nepakankamumas, nepakankamai kontroliuojamas diabetas, ketonemija, ilgalaikis badavimas ir su hipoksija susijusios būklės, taip pat vaistinių preparatų, kurie gali sukelti pieno rūgšties acidozė, vartojimas kartu (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Pacientus ir (arba) globėjus reikia informuoti apie pieno rūgšties acidozės riziką. Pieno rūgšties acidozei būdingas acidozinis dusulys, pilvo skausmas, raumenų mėšlungis, astenija ir hipotermija, po kurių ištinka koma. Įtarus simptomus, pacientas turi nutraukti Xigduo vartojimą ir nedelsdamas kreiptis pagalbos į medikus. Diagnostiniai laboratoriniai duomenys yra sumažėjęs kraujo pH (< 7,35), padidėjusi laktatų koncentracija plazmoje (> 5 mmol/l) ir padidėjęs anijoninis tarpas bei laktatų / piruvatų santykis.

##### Inkstų funkcija

Šio vaistinio preparato komponento (dapagliflozino) veiksmingumas priklauso nuo inkstų funkcijos – jis būna mažesnis esant vidutiniškai sutrikusiai inkstų funkcijai ir turėtų išnykti jai sutrikus sunkiai. Dėl to pacientams, kurių inkstų funkcija vidutiniškai ar sunkiai sutrikusi (GFG < 60 ml/min.), šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Metforminas išskiriamas per inkstus, todėl vidutiniškai arba sunkiai sutrikus inkstų funkcijai padidėja pieno rūgšties acidozės rizika (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkciją reikia tirti:

- prieš pradėdamas gydymą ir paskui reguliariai (žr. 4.2, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius);
- jeigu GFG artėja prie rodančio vidutiniškai sutrikusią inkstų funkciją ir taip pat senyviems pacientams – bent 2-4 kartus per metus;
- prieš kartu skiriant vaistinių preparatų, kurie gali susilpninti inkstų funkciją, ir periodiškai vėliau;
- jeigu GFG pasidaro < 60 ml/min., gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti;
- metformino negalima vartoti pacientams, kurių GFG < 30 ml/min., jo vartojimą reikia laikinai nutraukti, esant būklėms, kurios sutrikdo inkstų funkciją (žr. 4.3 skyrių).

Senyviems pacientams sutrikusi inkstų funkcija pasitaiko dažnai ir nesukelia simptomų. Kai ji gali sutrikti, pvz., pradedant vartoti antihipertenzinių vaistinių preparatų, diuretikų arba NVNU, reikia specialių atsargumo priemonių.

#### Vartojimas esant skysčio tūrio sumažėjimo, hipotenzijos ir (arba) elektrolitų pusiausvyros sutrikimų rizikai

Dėl savo veikimo mechanizmo dapagliflozinas sukelia diurezės padidėjimą, susijusį su nedideliu kraujospūdžio sumažėjimu (žr. 5.1 skyrių), kuris gali būti ryškesnis, kai gliukozės koncentracija kraujyje yra didelė.

Vartojant kilpinių diuretikų (žr. 4.5 skyrių) arba sumažėjus skysčio tūriui (pvz., dėl ūminės virškinimo trakto ligos), šis vaistinis preparatas nerekomenduojamas.

Jeigu dapagliflozino sukeltas kraujospūdžio sumažėjimas gali būti pavojingas (pvz., diagnozuota kardiovaskulinė liga, antihipertenzinių vaistinių preparatų vartojančiam pacientui yra buvusi hipotenzija, pacientas yra senyvas), reikia imtis atsargumo priemonių.

Jeigu šio vaistinio preparato vartojantis pacientas susergeretutine liga, dėl kurios gali sumažėti kraujo tūris, tai rekomenduojama kruopščiai ištirti jį (pvz., atlikti medicininę apžiūrą, matuoti kraujospūdį, daryti laboratorinius tyrimus, įskaitant hematokrito) ir elektrolitų koncentracijas. Sumažėjus skysčio tūriui rekomenduojama laikinai (kol jis bus sureguliuotas) nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą (žr. 4.8 skyrių).

#### Diabetinė ketoacidozė

SGLT2 inhibitorių, įskaitant dapaglifloziną, klinikinių tyrimų metu ir juos pateikus į rinką, užfiksuota retų diabetinės ketoacidozės (DKA) ir net mirties nuo jos atvejų. Kartais ši būklė pasireiškė netipiškai, o gliukozės koncentracija kraujyje buvo padidėjusi tik vidutiniškai (nesiekė 14 mmol/l, t.y. 250 mg/dl). Ar DKA rizika būna didesnė vartojant didesnes dapagliflozino dozes, nežinoma.

Į galimą DKA reikia atsižvelgti pasireiškus nespecifinių simptomų, pvz., pykinimui, vėmimui, anoreksijai, pilvo skausmui, dideliame troškuliui, pasunkėjus kvėpavimui, sutrikus orientacijai, atsiradus neįprastam nuovargiui ar mieguistumui. Tuomet reikia nedelsiant ištirti, ar nėra ketoacidozės (kokia bebūtų gliukozės koncentracija kraujyje).

Įtarus arba nustačius DKA, reikia nedelsiant nutraukti dapagliflozino vartojimą.

Šio vaistinio preparato vartojimą reikia laikinai nutraukti hospitalizavus pacientą didelės apimties operacijai arba jam susirgus sunkia ūmine liga. Šiais abiem atvejais dapaglifloziną galima vėl vartoti tik tada, kai paciento sveikatos būklė stabilizuosis.

Prieš skiriant dapagliflozino, reikia įvertinti anamnezės faktorius, galinčius skatinti ketoacidozę.

DKA rizika gali būti didesnė, kai mažas beta ląstelių funkcijos rezervas (pvz., kai yra 2 tipo diabetas ir mažai C peptido, latentiniu autoimuniniu diabetu sergantiems suaugusiesiems bei sergant ar sirgus pankreatitu), sergant ligomis, dėl kurių ribojamas maisto kiekis arba pasireiškia sunki dehidracija, sumažinus insulino dozę arba padidėjus jo poreikiui dėl ūminės ligos, operacijos arba piktnaudžiavimo alkoholiu. Tokiems pacientams vartojant SGLT2 inhibitorių, būtinos atsargumo priemonės.

Jei buvo pasireiškusi DKA vartojant SGLT2 inhibitorių, vėl jų skirti nerekomenduojama, nebent nustatoma ir pašalinama kita jos priežastis.

Dapagliflozino saugumas ir veiksmingumas 1 diabetu sergantiems pacientams neištirti, todėl jiems šio vaistinio preparato vartoti negalima. Nedaug klinikinių tyrimų duomenų rodo, kad 1 tipo diabetu sergantiems pacientams, vartojantiems SGLT2 inhibitorių, dažnai pasireiškia DKA.

#### Šlapimo takų infekcijos

Bendra iki 24 savaičių duomenų analizė parodė dažnesnes šlapimo takų infekcijas vartojant dapaglifloziną negu vartojant placebo (žr. 4.8 skyrių). Pielonefritas diagnozuotas nedažnai, panašiu dažnumu kaip kontrolinėje grupėje. Gliukozės išskyrimas su šlapimu gali būti susijęs su padidėjusia šlapimo takų infekcijos rizika, todėl gydant pielonefritą ar urosepsį svarstyti tikslingumas laikinai nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą.

#### Senyvi (65 metų ir vyresni) žmonės

Senyvu pacientų inkstų funkcijos sutrikimo tikimybė yra didesnė, jie dažniau vartoja antihipertenzinių vaistinių preparatų (pvz., angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių, angiotenzino-II 1 tipo receptorių blokatorių), kurie gali sukelti inkstų funkcijos sutrikimą. Senyviems pacientams taikomos tokios pačios rekomendacijos dėl inkstų funkcijos kaip ir visiems kitiems (žr. 4.2, 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Su inkstų funkcijos sutrikimu ar nepakankamumu susijusių nepageidaujamų reakcijų dapaglifloziną vartoję 65 metų ir vyresni asmenys patyrė dažniau, negu vartoję placebo. Dažniausia su inkstų funkcija susijusi nepageidaujama reakcija buvo padidėjusi kreatinino koncentracija serume, dauguma atvejų – trumpam (žr. 4.8 skyrių).

Senyviems pacientams gali kilti didesnis skysčio tūrio sumažėjimo pavojus, jie dažniau vartoja diuretikų. Dapaglifloziną vartojusiems 65 metų ir vyresniems asmenims su skysčio tūrio sumažėjimu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė dažniau (žr. 4.8 skyrių).

Vartojimo 75 metų ir vyresniems pacientams patirties yra nedaug. Jų pradėti gydyti šiuo vaistiniu preparatu nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

#### Širdies nepakankamumas

Vartojimo I-II klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu sergantiems pacientams patirties yra nedaug. Dapagliflozino klinikinių tyrimų su III-IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu sergančiais pacientais patirties nėra.

#### Vartojimas kartu su pioglitazonu

Priežastinis ryšys tarp dapagliflozino vartojimo ir pūslės vėžio yra mažai tikėtinas (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius), tačiau atsargumo dėlei kartu su pioglitazonu dapagliflozino vartoti nerekomenduojama. Turimi epidemiologiniai pioglitazono duomenys rodo nežymų pūslės vėžio rizikos padidėjimą diabetu sergantiems pacientams, gydomiems pioglitazonu.

#### Padidėjęs hematokritas

Užfiksuota hematokrito padidėjimo vartojant dapaglifloziną atvejų (žr. 4.8 skyrių), todėl būtina imtis atsargumo priemonių, jeigu jis jau padidėjęs.

#### Kojų amputacijos

Tęsimų ilgalaikių kito SGLT2 inhibitoriaus klinikinių tyrimų metu teko dažniau amputuoti kojas ar jų dalis, ypač pirštus. Ar toks poveikis yra būdingas visai šių vaistinių preparatų grupei, nėra žinoma. Šį vaistinių preparatą vartojančius pacientus (kaip ir visus kitus sergančius diabetu) svarbu konsultuoti dėl įprastinės profilaktinės pėdų priežiūros.

#### Netirti deriniai

Dapagliflozino vartojimas kartu su panašaus į gliukagoną pirmojo peptido (GLP-1, *angl. glucagon-like peptide 1*) analogais netirtas.

#### Laboratoriniai šlapimo tyrimai

Dėl šio vaistinio preparato veikimo mechanizmo gliukozės mėginys jį vartojančių pacientų šlapime būna teigiamas.

#### Jodo turinčių kontrastinių medžiagų skyrimas

Jodo turinčių kontrastinių medžiagų suleidus į kraujagysles, gali pasireikšti kontrastinių medžiagų sukeliama nefropatija, dėl to gali kauptis metforminas ir padidėti pieno rūgšties acidozės rizika. Prieš vizualizacijos procedūrą arba jos metu Xigduo vartojimą reikia nutraukti. Vėl vartoti galima tik praėjus ne mažiau kaip 48

valandoms po procedūros ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją (žr. 4.2 ir 4.5 skyrių).

#### Operacijos

Operacijos metu taikant bendrąją, spinalinę arba epidurinę nejautrą, metformino vartojimą reikia nutraukti. Gydyimą galima atnaujinti praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po operacijos arba po maitinimo per burną atnaujinimo ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją.

#### Pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, anksčiau sureguliuotos klinikinės būklės pokyčiai

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra metformino, todėl jeigu 2 tipo cukriniu diabetu sergančiam pacientui, kurio būklė buvo gerai juo kontroliuojama, atsiranda laboratorinių sutrikimų arba klinikinių negalavimų (ypač jeigu jie neaiškūs), reikia skubiai patikrinti, ar nepasireiškė ketoacidozė arba pieno rūgšties acidozė. Būtina ištirti elektrolitų ir ketonų koncentracijas serume, gliukozės koncentraciją kraujyje, o prireikus taip pat kraujo pH bei laktato, piruvato ir metformino koncentracijas. Nustačius kurios nors formos acidozę, reikia nedelsiant nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą ir imtis kitų tinkamų koregavimo priemonių.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Daugkartines dapagliflozino ir metformino dozes vartojant kartu, sveikų žmonių organizme dapagliflozino ar metformino farmakokinetika reikšmingai nekito.

Xigduo sąveikos tyrimų neatlikta. Žemiau pateikiama informacija apie jo sudėtinės veikliąsias medžiagas.

#### Dapagliflozinas

##### Farmakodinaminė sąveika

##### Diuretikai

Šio vaistinio preparato ir tiazidinių bei kilpinių diuretikų diurezinis poveikis gali sumuotis, todėl gali padidėti dehidratacijos ir hipotenzijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

##### Insulinas ir jo sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai

Insulinas ir jo sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai, pvz., sulfonilkarbamidai, sukelia hipoglikemiją. Dėl to, norint sumažinti jos riziką, gali tekti sumažinti kartu su dapaglifloziniu vartojamo insulino ar jo sekreciją skatinančio vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

##### Farmakokinetinė sąveika

Pagrindinis dapagliflozino metabolizmo būdas – konjugacija su glukuronidu, kurią katalizuoja UDF glukuronoziltransferazė 1A9 (UGT1A9).

*In vitro* atliktų tyrimų metu dapagliflozinas neslopino citochromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ar CYP2D6, CYP3A4 bei neindukavo CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4. Dėl to šis vaistinis preparatas neturėtų įtakoti kartu vartojamų šių fermentų metabolizuojamų vaistinių preparatų metabolinio klirenso.

##### Kitų vaistinių preparatų poveikis dapagliflozinui

Atliktų sąveikos sveikų žmonių organizme tyrimų, kurių dauguma buvo vienos dozės dizaino, duomenimis, pioglitazonas, sitagliptinas, glimepiridas, voglibozė, hidrochlorotiazidas, bumetanidas, valsartanas ir simvastatinas įtakos dapagliflozino farmakokinetikai neturi.

Kartu vartojant rifampiciną, kuris aktyvina įvairius nešiklius ir vaistų metabolizmo fermentus, nustatyta 22 % sumažėjusi dapagliflozino sisteminė ekspozicija (AUC), tačiau nebuvo klinikai reikšmingo poveikio gliukozės kiekiui, išskiriamam su šlapimu per 24 val. Dozės koreguoti nerekomenduojama. Klinikai reikšmingo kitų induktorių (pvz., karbamazepino, fenitoino, fenobarbitalio) poveikio nesitikima.

Kartu vartojant mefenamo rūgštį, kuri slopina UGT1A9, nustatyta 55 % padidėjusi dapagliflozino sisteminė ekspozicija, tačiau nebuvo klinikai reikšmingo poveikio gliukozės kiekiui, išskiriamam su šlapimu per 24 val. Dozės koreguoti nerekomenduojama.

### Dapagliflozino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Sąveikos sveikų žmonių organizme tyrimų, kurių dauguma buvo vienos dozės dizaino, metu dapagliflozinas neįtakėjo pioglitazono, sitagliptino, glimepirido, hidrochlorotiazido, bumetanido, valsartano, digoksino (P-gp substrato) ir varfarino (S-varfarino, CYP2C9 substrato) farmakokinetikos bei nekeitė koaguliaciją slopinančio varfarino poveikio (vertinant pagal tarptautinį normalizuotą santykį). Kartu pavartojus vieną 20 mg dapagliflozino dozę, CYP3A4 substrato simvastatino AUC padidėjo 19 %, o simvastatino rūgšties AUC – 31 %. Šis simvastatino ir simvastatino rūgšties ekspozicijos padidėjimas reikšmingu klinikai nelaikomas.

### Kitos sąveikos

Rūkymo, dietos, augalinių preparatų ir alkoholinių gėrimų poveikis dapagliflozino farmakokinetikai netirtas.

### 1,5-anhidroglucitolio (1,5-AG) mėginio duomenų iškraipymas

1,5-AG mėginys glikemijos reguliacijai tirti nerekomenduojamas, nes jis neduoda patikimų duomenų, kai vartojama SGLT2 inhibitorių. Glikemijos reguliaciją reikia tirti kitais būdais.

### Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

### Metforminas

#### Nerekomenduojami deriniai

Katijoninės medžiagos, eliminuojamos inkstų kanalėlių sekrecijos būdu (pvz., cimetidinas), gali sąveikauti su metforminu, konkuruodamos dėl bendrų nešiklių inkstų kanalėliuose. Tyrimo metu 7 sveikiems savanoriams vartojant po 400 mg cimetidino 2 kartus per parą, metformino sisteminė ekspozicija (AUC) padidėjo 50 %, o  $C_{max}$  – 81 %. Dėl to kartu vartojant katijoninių vaistinių preparatų, eliminuojamų inkstų kanalėlių sekrecijos būdu, reikia atidžiai stebėti glikemiją bei įvertinti būtinybę koreguoti dozę rekomenduojamose ribose ir diabeto gydymą.

### Alkoholis

Intoksikacija alkoholiu yra susijusi su padidėjusia pieno rūgšties acidozės rizika, ypač badavimo, prastos mitybos ar kepenų funkcijos sutrikimo atvejais dėl šio vaistinio preparato veikliosios medžiagos metformino poveikio (žr. 4.4 skyrių). Reikia vengti vartoti alkoholio ir vaistinių preparatų, kurių sudėtyje jo yra.

### Jodo turinčios kontrastinės medžiagos

Jodo kontrastinių medžiagų vartojimas į kraujagysles gali sukelti su kontrastine medžiaga susijusią nefropatiją, dėl kurios gali kauptis metforminas ir padidėti pieno rūgšties acidozės rizika. Prieš vizualizacijos procedūrą arba jos metu metformino vartojimą reikia nutraukti. Vėl vartoti galima tik praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po procedūros ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

### Deriniai, kuriuos vartojant reikia imtis atsargumo priemonių

Gliukokortikoidams (vartojamiems sisteminiais ir lokaliais būdais), beta-2 agonistams ir diuretikams yra būdingas gliukozės kiekį kraujyje didinantis poveikis. Reikia apie tai informuoti pacientą ir dažniau tirti gliukozės koncentraciją kraujyje, ypač pradedant vartoti šių vaistinių preparatų. Esant reikalui, būtina koreguoti gliukozės kiekį kraujyje mažinančio vaistinio preparato dozę vartojant ir baigus vartoti kurį nors iš minėtų vaistinių preparatų.

Kai kurie vaistiniai preparatai gali neigiamai veikti inkstų funkciją ir gali didinti pieno rūgšties acidozės riziką, pvz., NVNU, įskaitant selektyviuosius ciklooksigenazės (COX) II inhibitorius, AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių blokatoriai ir diuretikai, ypač kilpiniai diuretikai. Pradedant vartoti arba vartojant tokius vaistinius preparatus kartu su metforminu, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją.

### Insulinas ir jo sekreciją didinantys vaistiniai preparatai

Insulinas ir jo sekreciją didinantys vaistiniai preparatai, pvz., sulfonilkarbamidai, sukelia hipoglikemiją. Dėl to, kartu vartojant metformino, gali tekti sumažinti insulino ar jo sekreciją didinančio vaistinio preparato dozę, kad būtų mažesnė hipoglikemijos rizika (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).



## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

### Nėštumas

Xigduo ar dapagliflozino vartojimo nėščioms moterims duomenų nėra. Su žiurkėmis atlikti tyrimai parodė toksinį dapagliflozino poveikį inkstų vystymuisi laikotarpiu, atitinkančiu antrą ir trečią žmogaus nėštumo trimestrus (žr. 5.3 skyrių). Dėl to antrą ir trečią nėštumo trimestrus šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama. Nedidelis kiekis duomenų apie metformino vartojusias nėščias moteris nerodo apsigimimų rizikos padidėjimo. Metformino tyrimai kenksmingo poveikio gyvūnų vaikingumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar vystymuisi po atsivedimo neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Jei pacientė planuoja tapti nėščia arba yra nėščia, yra rekomenduojama, kad diabetas būtų negydomas šiuo vaistiniu preparatu, bet insulinu būtų palaikoma kiek įmanoma artimesnė normaliai gliukozės koncentracija kraujyje, kad būtų mažesnė vaisiaus apsigimimų, susijusių su nenormalia gliukozės koncentracija kraujyje, rizika.

### Žindymas

Ar šio vaistinio preparato arba dapagliflozino ir (ar) jo metabolitų išskiriama į moters pieną, nežinoma. Turimi gyvūnų farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų duomenys rodo dapagliflozino ir (ar) jo metabolitų išskyrimą su pienu bei farmakologinio pobūdžio poveikius žindomiems jaunikliams (žr. 5.3 skyrių). Nedaug metformino išskiriama į moters pieną. Rizikos naujagimiams ar kūdikiams galimybės atmesti negalima.

Žindymo laikotarpiu šio vaistinio preparato turi būti nevartojama.

### Vaisingumas

Šio vaistinio preparato ir dapagliflozino poveikis žmonių vaisingumui netirtas. Jokia tirta dapagliflozino dozė žiurkių patinų ir patelių vaisingumo neveikė. Metformino tyrimai toksinio poveikio gyvūnų reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dapagliflozinas ir metforminas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Pacientus, kurie šio vaistinio preparato vartoja kartu su kitais, mažinančiais gliukozės koncentraciją ir sukeliančiais hipoglikemiją, reikia įspėti apie hipoglikemijos pavojų.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

Įrodytas Xigduo biologinis ekvivalentiškumas kartu vartojamiems dapagliflozinui ir metforminui (žr. 5.2 skyrių). Xigduo tablečių klinikinių tyrimų neatlikta.

### Dapagliflozino ir metformino derinys

#### Saugumo duomenų santrauka

5 placebo kontroliuojamų dapagliflozino vartojimo papildomam kombinuotam gydymui kartu metforminu tyrimų analizė parodė saugumą, panašų į nustatytą iš anksto numatytos 12 placebo kontroliuojamų dapagliflozino tyrimų bendros analizės metu (žr. žemiau „Dapagliflozinas“, „Saugumo duomenų santrauka“). Kitokių nepageidaujamų reakcijų dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientams (palyginus su vartojusiais šiuos komponentus atskirai) nenustatyta. Į atskirai atliktą bendrą dapagliflozino vartojimo papildomam kombinuotam gydymui kartu su metforminu analizę įtraukti 623 pacientai papildomam kombinuotam gydymui kartu metforminu vartojo 10 mg dapagliflozino, o 523 buvo gydyti placebo ir dar metforminu.

### Dapagliflozinas

#### Saugumo duomenų santrauka

Atlikta iš anksto numatyta 13 placebo kontroliuojamų tyrimų, kurių metu 2 360 žmonių vartojo 10 mg dapagliflozino ir 2 295 – placebo, duomenų bendra analizė.

Dažniausiai pranešta nepageidaujama reakcija buvo hipoglikemija, kuri priklausė nuo pagrindinio gydymo konkretaus tyrimo metu. Lengvų hipoglikemijos epizodų dažnis įvairių grupių, įskaitant placebo, pacientams buvo panašus, išskyrus papildomo kombinuoto gydymo su sulfonilkarbamiu ir insulinu tyrimus. Vartojant derinius su sulfonilkarbamiu ir insulinu, hipoglikemija pasireiškė dažniau (žr. skyrių „Hipoglikemija“ žemiau).

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėse

Žemiau išvardytos nepageidaujamos reakcijos nustatytos placebo kontroliuojamų dapagliflozino ir metformino derinio klinikinių tyrimų metu, dapagliflozino klinikinių tyrimų metu, metformino klinikinių tyrimų metu ir vaistinius preparatus pateikus į rinką. Nė vienos jų ryšio su doze nenustatyta.

Nepageidaujamos reakcijos žemiau sugrupuotos pagal dažnį ir organų sistemų grupes. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnai  $\geq 1/10$ , dažnai  $\geq 1/100$  ir  $< 1/10$ , nedažnai  $\geq 1/1\ 000$  ir  $< 1/100$ , retai  $\geq 1/10\ 000$  ir  $< 1/1\ 000$ , labai retai  $< 1/10\ 000$ , dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos dapagliflozino ir greito atpalaidavimo metformino klinikinio tyrimo metu bei vaistinių preparatų pateikus į rinką<sup>a</sup>

<b>Organų sistemų grupė</b>	<b>Labai dažnai</b>	<b>Dažnai</b>	<b>Nedažnai</b>	<b>Reti</b>	<b>Labai retai</b>
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>		Vulvovaginitas, balanitas ir susijusios genitalijų infekcijos <sup>*,b,c</sup> Šlapimo takų infekcija <sup>*,b,d</sup>	Grybelių infekcija <sup>**</sup>		
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Hipoglikemija (kartu vartojant sulfonilkarbamidą ar insuliną) <sup>b</sup>		Sumažėjęs kraujo tūris <sup>b,e</sup> Troškulys <sup>**</sup>	Diabetinė ketoacidozė <sup>k</sup>	Pieno rūgšties acidozė Vitamins B <sub>12</sub> stygius <sup>h,§</sup>
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>		Pakitęs skonis <sup>§</sup> Galvos svaigimas			
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Virškinimo sutrikimų simptomai <sup>i,§</sup>		Vidurių užkietėjimas <sup>**</sup> Sausa burna <sup>**</sup>		
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai</i>					Kepenų funkcijos sutrikimai <sup>§§</sup> Hepatitis <sup>§§</sup>
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>					Dilgėlinė <sup>§§</sup> Eritema <sup>§§</sup> Niežulys <sup>§§</sup>
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>		Nugaros skausmas <sup>*</sup>			
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>		Dizurija Poliurija <sup>*,d</sup>	Nokturija <sup>**</sup> Sutrikusi inkstų funkcija <sup>**b</sup>		
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>			Vulvovaginalinis niežulys <sup>**</sup> Genitalijų niežulys <sup>**</sup>		

Organų sistemų grupė	Labai dažnai	Dažnai	Nedažnai	Reti	Labai retai
Tyrimai		Padidėjęs hematokritas <sup>g</sup> Sumažėjęs kreatinino inkstų klirensas <sup>d</sup> Dislipidemija <sup>j</sup>	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje <sup>**b</sup> Padidėjusi šlapalo koncentracija kraujyje <sup>**</sup> Sumažėjęs kūno svoris <sup>**</sup>		

<sup>a</sup> Lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos iki 24 savaičių trukmės (trumpalaikių) tyrimų metu nepriklausomai nuo neatidėliotinos pagalbos glikemijai koreguoti taikymo, išskyrus pažymėtas § (šios nepageidaujamos reakcijos ir jų dažnio kategorijos nurodomos pagal Europos Sąjungoje patvirtintas metformino PCS).

<sup>b</sup> Papildoma informacija pateikiama atitinkamoje skyriaus dalyje žemiau.

<sup>c</sup> Vulvovaginitas, balanitas ir susijusios genitalijų infekcijos apima, pvz., šiuos iš anksto numatytus pasirinktinius terminus: vulvovaginalinė grybelių infekcija, makšties infekcija, balanitas, grybelinė genitalijų infekcija, vulvovaginalinė kandidozė, vulvovaginitas, kandidozinis balanitas, genitalijų kandidozė, genitalijų infekcija, vyrų genitalijų infekcijos, varpos infekcija, vulvitas, bakterinis vaginitas, vulvos pūlinys.

<sup>d</sup> Šlapimo takų infekcija apima šiuos pirmiausiai pasirenkamus terminus, išvardytus pagal užprotokoluotą dažnį: šlapimo takų infekcija, cistitas, *Escherichia* sukelta šlapimo takų infekcija, lytinių ir šlapimo takų infekcija, pielonefritas, trigonitas, uretritas, inkstų infekcija ir prostatitas.

<sup>e</sup> Kraujo tūrio sumažėjimas apima, pvz., šiuos iš anksto numatytus pasirinktinius terminus: dehidratacija, hipovolemija, hipotenzija.

<sup>f</sup> Poliurija apima šiuos pirmiausiai pasirenkamus terminus: polakiurija, poliurija, padidėjęs šlapimo kiekis.

<sup>g</sup> Vidutinis hematokrito pokytis, palyginus su buvusiu iki tyrimo, vartojus 10 mg dapagliflozino buvo 2,30%, vartojus placebo – minus 0,33%. Hematokrito rodiklis > 55% užprotokuluotas 1,3% 10 mg dapagliflozino ir 0,4% placebo vartojusių žmonių.

<sup>h</sup> Ilgalais metformino vartojimas yra susijęs su sumažėjusia vitamino B<sub>12</sub> absorbcija, dėl kurios labai retais atvejais gali pasireikšti klinikai reikšmingas vitamino B<sub>12</sub> stygius (pvz., megaloblastinė anemija).

<sup>i</sup> Virškinimo sutrikimų (pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas ir apetito stoka) dažniausiai pasireiškia pradėdant gydymą. Dauguma atvejų jie praeina savaime.

<sup>j</sup> Vidutiniai pokyčiai procentais, palyginus su pradiniais rodikliais, vartojus 10 mg dapagliflozino ir placebo, buvo: bendrojo cholesterolio – atitinkamai 2,5 % ir 0,0 %, DTL cholesterolio 6,0 % ir 2,7 %, MTL cholesterolio 2,9 % ir -1,0 %, trigliceridų -2,7 % ir -0,7 %.

<sup>k</sup> Žr. 4.4 skyrių.

\* Pasireiškė ≥ 2 % žmonių ir ≥ 1 % (bent 3 žmonėmis) daugiau vartojant 10 mg dapagliflozino, negu vartojant placebo.

\*\* Tyrėjo nuomone, galimai susiję, tikriausiai susiję arba susiję su tiriamuoju vaistiniu preparatu. Pasireiškė ≥ 0,2% žmonių ir ≥ 0,1% (bent 3 žmonėmis) daugiau vartojant 10 mg dapagliflozino, negu vartojant placebo.

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### Dapagliflozino ir metformino derinys

##### Hipoglikemija

Dapagliflozino vartojimo papildomam kombinuotam gydymui kartu su metforminu tyrimų metu lengvos hipoglikemijos epizodų dažnis 10 mg dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientams (6,9 %) buvo panašus kaip placebo ir metformino derinio (5,5 %). Stipriai išreikštos hipoglikemijos epizodų neužfiksuota.

Dapagliflozino vartojimo papildomam kombinuotam gydymui kartu su metforminu ir sulfonilkarbamide tyrimo metu per iki 24 savaičių laikotarpį lengvos hipoglikemijos epizodų pasireiškė 12,8 % pacientų, vartojusių 10 mg dapagliflozino kartu su metforminu ir sulfonilkarbamide, bei 3,7 % vartojusių placebo su metforminu ir sulfonilkarbamide. Stipriai išreikštos hipoglikemijos epizodų neužfiksuota.

#### Dapagliflozinas

##### Hipoglikemija

Hipoglikemijos pasireiškimo dažnis priklausė nuo kitų vaistinių preparatų, vartotų kiekvieno tyrimo metu.

Per 102 dapagliflozino vartojimo papildomam kombinuotam gydymui su metforminu arba papildomam kombinuotam gydymui su sitagliptinu (kartu dar vartojant metformino arba jo nevartojant) savaites lengvų hipoglikemijos epizodų dažnis visų gydymo grupių, įskaitant placebo, pacientams buvo panašus (< 5 %).

Visų tyrimų metu stipriai išreikštos hipoglikemijos reiškiniai buvo nedažnai, jų dažnis dapagliflozino ir placebo grupių pacientams buvo panašus. Tiriant papildomą kombinuotą gydymą su insulinu, hipoglikemija pasireiškė dažniau (žr. 4.5 skyrių).

Tyrimo insulino poveikiui papildyti metu stipriai išreikštos hipoglikemijos epizodų per 24 savaites patyrė 0,5 %, o per 104 savaites – 1 % 10 mg dapagliflozino ir insulino derinio grupės pacientų; placebo ir insulino derinio grupėje tokių pacientų buvo po 0,5 %. Lengvos hipoglikemijos epizodų per 24 savaites patyrė 40,3 %, o per 104 savaites – 53,1 % 10 mg dapagliflozino ir insulino derinio grupės pacientų; placebo ir insulino derinio grupėje tokių pacientų buvo atitinkamai 34,0 % ir 41,6 %.

#### Sumažėjęs skysčio tūris

Su sumažėjusiu skysčio tūriu susijusių reakcijų (dehidratacija, hipovolemija, hipotenzija) pasireiškė 1,1 % 10 mg dapagliflozino ir 0,7 % placebo vartojusių asmenų. Sunkių reakcijų pasireiškė < 0,2 % asmenų, jų dažnis 10 mg dapagliflozino ir placebo vartojusiems pacientams buvo panašus (žr. 4.4 skyrių).

#### Vulvovaginitas, balanitas ir susijusios genitalijų infekcijos

Vulvovaginitas, balanitas ir susijusių genitalijų infekcijų pasireiškė 5,5 % 10 mg dapagliflozino ir 0,6 % placebo vartojusių asmenų. Dauguma šių infekcijų buvo lengvo ar vidutinio sunkumo, jas patyrusiems asmenims būdavo veiksmingas pradinis įprastinio gydymo kursas, dapagliflozino vartojimą dėl jų tekdavo nutraukti retai. Tokių infekcijų dažniau pasireiškėdavo moterims (8,4 % vartojant dapaglifloziną ir 1,2 % vartojant placebo), infekcijos pasikartojimo tikimybė taip pat buvo didesnė anksčiau jomis sirgusiems asmenims.

#### Šlapimo takų infekcijos

Vartojant dapaglifloziną šlapimo takų infekcijų pasireiškė dažniau negu vartojant placebo (jų dažnis buvo atitinkamai 4,7 % ir 3,5 %, žr. 4.4 skyrių). Dauguma šių infekcijų buvo lengvo ar vidutinio sunkumo, jas patyrusiems asmenims būdavo veiksmingas pradinis įprastinio gydymo kursas, dapagliflozino vartojimą dėl jų tekdavo nutraukti retai. Tokių infekcijų dažniau pasireiškėdavo moterims, infekcijos pasikartojimo tikimybė taip pat buvo didesnė anksčiau jomis sirgusiems asmenims.

#### Kreatinino padaugėjimas

Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, susijusias su kreatinino padaugėjimu (pvz., sumažėjęs kreatinino inkstų klirensas, sutrikusi inkstų funkcija, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje ir sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis) pasireiškėdavo grupėmis – tai užprotokoluota 3,2% 10 mg dapagliflozino ir 1,8% placebo vartojusių pacientų. Jų patyrė 1,3% 10 mg dapagliflozino ir 0,8% placebo vartojusių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali arba nesmarkiai sutrikusi (pradinis apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Šios reakcijos buvo dažnesnės (18,5% vartojusių 10 mg dapagliflozino ir 9,3% vartojusių placebo) pacientams, kurių pradinis apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis buvo nuo  $\geq 30$  iki  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Tolesnis su inkstais susijusių nepageidaujamų reiškiniai patyrusių pacientų vertinimas parodė, kad kreatinino kiekio pokytis daugumos jų serume, palyginus su pradiniu, buvo ne didesnis kaip 0,5 mg/dl. Kreatinino padaugėjimas nepertraukiamo gydymo metu dažniausiai būdavo trumpalaikis arba praeidavo jį nutraukus.

#### Parathormonas (PTH)

Pasitaikė nežymaus PTH koncentracijos serume padidėjimo atvejų (padidėjimas būdavo ryškesnis iki tol buvus didelei PTH koncentracijai). Normalią ar lengvai sutrikusią inkstų funkciją turinčių pacientų kaulų mineralų tankio matavimo duomenys kaulinio audinio netekimo per 2 gydymo metus neparodė.

#### Piktybiniai navikai

Klinikinių tyrimų metu bendras procentas pacientų, kuriems diagnozuotas piktybinis ar nepatikslingas navikas, dapagliflozino ir placebo ar lyginamojo vaistinio preparato grupėse buvo panašus (atitinkamai 1,50 % ir 1,50 %), kancerogeniškumo ar mutageniškumo signalų taip pat negauta tiriant gyvūnus (žr. 5.3 skyrių). Įvertinus navikų, atsiradusių skirtingose organų sistemose atvejus, apskaičiuota su dapagliflozinu susijusi vienu navikų (pūslės, prostatos, krūties) santykinė rizika yra didesnė už 1, o kitų (pvz., kraujo ir limfos, kiaušidžių, šlapimo takų) – mažesnė už 1, t.y. nerodo su dapagliflozinu susijusio bendros navikų rizikos padidėjimo. Rizikos padidėjimas ar sumažėjimas nė vienoje organų sistemoje nėra

statistikai reikšmingas. Atsižvelgiant į su navikais susijusių radinių nebuvimą ikiklinikinių tyrimų metu ir trumpą latentinį periodą nuo pirmosios vaistinio preparato ekspozicijos iki naviko diagnozės nustatymo manoma, kad priežastinis ryšys yra neįtikėtinas. Vis dėlto atsargumo dėlei būtina atsižvelgti į krūties, šlapimo pūslės ir prostatos navikų kiekybinį disbalansą, todėl ši problema bus toliau tiriama poregistracinių tyrimų metu.

#### Ypatingos populiacijos

##### Senyvi (65 metų ir vyresni) žmonės

Su inkstų funkcijos sutrikimu ar nepakankamumu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė 7,7 % dapaglifloziną ir 3,8 % placebo vartojusių 65 metų ir vyresnių žmonių (žr. 4.4 skyrių). Dažniausia su inkstų funkcija susijusi nepageidaujama reakcija buvo padidėjusi kreatinino koncentracija serume, dauguma atvejų – trumpam. Su skysčio tūrio sumažėjimu susijusių nepageidaujamų reakcijų (dažniausiai hipotenzija) pasireiškė 1,7 % dapaglifloziną ir 0,8 % placebo vartojusių 65 metų ir vyresnių žmonių (žr. 4.4 skyrių).

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Dapagliflozino šalinimas hemodializės būdu netirtas. Veiksmingiausias būdas laktatui ir metforminui šalinti yra hemodializė.

#### Dapagliflozinas

Vienkartinės iki 500 mg dapagliflozino dozės per burną (pastaroji yra 50 kartų didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui) toksinio poveikio sveikiems žmonėms nesukėlė. Su doze susijusį laikotarpį (pavartojus 500 mg – bent 5 paras) jų šlapime buvo randama gliukozės, pranešimų apie dehidrataciją, hipotenziją ar sutrikusią elektrolitų pusiausvyrą negauta, klinikai reikšmingo poveikio koreguotam QT intervalui nebuvo. Hipoglikemijos pasireiškimo dažnis buvo panašus kaip vartojant placebo. Klinikinių tyrimų metu sveikiems ir 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems asmenims 2 savaites vartojus vienkartines iki 100 mg dozes (pastaroji yra 10 kartų didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui), hipoglikemija pasireiškė šiek tiek dažniau negu vartojant placebo ir neturėjo ryšio su doze. Nepageidaujamų reiškinių, įskaitant dehidrataciją ir hipotenziją, dažniai buvo panašūs kaip vartojant placebo, klinikai reikšmingų su doze susijusių laboratorinių rodiklių (elektrolitų koncentracijos serume ir biologinių inkstų funkcijos rodiklių) pokyčių nebuvo.

Perdozavusiam pacientui reikia taikyti atitinkamą palaikomąjį gydymą atsižvelgiant į jo klinikinę būklę.

#### Metforminas

Didelis metformino perdozavimas ar su juo susiję sutrikimai gali sukelti pieno rūgšties acidozę. Pieno rūgšties acidozė yra skubios medicininės pagalbos reikalaujanti būklė, kurią reikia gydyti ligoninėje.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo cukrinio diabeto, geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistų deriniai, ATC kodas – A10BD15.

#### Veikimo mechanizmas

Xigduo sudėtyje yra 2 hiperglikemiją mažinančios veikliosios medžiagos, kurios veikia skirtingais ir vienas kitą papildančiais mechanizmais, pagerindamos 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų glikemijos kontrolę – tai natrio ir gliukozės vienos krypties antrojo nešiklio (SGLT2) inhibitorius dapagliflozinas ir biguanidų grupės atstovas metformino hidrochloridas.

### Dapagliflozinas

Dapagliflozinas yra labai stipraus ( $K_i = 0,55 \text{ nM}$ ), selektyvaus ir laikino veikimo natrio ir gliukozės vienos krypties antrojo nešiklio (SGLT2) inhibitorius.

SGLT2 yra selektyviai išreikštas inkstuose, o daugiau kaip 70 kitų audinių (kepenyse, griaučių raumenyse, riebaliniame audinyje, krūtyse, pūslėje, smegenyse) jo raiškos nerasta. SGLT2 yra pagrindinis gliukozės reabsorbcijos iš glomerulų filtrato atgal į kraują nešiklis. Sergant 2 tipo cukriniu diabetu, išfiltruota gliukozė reabsorbuojama toliau nepaisant hiperglikemijos. Dapagliflozinas mažina gliukozės reabsorbciją inkstuose ir nulemia jos išskyrimą su šlapimu, todėl mažina gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius ir po valgio. Šis gliukozės išskyrimas (gliukurezinis poveikis) pastebimas po pirmos dozės, tęsiasi visą 24 val. vartojimo intervalą ir išlieka kol taikomas gydymas. Tokiu būdu inkstų pašalinamas gliukozės kiekis priklauso nuo jos koncentracijos kraujyje ir glomerulų filtracijos greičio. Dapagliflozinas netrikdo normalios endogeninės gliukozės gamybos reaguojant į hipoglikemiją, jo poveikis nepriklauso nuo insulino sekrecijos ir insulino veikimo. Dapagliflozino klinikinių tyrimų metu pagerėjimas taip pat nustatytas tiriant beta ląstelių funkcijos homeostazės vertinimo modeliu (beta ląstelių HOMA).

Dapagliflozino sukeltas gliukozės išskyrimas su šlapimu (gliukurezė) yra susijęs su kalorijų netekimu ir kūno svorio sumažėjimu. Dapagliflozino sukeliamas gliukozės ir natrio vienos krypties pernešimo slopinimas taip pat nulemia nežymų diurezės ir trumpalaikį natrio išskyrimo su šlapimu padidėjimą.

Kitų gliukozės nešiklių, svarbių jos pernešimui į periferinius audinius, dapagliflozinas neslopina. Jo poveikis SGLT2 yra daugiau kaip 1400 kartų selektyvesnis už poveikį pagrindiniam gliukozės absorbcijos nešikliui žarnose – SGLT1.

### Metforminas

Metforminas yra antihiperglikeminį poveikį sukeliantis biguanidas, kuris mažina gliukozės koncentraciją plazmoje (tiek bazinę, tiek po valgio). Jis nestimuliuoja insulino sekrecijos ir todėl nesukelia hipoglikemijos.

Metforminas gali veikti trim mechanizmais:

- slopinti gliukozės gamybą kepenyse (gliukoneogenezę ir glikogenolizę);
- šiek tiek didinti jautrumą insulinui, gerinti gliukozės pasisavinimą periferijoje ir jos panaudojimą raumenyse;
- lėtinti gliukozės absorbciją žarnose.

Metforminas, veikdamas glikogeno sintazę, stimuliuoja glikogeno sintezę ląstelėse. Metforminas didina tam tikrų membraninių gliukozės nešiklių (GLUT-1 ir GLUT-4) pernešimo pajėgumą.

### Farmakodinaminis poveikis

#### Dapagliflozinas

Padidėjęs gliukozės kiekis rastas sveikų asmenų ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, vartojusių dapaglifloziną, šlapime. 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems asmenims 12 savaičių kasdien vartojus po 10 mg dapagliflozino, su šlapimu buvo išskiriama maždaug 70 g gliukozės (atitinka 280 kcal) per parą. Įrodytas ilgalaikis gliukozės išskyrimas su 2 tipo cukriniu diabetu sergančių žmonių šlapimu vartojant 10 mg dapagliflozino per parą iki 2 metų.

Gliukozės išskyrimas su šlapimu veikiant dapagliflozinui taip pat didina 2 tipo cukriniu diabetu sergančių asmenų šlapimo tūrį – sukelia osmosinę diurezę. 2 tipo cukriniu diabetu sergančių asmenų, vartojusių 10 mg dapagliflozino, šlapimo tūris po 12 savaičių išliko padidėjęs (apie 375 ml per parą). Šlapimo tūrio padidėjimas buvo susijęs su nežymiu ir trumpalaikiu natrio išskyrimo su šlapimu padidėjimu, kuris natrio koncentracijos serume pokyčių nesukėlė.

Be to, trumpam (3-7 paroms) padidėjo šlapimo rūgšties išskyrimas ir ilgam sumažėjo jos koncentracija serume. Po 24 savaičių šlapimo rūgšties koncentracija serume buvo sumažėjusi nuo 48,3 iki 18,3 mikromolių litre (atitinka nuo 0,87 iki 0,33 mg/dl).

Palyginus 5 mg dapagliflozino 2 kartus per parą ir 10 mg dapagliflozino 1 kartą per parą farmakodinamiką sveikų žmonių organizme nustatyta, kad pusiausvyrinis gliukozės reabsorbcijos inkstuose slopinimas ir per 24 val. su šlapimu išskiriamas gliukozės kiekis taikant abu dozavimo režimus yra toks pat.

### Metforminas

Nepriklausomai nuo poveikio glikemijai, metforminas palankiai veikia lipidų metabolizmą žmogaus organizme. Šis terapinių dozių poveikis nustatytas kontroliuojamų vidutinės ir ilgos trukmės klinikinių tyrimų metu (metforminas mažina bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų koncentracijas).

Klinikinių tyrimų metu metforminą vartojusių pacientų svoris nepakito arba truputį sumažėjo.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tirtas kartu vartojamų dapagliflozino ir metformino poveikis 2 tipo diabetu sergantiems žmonėms, kuriems reikiamos kontrolės neužtikrino vien metforminas arba jo derinys su DPP-4 inhibitoriumi (sitagliptinu), sulfonilkarbamide arba insulinas. Visos dapagliflozino ir metformino derinio dozės, palyginus su metformino ir placebo deriniu, sukėlė klinikai svarbų ir statistikai reikšmingą HbA1c ir gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius sumažėjimą. Klinikai svarbus poveikis glikemijai išliko ir ilgalaikių, iki 104 savaičių trukmės tyrimų tęsinių metu. Sumažėjo visų pogrupių, sudarytų pagal lytį, amžių, rasę, ligos trukmę ir pradinį kūno masės indeksą (KMI), pacientų HbA1c koncentracija. Be to, po 24 savaičių nustatytas klinikai svarbus ir statistikai reikšmingas dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientų, palyginus su kontroline grupe, vidutinio kūno svorio sumažėjimas, palyginus su pradiniu. Kūno svoris išliko sumažėjęs ir ilgalaikių, iki 208 savaičių trukmės tyrimų tęsinių metu. Taip pat nustatyta, kad dapagliflozinas, vartojamas 2 kartus per parą kartu su metforminu, 2 diabetu sergantiems pacientams yra saugus ir veiksmingas. Be to, atlikti du 12 savaičių trukmės placebo kontroliuojami tyrimai, kuriuose dalyvavusiems pacientams buvo tinkamai nekontroliuojamas 2 tipo diabetas ir hipertenzija.

### Glikemijos kontrolė

Atliktas 52 savaičių aktyvios kontrolės ne blogesnio poveikio tyrimas, turėjęs 52 ir 104 savaičių tęsinius. Jo metu lyginta, kaip 10 mg dapagliflozino ir sulfonilkarbamide (glipizido) papildė metformino poveikį žmonėms, kurių glikemijos kontrolė nepakankama (HbA1c > 6,5 % ir ≤ 10 %). Nustatytas panašus vidutinis HbA1c koncentracijos, palyginus su pradine, sumažėjimas per 52 savaites ir tokiu būdu įrodyta, kad dapagliflozinas veikia ne blogiau už glipizidą (2 lentelė). Po 104 savaičių dapagliflozino grupės pacientų koreguota vidutinė HbA1c koncentracija buvo 0,32 %, o glipizido – 0,14 % mažesnė už pradinę. Po 208 savaičių dapagliflozino grupės pacientų koreguota vidutinė HbA1c koncentracija buvo 0,10 % mažesnė už pradinę, o glipizido – 0,20 % už ją didesnė. Per 52, 104 ir 208 savaites bent vieną hipoglikemijos reiškinį patyrė reikšmingai mažiau dapagliflozino grupės pacientų (atitinkamai 3,5 %, 4,3 % ir 5,0%) negu glipizido (atitinkamai 40,8 %, 47 % ir 50,0%). Po 104 ir 208 savaičių tyrime toliau atitinkamai dalyvavo 56,2 % ir 39,7% dapagliflozino bei 50 % ir 34,6% glipizido grupės pacientų.

2 lentelė. Duomenys po 52 savaičių (LOCF<sup>a</sup>) aktyvios kontrolės tyrimo metu lyginus kaip dapagliflozinas ir glipizidas papildė metformino poveikį

<b>Rodiklis</b>	<b>Dapagliflozinas ir metforminas</b>	<b>Glipizidas ir metforminas</b>
<b>N<sup>b</sup></b>	400	401
<b>HbA1c koncentracija (%)</b>		
– pradinė (vidurkis)	7,69	7,74
– pokytis palyginus su pradine <sup>c</sup>	-0,52	-0,52
– skirtumas nuo glipizido ir metformino derinio <sup>c</sup> (95 % PI)	0,00 <sup>d</sup> (-0,11; 0,11)	
<b>Kūno svoris (kg)</b>		
– pradinis (vidurkis)	88,44	87,60
– pokytis palyginus su pradiniu <sup>c</sup>	-3,22	1,44
– skirtumas nuo glipizido ir metformino derinio <sup>c</sup> (95 % PI)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

<sup>a</sup> LOCF – paskutinė atlikta apžiūra.

<sup>b</sup> Atsitiktinai atrinkti ir gydyti asmenys, kuriems atliktas pradinis ir bent vienas vėlesnis veiksmingumo vertinimas.

<sup>c</sup> Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal pradinį dydį.

<sup>d</sup>Ne blogesnis už glipizido ir metformino derinio poveikis.

\* p < 0,0001.

Vartojus dapaglifloziną vien metformino, metformino derinio su sitagliptinu ar sulfonilkarbamidu arba insulino (vieno arba kartu su geriamaisiais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant metforminą) poveikiui papildyti, po 24 savaičių nustatyta statistikai reikšmingai, palyginus su placebo grupe, sumažėjusi HbA1c koncentracija (p < 0,0001, 3, 4 ir 5 lentelės). 16 savaičių vartojus po 5 mg dapagliflozino 2 kartus per parą, nustatyta statistikai reikšmingai, palyginus su placebo grupe, sumažėjusi HbA1c koncentracija (p < 0,0001, 3 lentelė).

Po 24 savaičių nustatytas HbA1c koncentracijos sumažėjimas ilgai išliko papildomo gydymo tyrimų metu. Tiriant dapagliflozino vartojimą metformino poveikiui papildyti, po 102 savaičių HbA1c koncentracija išliko sumažėjusi (koreguotas vidutinis jos pokytis, palyginus su pradine, 10 mg dapagliflozino grupės pacientams buvo minus 0,78 %, placebo – plus 0,02 %). Po 48 savaičių metformino ir sitagliptino derinio grupės pacientų koreguotas vidutinis HbA1c koncentracijos, palyginus su pradine, pokytis papildomai vartojus 10 mg dapagliflozino buvo minus 0,44 %, o vartojus placebo – plus 0,15 %. Po 104 savaičių insulino (vieno arba kartu su geriamaisiais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant metforminą) grupės pacientų koreguota vidutinė HbA1c koncentracija, palyginus su pradine, papildomai vartojus 10 mg dapagliflozino buvo sumažėjusi 0,71 %, o vartojus placebo – 0,06 %. Po 48 ir 104 savaičių 10 mg dapagliflozino vartojusių pacientų insulino dozė, palyginus su pradine, išliko stabili (vidutiniškai 76 TV per parą). Placebo grupės pacientų insulino paros dozė po 48 ir 104 savaičių buvo atitinkamai 10,5 TV ir 18,3 TV didesnė negu iš pradžių – vidutiniškai atitinkamai 84 ir 92 TV per parą. Po 104 savaičių tyrime toliau dalyvavo 72,4 % 10 mg dapagliflozino ir 54,8 % placebo grupės pacientų.

Dapaglifloziną kartu su insulino ir metformino deriniu vartojusių pacientų duomenų atskira analizė parodė panašiai kaip visai tirtai populiacijai sumažėjusią HbA1c koncentraciją. Po 24 savaičių dapaglifloziną kartu su insulino ir metformino deriniu vartojusių pacientų HbA1c koncentracija buvo 0,93 % mažesnė negu iš pradžių.

3 lentelė. Iki 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamų tyrimų duomenys (LOCF<sup>a</sup>) tiriant kaip dapagliflozinas papildo metformino ar metformino ir sitagliptino derinio poveikį

N <sup>c</sup>	Papildomo gydymo derinys					
	Metforminas <sup>1</sup>		Metforminas <sup>1,b</sup>		Metforminas <sup>1</sup> ir sitagliptinas <sup>2</sup>	
	Dapagli-flozinas 10 mg 1 k/d	Placebas 1 k/d	Dapagli-flozinas 5 mg 2 k/d	Placebas 2 k/d	Dapagli-flozinas 10 mg 1 k/d	Placebas 1 k/d
	135	137	99	101	113	113
<b>HbA1c koncentracija (%)</b>						
- pradinė (vidurkis)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
- pokytis palyginus su pradine <sup>d</sup>	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
- skirtumas nuo placebo <sup>d</sup> (95 % PI)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,35* (-0,52; -0,18)		-0,40* (-0,58; -0,23)	
<b>Pacientai, pasiekę HbA1c &lt; 7 % (%)</b>						
- koreguota pagal pradinę	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		



N <sup>c</sup>	Papildomo gydymo derinys					
	Metforminas <sup>1</sup>		Metforminas <sup>1,b</sup>		Metforminas <sup>1</sup> ir sitagliptinas <sup>2</sup>	
	Dapagli-flozinas 10 mg 1 k/d	Placebas 1 k/d	Dapagli-flozinas 5 mg 2 k/d	Placebas 2 k/d	Dapagli-flozinas 10 mg 1 k/d	Placebas 1 k/d
	135	137	99	101	113	113
<b>Kūno svoris (kg)</b>						
- pradinis (vidurkis)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
- pokytis palyginus su pradiniu <sup>d</sup>	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
- skirtumas nuo placebo <sup>d</sup> (95 % PI)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,88*** (-2,52; -1,24)		-1,87* (-2,61; -1,13)	

Santrumpos: 1 k/d – 1 kartą per parą, 2 k/d – 2 kartus per parą.

<sup>1</sup> Metforminas ≥ 1 500 mg per parą.

<sup>2</sup> Sitagliptinas 100 mg per parą.

<sup>a</sup> LOCF – paskutinė atlikta apžiūra (jei prirėkė pagalbos glikemijai koreguoti, tai paskutinė apžiūra iki jos).

<sup>b</sup> Placebu kontroliuojamas 16 savaičių tyrimas.

<sup>c</sup> Visi atsitiktinai atrinkti asmenys, dvigubai akiai pavartoję bent vieną dozę trumpu dvigubai aklu laikotarpiu.

<sup>d</sup> Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal pradinį dydį.

\* p < 0,0001 palyginus su placebo ir geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio vaistinio preparato deriniu.

\*\* p < 0,05 palyginus su placebo ir geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio vaistinio preparato deriniu.

\*\*\* Procentinis kūno svorio pokytis analizuotas kaip svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis (p < 0,0001), absoliutus kūno svorio pokytis (kg) analizuotas naudojant nominalią p reikšmę (p < 0,0001).

4 lentelė. 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamo tyrimo duomenys tiriant kaip dapagliflozinas papildoma metformino ir sulfonilkarbamido derinio poveikį

N <sup>a</sup>	Papildomo gydymo derinys	
	Sulfonilkarbamidas ir metforminas <sup>1</sup>	
	Dapagliflozinas 10 mg	Placebas
<b>HbA1c koncentracija (%)<sup>b</sup></b>		
- pradinė (vidurkis)	8,08	8,24
- pokytis palyginus su pradine <sup>c</sup>	-0,86	-0,17
- skirtumas nuo placebo <sup>c</sup> (95 % PI)	-0,69* (-0,89; -0,49)	
<b>Pacientai, pasiekę HbA1c &lt; 7 % (%)</b>		
- koreguota pagal pradinę	31,8*	11,1
<b>Kūno svoris (kg)</b>		
- pradinis (vidurkis)	88,57	90,07
- pokytis palyginus su pradiniu <sup>c</sup>	-2,65	-0,58
- skirtumas nuo placebo <sup>c</sup> (95 % PI)	-2,07* (-2,79; -1,35)	

<sup>1</sup> Metforminas (greito arba pailginto atpalaidavimo formos)  $\geq 1500$  mg per parą ir didžiausia toleruojama sulfonilkarbamido dozė, ne mažesnė už pusę maksimalios, bent 8 savaites iki įtraukimo į tyrimą.

<sup>a</sup> Atsitiktinai atrinkti ir gydyti asmenys, kuriems atliktas pradinis ir bent vienas vėlesnis veiksmingumo vertinimas.

<sup>b</sup> HbA1c koncentracija tirta atliekant LRM (angl. *Longitudinal repeated measures analysis*) – kartotų matavimų duomenų analizę.

<sup>c</sup> Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal pradinį dydį.

\*  $p < 0,0001$  palyginus su placebo ir geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio vaistinio preparato ar preparatų deriniu.

5 lentelė. Placebu kontroliuojamo dapagliflozino derinio su insulinu (vieno arba kartu su geriamaisiais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant metforminą) tyrimo duomenys po 24 savaičių (LOCF <sup>a</sup>)

<b>Rodiklis</b>	<b>Dapagliflozinas 10 mg + insulinas ± geriamieji gliukozės koncentracija mažinantys vaistai <sup>2</sup></b>	<b>Placebas + insulinas ± geriamieji gliukozės koncentracija mažinantys vaistai <sup>2</sup></b>
<b>N<sup>b</sup></b>	194	193
<b>HbA1c koncentracija (%)</b>		
– pradinė (vidurkis)	8,58	8,46
– pokytis palyginus su pradine <sup>c</sup>	-0,90	-0,30
– skirtumas nuo placebo <sup>c</sup> (95 % PI)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
<b>Kūno svoris (kg)</b>		
– pradinis (vidurkis)	94,63	94,21
– pokytis palyginus su pradiniu <sup>c</sup>	-1,67	0,02
– skirtumas nuo placebo <sup>c</sup> (95 % PI)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
<b>Vidutinė insulino paros dozė (TV)<sup>1</sup></b>		
– pradinė (vidurkis)	77,96	73,96
– pokytis palyginus su pradine <sup>c</sup>	-1,16	5,08
– skirtumas nuo placebo <sup>c</sup> (95 % PI)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
– pacientai, kuriems vidutinė insulino paros dozė buvo sumažinta bent 10 %	19,7**	11,0

<sup>a</sup> LOCF – paskutinė atlikta apžiūra iki pirmo insulino dozės padidrinimo (jei jo reikėjo) arba padidrinimo dieną.

<sup>b</sup> Visi atsitiktinai atrinkti asmenys, dvigubai akiai pavartoję bent vieną dozę trumpu dvigubi aklu laikotarpiu.

<sup>c</sup> Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal pradinį dydį ir geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio vaistinio preparato vartojimą.

\*  $p < 0,0001$  palyginus su placebo ir insulino deriniu (taip pat kartu vartota arba nevirtota geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio vaistinio preparato).

\*\*  $p < 0,05$  palyginus su placebo ir insulino deriniu (taip pat kartu vartota arba nevirtota geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio vaistinio preparato).

<sup>1</sup> Insulino (trumpos, vidutinės veikimo trukmės, bazinio) dozė buvo leidžiama didinti tik pacientams, atitikusiems iš anksto numatytus gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius kriterijus.

<sup>2</sup> Iš pradžių 50 % pacientų vartojo vien insuliną, 50 % – kartu su juo 1-2 geriamuosius gliukozės koncentraciją mažinančius vaistinius preparatus (80 % pastarųjų – tik metforminą, 12 % – metforminą ir sulfonilkarbamidą, likusieji – kitų geriamųjų gliukozės koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų).

#### *Gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius*

Vartojus 10 mg dapagliflozino 1 kartą per parą arba po 5 mg 2 kartus per parą vien metformino arba jo derinio su sitagliptinu ar sulfonilkarbamidu arba insulino poveikiui papildyti, po 16 savaičių (5 mg dapagliflozino 2 kartus per parą vartojusiems pacientams) ar 24 savaičių nustatyta statistikai reikšmingai sumažėjusi gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius palyginus su placebo grupe (jos pokytis buvo

atitinkamai nuo -1,90 iki -1,20 mmol/l, t.y. nuo -34,2 iki -21,7 mg/dl ir nuo -0,58 iki 0,18 mmol/l, t.y. nuo -10,4 iki 3,3 mg/dl). Toks poveikis pastebėtas po pirmos gydymo savaitės ir išliko 104 savaites tęstų tyrimų metu.

#### *Gliukozės koncentracija plazmoje po valgio*

Po 24 savaičių nustatyta, kad 10 mg dapagliflozino, vartoto sitagliptino ir metformino derinio poveikiui papildyti, sukėlė gliukozės koncentracijos 2 val. po valgio sumažėjimą, kuris išliko ir po 48 savaičių.

#### *Kūno svoris*

Vartojus dapagliflozino vien metformino arba jo derinio su sitagliptinu ar sulfonilkarbamidų arba insulino (vieno arba kartu su geriamaisiais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistais, įskaitant metforminą) poveikiui papildyti, po 24 savaičių nustatytas statistikai reikšmingai sumažėjęs kūno svoris ( $p < 0,0001$ , 3, 4 ir 5 lentelės). Šie poveikiai išliko ir ilgesnės trukmės tyrimų metu. Pacientai, kurie metformino ir sitagliptino poveikiui papildyti vartojo dapagliflozino, per 48 savaites neteko 2,07 kg svorio (palyginus su vartojusiais placebo). Po 102 savaičių metformino poveikiui papildyti vartoto dapagliflozino grupės pacientų svoris buvo sumažėjęs 2,14 kg, o vartoto papildyti insulino poveikiui – 2,88 kg (palyginus su vartojusiais placebo).

Aktyviai kontroliuojamo ne prastesnio poveikio gydymui metforminu papildyti tyrimo metu po 52 savaičių nustatytas dapagliflozino sukeltas statistikai reikšmingas kūno svorio sumažėjimas 4,65 kg palyginus su vartojusiais glipizido ( $p < 0,0001$ , 2 lentelė). Dapagliflozino grupės pacientų svoris išliko sumažėjęs ir po 104 bei 208 savaičių (atitinkamai 5,06 kg ir 4,38 kg).

24 savaičių trukmės tyrimo metu atlikti 182 diabetu sergančių asmenų kūno sudėties dvigubos energijos rentgeno spindulių absorbcimetrijos tyrimai parodė, kad dapagliflozino 10 mg ir metformino derinys, palyginus su placebo ir metformino deriniu, sumažino kūno svorį ir kūno riebalų kiekį (ne lieso audinio ar skysčių kiekį). Šio tyrimo MRT dalis parodė dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientų visceralinio riebalinio audinio kiekio sumažėjimą palyginus su placebo ir metformino derinio grupe.

#### *Kraujospūdis*

Iš anksto numatyta 13 placebo kontroliuojamų tyrimų duomenų bendra analizė parodė, kad po 24 savaičių trukusio 10 mg dapagliflozino vartojimo grupės pacientų sistolinis kraujospūdis buvo 3,7 mmHg, o diastolinis – 1,8 mmHg mažesnis už pradinį (placebo grupės pacientų – atitinkamai 0,5 mmHg ir 0,5 mmHg). Panašus kraujospūdžio sumažėjimas buvo stebėtas iki 104 savaitės.

Dviejų 12 savaičių trukmės placebo kontroliuojamų tyrimų metu iš viso 1 062 pacientai, kurie sirgo tinkamai nekontroliuojamu 2 tipo diabetu ir hipertenzija (nepaisant nuolatinių stabilų AKF-I arba ARB dozių vartojimo vieno tyrimo metu bei jų ir dar vieno vaistinio preparato nuo hipertenzijos vartojimo kito tyrimo metu), vartojo 10 mg dapagliflozino arba placebo. Abiejų tyrimų metu po 12 savaičių nustatyta, kad 10 mg dapagliflozino kartu su įprastu diabeto gydymu sukėlė HbA1c koncentracijos sumažėjimą ir sumažino pagal placebo koreguotą sistolinį kraujospūdį vidutiniškai atitinkamai 3,1 ir 4,3 mm Hg.

#### *Kardiovaskulinis saugumas*

Atlikta kardiovaskulinių reiškinų klinikinių tyrimų programos metu metaanalizė. 34,4 % asmenų įtraukimo į tyrimą dieną sirgo arba buvo sirgę kardiovaskulinėmis ligomis, išskyrus hipertenziją, o 67,9 % sirgo hipertenzija. Kardiovaskulinius epizodus vertino nepriklausomas vertinimo komitetas. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo iš šių įvykių: kardiovaskulinė mirtis, insultas, miokardo infarktas arba hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos. Pirmųjų tokių epizodų vartojant dapaglifloziną užfiksuota 1,62 % per paciento metus, o vartojant lyginamųjų vaistinių preparatų – 2,06 %. Rizikos vartojant dapaglifloziną ir lyginamuosius vaistinius preparatus santykis buvo 0,79 (95 % pasikliautinis intervalas – 0,58, 1,07) – šios analizės duomenimis, dapagliflozinas nedidina 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų kardiovaskulinės rizikos. Kardiovaskulinės mirties, miokardo infarkto ir insulto rizikos santykis buvo 0,77 (95 % pasikliautinis intervalas – 0,54, 1,10).

#### *Pacientai, kurių pradinė HbA1c koncentracija buvo $\geq 9$ %*

Iš anksto numatyta asmenų, kurių pradinė HbA1c koncentracija buvo  $\geq 9$  %, duomenų analizė parodė, kad 10 mg dapagliflozino, vartoto metformino poveikiui papildyti, sukėlė statistikai reikšmingą HbA1c

koncentracijos po 24 savaičių sumažėjimą (koreguotas vidutinis jos sumažėjimas, palyginus su pradine vartojus dapagliflozino buvo 1,32 %, o vartojus placebo – 0,53 %).

### Metforminas

Perspektyviniu atsitiktinės atrankos (UKPDS) tyrimu įrodyta intensyvaus gliukozės koncentracijos 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų kraujyje reguliavimo ilgalaikė nauda. Antsvorį turinčių pacientų, gydytų metforminu po to, kai vien dieta buvo neveiksminga, duomenų analizė parodė:

- reikšmingą kiekvienos su diabetu susijusios komplikacijos absoliučios rizikos sumažėjimą metformino grupės pacientams (jie patyrė 29,8 tokio atvejo per 1000 paciento metų) palyginus su vien dieta gydyta grupe (43,3 atvejo per 1000 paciento metų) ( $p = 0,0023$ ) ir su kartu paimtomis sulfonilkarbamido ir insulino monoterapijos grupėmis (40,1 atvejo per 1000 paciento metų) ( $p = 0,0034$ );
- reikšmingą mirties dėl bet kurios su diabetu susijusios priežasties absoliučios rizikos sumažėjimą: metformino grupės pacientams užfiksuota 7,5 tokio atvejo per 1000 paciento metų, vien dietos grupės – 12,7 atvejo per 1000 paciento metų ( $p = 0,017$ );
- reikšmingą mirties dėl bet kurios priežasties absoliučios rizikos sumažėjimą: metformino grupės pacientams užfiksuota 13,5 tokio atvejo per 1000 paciento metų, vien dietos grupės – 20,6 atvejo per 1000 paciento metų ( $p = 0,011$ ), kartu paimtų sulfonilkarbamido ir insulino monoterapijos grupių – 18,9 atvejo per 1000 paciento metų ( $p = 0,021$ );
- reikšmingą miokardo infarkto absoliučios rizikos sumažėjimą: metformino grupės pacientams užfiksuota 11 jo atvejų per 1000 paciento metų, vien dietos grupės – 18 per 1000 paciento metų ( $p = 0,01$ ).

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Xigduo tyrimų su visais 2 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Xigduo sudėtinės tabletės laikomos biologiškai ekvivalentiškoms kartu tokiomis pačiomis dozėmis vartojamoms atskiroms dapagliflozino ir metformino hidrochlorido tabletėms.

Palyginta po 5 mg 2 kartus per parą ir 10 mg 1 kartą per parą vartojamo dapagliflozino farmakokinetika sveikų žmonių organizme. Vartojant po 5 mg dapagliflozino 2 kartus per parą, 24 val. pusiausvyrinė ekspozicija ( $AUC_{ss}$ ) buvo panaši kaip vartojant 10 mg 1 kartą per parą. Kaip ir tikėtasi, vartojant po 5 mg dapagliflozino 2 kartus per parą, jo didžiausia koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) buvo mažesnė, o mažiausia koncentracija plazmoje ( $C_{min}$ ) – didesnė negu vartojant 10 mg 1 kartą per parą.

### Sąveika su maistu

Sveikiems savanoriams pavartojus šio vaistinio preparato po riebaus maisto, susidarė tokia pati dapagliflozino ir metformino ekspozicija kaip jo pavartojus nevalgius. Maistas nulėmė 1-2 val. vėlesnį didžiausių koncentracijų susidarymą, 29 % mažesnės didžiausios dapagliflozino koncentracijos plazmoje ir 17 % mažesnės didžiausios metformino koncentracijos plazmoje susidarymą. Šie pokyčiai nelaikomi reikšmingais klinikai.

### Vaikų populiacija

Farmakokinetika vaikų organizme netirta.

Žemiau pateikiamos atskirų šio vaistinio preparato veikliųjų medžiagų farmakokinetinės savybės.

### Dapagliflozinas

#### Absorbicija

Per burną pavartotas dapagliflozinas absorbuojamas greitai ir gerai. Didžiausia nevalgius pavartoto dapagliflozino koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) paprastai susidaro per 2 val. Geometrinis pusiausvyrinės dapagliflozino  $C_{max}$  vidurkis vartojant 10 mg 1 kartą per parą būna 158 ng/ml,  $AUC_{\tau}$  – 628 ng\*val./ml. Dapagliflozino absoliutus biologinis įsisavinamumas pavartojus 10 mg per burną yra 78 %.

### Pasiskirstymas

Maždaug 91 % dapagliflozino būna prisijungusio prie plazmos baltymų. Sergant įvairiomis ligomis (pvz., sutrikus inkstų ar kepenų funkcijai), prie baltymų prisijungęs jo kiekis nepakinta. Vidutinis pusiausvyrinis dapagliflozino pasiskirstymo tūris yra 118 litrų.

#### Biotransformacija

Dapagliflozinas ekstensyviai metabolizuojamas, daugiausia į neaktyvų metabolitą – dapagliflozino 3-O-gliukuronidą. Dapagliflozino 3-O-gliukuronidas ir kiti metabolitai neturi įtakos gliukozės koncentraciją mažinančiam poveikiui. Dapagliflozino 3-O-gliukuronido susidarymą katalizuoja UGT1A9 (fermentas, kurio yra kepenyse ir inkstuose), o nuo CYP priklausomo metabolizmo žmogaus organizme sąlygojamas klirensas yra nedidelis.

#### Eliminacija

Dapagliflozino vidutinis galutinis pusinio buvimo periodas sveikų asmenų, pavartojusių vieną 10 mg dozę per burną, plazmoje ( $t_{1/2}$ ) yra 12,9 val. Į veną pavartoto dapagliflozino vidutinis bendras sisteminis klirensas yra 207 ml/min. Daugiausia dapagliflozino ir su juo susijusių metabolitų eliminuojama su šlapimu, nepakitęs dapagliflozinas jame sudaro mažiau kaip 2 %. Pavartojus 50 mg  $^{14}\text{C}$  žymėto dapagliflozino, eliminuoto rasta 96 % radioaktyvumo (75 % šlapime ir 21 % išmatose). Maždaug 15 % išmatose randamo kiekio sudaro nepakitęs dapagliflozinas.

#### Tiesinis pobūdis

Dapagliflozino ekspozicija didėja proporcingai jo dozės didinimui diapazone nuo 0,1 iki 500 mg. Kartotiniai jo vartojant iki 24 savaičių, farmakokinetika nepakito.

#### Ypatingos populiacijos

##### Sutrikusi inkstų funkcija

Esant pusiausvyrinei būklei (7 paras vartojus 20 mg dapagliflozino 1 kartą per parą), 2 tipo cukriniu diabetu sirgusiems asmenims, kurių inkstų funkcija lengvai, vidutiniškai ar sunkiai sutrikusi (pagal joheksolio plazmos klirensą), vidutinė sisteminė dapagliflozino ekspozicija buvo atitinkamai 32 %, 60 % ir 87 % didesnė negu sirgusiems 2 tipo cukriniu diabetu ir turėjusiems normalią inkstų funkciją. Gliukozės kiekis paros šlapime esant pusiausvyrinei koncentracijai labai priklausė nuo inkstų funkcijos: 2 tipo cukriniu diabetu sirgusių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali, lengvai, vidutiniškai arba sunkiai sutrikusi, paros šlapime rasta atitinkamai 85 g, 52 g, 18 g ir 11 g gliukozės. Hemodializės įtaka dapagliflozino ekspozicijai nežinoma.

##### Sutrikusi kepenų funkcija

Žmonėms, kurių kepenų funkcija lengvai ar vidutiniškai sutrikusi (Child-Pugh A ir B klasių), dapagliflozino vidutinis  $C_{\max}$  yra iki 12 %, o AUC – iki 36 % didesnis negu atitinkamiems sveikiems kontroliniams. Šie skirtumai reikšmingais klinikai nelaikomi. Žmonėms, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi (Child-Pugh C klasės), dapagliflozino vidutinis  $C_{\max}$  yra 40 %, o AUC 67 % didesnis negu atitinkamiems sveikiems kontroliniams.

##### Senyvi (65 metų ir vyresni) žmonės

Vien dėl iki 70 metų amžiaus ekspozicija reikšmingai klinikai nepadidėja. Vis dėlto galima tikėtis ekspozicijos padidėjimo dėl su amžiumi susijusio inkstų funkcijos silpnėjimo. Duomenų išvadoms dėl vyresnių kaip 70 metų pacientų ekspozicijos nepakanka.

#### Lytis

Apskaičiuotas vidutinis pusiausvyrinis dapagliflozino AUC moterims yra maždaug 22 % didesnis negu vyrams.

#### Rasė

Klinikai reikšmingų sisteminės ekspozicijos skirtumų tarp baltųjų, juodųjų ir azijiečių nenustatyta.

#### Kūno svoris

Nustatyta, kad didėjant kūno svoriui dapagliflozino ekspozicija mažėja, todėl mažo svorio pacientų ekspozicija gali būti šiek tiek didesnė, o didelio – šiek tiek mažesnė. Vis dėlto šie ekspozicijos skirtumai reikšmingais klinikai nelaikomi.

### Vaikų populiacija

Farmakokinetika vaikų organizme netirta.

### Metforminas

#### Absorbcija

Pavartojus metformino per burną, jo didžiausia koncentracija susidaro per 2,5 val. Absolūtus biologinis įsisavinamumas sveikiems žmonėms, išgėrusiems 500 mg arba 850 mg metformino tablete, yra maždaug 50-60 %. Išgėrus metformino, jo 20-30 % randama išmatose neabsorbuoto.

Per burną pavartoto metformino absorbcija yra įsotinama ir nevysiška. Metformino absorbcijos kinetika laikoma netiesine. Vartojant metforminą įprastomis dozėmis ir įprasta tvarka, pusiausvyrinė apykaita plazmoje nusistovi per 24-48 val. ir paprastai būna mažesnė kaip 1 µg/ml. Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu didžiausia metformino koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) neviršijo 4 µg/ml, net jį vartojant didžiausiomis dozėmis.

#### Pasiskirstymas

Jungimasis prie plazmos baltymų yra nereikšmingas. Metformino patenka į eritrocitus. Didžiausia metformino koncentracija kraujyje būna mažesnė negu plazmoje ir susidaro maždaug tuo pačiu metu. Eritrocitai tikriausiai yra antrinis pasiskirstymo skyrius. Vidutinio pasiskirstymo tūrio diapazonas – 63-276 litrai.

#### Biotransformacija

Metforminas nepakitęs išskiriamas su šlapimu. Metabolitų žmogaus organizme nerasta.

#### Eliminacija

Metformino inkstinis klirensas viršija 400 ml/min. (tai rodo eliminaciją glomerulų filtracijos ir kanalėlių sekrecijos būdais). Pavartojus vieną dozę per burną, tariamasis galutinis pusinės eliminacijos periodas būna maždaug 6,5 val.

#### Ypatingos populiacijos

##### Sutrikusi inkstų funkcija

Susilpnėjus inkstų funkcijai (vertinant pagal kreatinino klirensą), metformino pusinio buvimo periodas plazmoje ir kraujyje pailgėja, o inkstų klirensas sumažėja proporcingai kreatinino klirenso sumažėjimui, todėl koncentracija plazmoje būna didesnė.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

### Kartu vartomi dapagliflozinas ir metforminas

Įprastų kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žemiau pateikiami atskirų Xigduo veikliųjų medžiagų ikiklinikinio saugumo duomenys.

### Dapagliflozinas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniško poveikio vaisingumui ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. 2 metų trukmės kancerogeniško tyrimų metu jokia dapagliflozino dozė navikų pelėms ir žiurkėms nesukėlė.

### Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Tiesioginis dapagliflozino davimas nujunkomiems žiurkių jaunikliams, netiesioginė jo ekspozicija vaikingumo laikotarpio pabaigoje (pagal inkstų vystymąsi antrąjį ir trečiąjį žmogaus nėštumo trimestrus atitinkančiu laiku) ir žindymo laikotarpiu palikuonims sukėlė inkstų geldelių ir kanalėlių išsiplėtimo padažnėjimą ir (arba) pasunkėjimą (kiekvieną iš šių atvejų).

Toksinio poveikio jaunikliams tyrimo metu dapagliflozino duodant tiesiogiai žiurkių jaunikliams nuo 21-os iki 90-os jų gyvenimo dienos, visų dozių grupių gyvūnams rasta išsiplėtusių inkstų geldelių ir kanalėlių (mažiausios tirtos dozės sukelta ekspozicija jaunikliams 15 ar daugiau kartų viršijo susidarantią žmogui

vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę). Šie radiniai visų dozių grupių gyvūnams buvo susiję su nuo dozės priklausomu inkstų svorio padidėjimu ir makroskopiniu inkstų padidėjimu. Maždaug 1 mėn. vaistinio preparato nedavus, žiurkių jauniklių inkstų geldelių ir inkstų kanalėlių išsiplėtimas pilnutinai nepraėjo.

Atskirai tiriant poveikį prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi, vaikingoms žiurkių patelėms duota dapagliflozino nuo 6-os vaikimumo dienos iki 21-os dienos po atsivedimo – tokiu būdu buvo palikuonims *in utero* ir žindymo laikotarpiu sukelta netiesioginė jo ekspozicija (kartu atliktas satelitinis dapagliflozino ekspozicijos piene ir palikuonims tyrimas). Dapagliflozino gavusių patelių suaugusiems palikuonims inkstų geldelių išsiplėtimas rastas dažniau ir (ar) sunkesnio laipsnio, tačiau tik didžiausios tirtos dozės grupėje (kai dapagliflozino ekspozicija patelėms 1 415 kartų, o jų palikuonims – 137 kartus viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę). Kitoks toksinis poveikis vystymuisi pasireiškė tik su doze susijusiu palikuonių kūno svorio sumažėjimu, pasireiškusiu tik nuo  $\geq 15$  mg/kg paros dozių (palikuonių ekspozicija tuomet  $\geq 29$  kartų viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę). Toksinis poveikis vaikingai ar atsivedusiai patelei nustatytas tik tiriant didžiausią dozę. Jis pasireiškė tik trumpalaikiu kūno svorio ir maisto suvartojimo sumažėjimu. Tiriant toksinį poveikį vystymuisi nustatyta, kad jam nekenkia tokia mažiausia dozė (NOAEL, *angl. no observed adverse effect level*), kurios sukelta sisteminė ekspozicija vaikingai ar atsivedusiai patelei maždaug 19 kartų viršija susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę.

Papildomų poveikio žiurkių ir triušių embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimų metu dapagliflozino buvo duodama intervalais, atitinkančiais pagrindinius kiekvienos rūšies organogenezės laikotarpius. Jokios tirtos dozės toksinio poveikio vaikingoms triušių patelėms ar jų atsivestų jauniklių vystymuisi nenustatyta (didžiausios tirtos dozės sukelta sisteminė ekspozicija maždaug 1 191 kartų viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę). Žiurkių ekspozicijai iki 1 441 karto viršijus susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę, embrionų žuvimo ar teratogeninio poveikio dapagliflozinas nesukėlė.

#### Metforminas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo bei toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi metformino ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Hidroksipropilceliuliozė (E463)  
Mikrokristalinė celiuliozė (E460i)  
Magnio stearatas (E470b)  
Karboksimetilkrakmolo A natrio druska

#### Plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)  
Makrogolis 3350 (E1520iii)  
Talkas (E553b)  
Titano dioksidas (E171)  
Geltonas geležies oksidas (E172)  
Raudonas geležies oksidas (E172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

PVC/PCTFE/aliuminio lizdinės plokštelės.

Pakuotės po 14, 28, 56 arba 60 plėvele dengtų tablečių neperforuotose lizdinėse plokštelėse.

Pakuotės po 60x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Dauginės pakuotės po 196 (2 pakuotės po 98) plėvele dengtas tabletes neperforuotose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

#### Xigduo 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/900/001 – Xigduo 5 mg/850 mg 14 tablečių

EU/1/13/900/002 – Xigduo 5 mg/850 mg 28 tabletės

EU/1/13/900/003 – Xigduo 5 mg/850 mg 56 tabletės

EU/1/13/900/004 – Xigduo 5 mg/850 mg 60 tablečių

EU/1/13/900/005 – Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 tablečių (dalomoji pakuotė)

EU/1/13/900/006 – Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) tabletės (dauginė pakuotė)

#### Xigduo 5 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/900/007 – Xigduo 5 mg/1000 mg 14 tablečių

EU/1/13/900/008 – Xigduo 5 mg/1000 mg 28 tabletės

EU/1/13/900/009 – Xigduo 5 mg/1000 mg 56 tabletės

EU/1/13/900/010 – Xigduo 5 mg/1000 mg 60 tablečių

EU/1/13/900/011 – Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 tablečių (dalomoji pakuotė)

EU/1/13/900/012 – Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) tabletės (dauginė pakuotė)

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

2014 m. sausio 16 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS(-AI), ATSAKINGAS(-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Vokietija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė, įskaitant vėlesnius papildymus), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį, arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xigduo 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
dapagliflozinum/metformini hydrochloridum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg dapagliflozino (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu) ir 850 mg metformino hidrochlorido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 plėvele dengtų tablečių  
28 plėvele dengtos tabletės  
56 plėvele dengtos tabletės  
60 plėvele dengtų tablečių  
60xl plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xigduo 5 mg/850 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ DĖŽUTĖ – DAUGINĖS PAKUOTĖS DALIS (SU MĒLYNUOJU LANGELIU)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xigduo 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
dapagliflozinum/metformini hydrochloridum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg dapagliflozino (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu) ir 850 mg metformino hidrochlorido.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Dauginė pakuotė: 196 (2 pakuotės po 98) plėvele dengtos tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/900/006

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xigduo 5 mg/850 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****VIDINĖ DĖŽUTĖ – DAUGINĖS PAKUOTĖS DALIS (BE MĒLYNOJO LANGELIO)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xigduo 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
dapagliflozinum/metformini hydrochloridum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg dapagliflozino (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu) ir 850 mg metformino hidrochlorido.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

98 plėvele dengtos tabletės. Dauginės pakuotės dalis – atskirai neparduodama.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/900/006

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xigduo 5 mg/850 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ (SU MĒLYNUOJU LANGELIU)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xigduo 5 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės  
dapagliflozinum/metformini hydrochloridum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg dapagliflozino (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu) ir 1000 mg metformino hidrochlorido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 plėvele dengtų tablečių  
28 plėvele dengtos tabletės  
56 plėvele dengtos tabletės  
60 plėvele dengtų tablečių  
60xl plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xigduo 5 mg/1000 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ DĖŽUTĖ – DAUGINĖS PAKUOTĖS DALIS (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xigduo 5 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės  
dapagliflozinum/metformini hydrochloridum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg dapagliflozino (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu) ir 1000 mg metformino hidrochlorido.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Dauginė pakuotė: 196 (2 pakuotės po 98) plėvele dengtos tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/900/012

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xigduo 5 mg/1000 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****VIDINĖ DĖŽUTĖ – DAUGINĖS PAKUOTĖS DALIS (BE MĒLYNOJO LANGELIO)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xigduo 5 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės  
dapagliflozinum/metformini hydrochloridum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg dapagliflozino (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu) ir 1000 mg metformino hidrochlorido.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

98 plėvele dengtos tabletės. Dauginės pakuotės dalis – atskirai neparduodama.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/900/012

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xigduo 5 mg/1000 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ  
LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PERFORUOTOS)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xigduo 5 mg/850 mg tabletės  
dapagliflozinum/metformini HCl

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

AstraZeneca AB

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ  
LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (NEPERFORUOTOS)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xigduo 5 mg/850 mg tabletės  
dapagliflozinum/metformini HCl

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

AstraZeneca AB

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

10 tablečių lizdinė plokštelė: {saulės / mėnulio simbolis}

14 tablečių lizdinė plokštelė: P. A. T. K. Pn. Š. S.

{Saulės / mėnulio simbolis}

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ  
LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PERFORUOTOS)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xigduo 5 mg/1000 mg tabletės  
dapagliflozinum/metformini HCl

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

AstraZeneca AB

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ  
LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (NEPERFORUOTOS)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xigduo 5 mg/1000 mg tabletės  
dapagliflozinum/metformini HCl

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

AstraZeneca AB

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

10 tablečių lizdinė plokštelė: {saulės / mėnulio simbolis}

14 tablečių lizdinė plokštelė: P. A. T. K. Pn. Š. S.

{Saulės / mėnulio simbolis}

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

**Xigduo 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės**  
**Xigduo 5 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės**  
dapagliflozinas/metformino hidrochloridas  
(dapagliflozinum/metformini hydrochloridum)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

### **Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Xigduo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xigduo
3. Kaip vartoti Xigduo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xigduo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Xigduo ir kam jis vartojamas**

Šio vaisto sudėtyje yra 2 skirtingos veikliosios medžiagos – dapagliflozinas ir metformino hidrochloridas. Jos abi priklauso geriamųjų vaistų nuo cukrinio diabeto grupei.

Šio vaisto vartojama tam tikrai suaugusių (18 metų ir vyresnių) pacientų diabeto rūšiai, kuri vadinama 2 tipo diabetu ir paprastai pasireiškia vyresniame amžiuje, gydyti. Sergant 2 tipo diabetu, kasa negamina pakankamai insulino arba organizmas nesugeba jo tinkamai panaudoti, todėl padidėja cukraus (gliukozės) kiekis kraujyje. Veikiant dapagliflozinui, cukraus perteklius pašalinamas iš organizmo su šlapimu, todėl jo kiekis kraujyje sumažėja. Svarbiausias metformino poveikis yra gliukozės gamybos kepenyse slopinimas.

- Šie vaistai vartojami per burną diabetui gydyti.
- Šis vaistas vartojamas derinyje su dieta ir fiziniu krūviu.
- Šiuo vaistu (kartu su dieta ir fiziniu krūviu) gydomas diabetas, jeigu cukraus kiekio kraujyje nepavyksta sureguliuoti kitais vaistais nuo diabeto.
- Jūsų gydytojas gali nurodyti vartoti šio vaisto vieno arba kartu su kitais vaistais nuo diabeto, t.y. geriamaisiais ir (arba) injekciniu insuliniu.
- Jeigu jau vartojate atskirų dapagliflozino ir metformino tablečių, Jūsų gydytojas gali patarti vartoti šio vaisto vietoje jų. Pradėję vartoti šio vaisto, daugiau dapagliflozino ir metformino tablečių nebegerkite, kad neperdozuotumėte.

Vartojant šį vaistą, svarbu toliau laikytis gydytojo, vaistininko arba slaugytojos nurodymų dėl dietos ir fizinio krūvio.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Xigduo**

### **Xigduo vartoti negalima:**

- jeigu yra alergija dapagliflozinui, metforminui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jus kada nors buvo ištikusi diabetinė koma;
- jeigu sergate nekontroliuojamu diabetu ir yra, pvz., sunki hiperglikemija (didelis gliukozės kiekis kraujyje), pasireiškia pykinimas, vėmimas, viduriavimas, greitas svorio kritimas, pieno rūgšties acidozė (žr. „Pieno rūgšties acidozės rizika“ toliau) arba ketoacidozė. Ketoacidozė yra būklė, kai kraujyje kaupiasi medžiagos, vadinamos „ketoniniais kūnais“, ji gali sukelti diabetinę prekomą. Simptomai gali būti pilvo skausmas, greitas ir gilus kvėpavimas, mieguistumas arba neįprastas vaisių kvapas iš burnos.
- jeigu yra labai susilpnėjusi inkstų funkcija;
- jeigu sergate sunkia infekcine liga;
- jeigu Jūsų organizmas yra netekęs daug vandens (ši būklė vadinama dehidracija), pvz., dėl ilgalaikio ar stipraus viduriavimo arba besikartojančio vėmimo;
- jeigu neseniai Jus ištiko širdies priepuolis arba sergate širdies nepakankamumu arba labai sutrikusi kraujotaka ar pasunkėjęs kvėpavimas;
- jeigu nesveikos Jūsų kepenys;
- jeigu vartojate daug alkoholinių gėrimų (kasdien ar kartkartėmis) (žr. skyrių „Xigduo ir alkoholis“).

Nevartokite šio vaisto, jeigu jums tinka kuris nors iš minėtų atvejų.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### **Pieno rūgšties acidozės rizika**

Xigduo gali sukelti labai retą, bet labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze, ypač jei Jūsų inkstai neveikia tinkamai. Pieno rūgšties acidozės pasireiškimo rizika padidėja ir esant nekontroliuojamam diabetui, sunkioms infekcijoms, ilgalaikiam badavimui arba piktnaudžiavimui alkoholiu, dehidracijai (žr. kitą informaciją toliau), kepenų funkcijos sutrikimams ir bet kurioms sveikatos būklėms, kai sumažėja organizmo dalies aprūpinimas deguonimi (pvz., ūminei sunkiai širdies ligai).

Jeigu Jums tinka bent vienas iš pirmiau nurodytų punktų, kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

**Trumpam nustokite vartoti Xigduo, jeigu Jums yra būklė, kuri gali būti susijusi su dehidracija** (reikšmingu organizmo skysčių netekimu), pvz., sunkus vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, karščio poveikis arba mažesnis nei įprastai skysčių suvartojimas. Kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

**Nustokite vartoti Xigduo ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę, jeigu Jums pasireiškė pieno rūgšties acidozės simptomų**, nes ši būklė gali sukelti komą.

Pieno rūgšties acidozės simptomai gali būti:

- vėmimas
- pilvo skausmas
- raumenų mėšlungis
- bendras prastos savijautos pojūtis su dideliu nuovargiu
- pasunkėjęs kvėpavimas
- sumažėjusi kūno temperatūra ir retas širdies plakimas

Pieno rūgšties acidozės yra rimtas sutrikimas, kuris turi būti gydomas ligoninėje.

Prieš pradėdami vartoti šio vaisto ir jį vartodami, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai:

- jeigu sergate 1 tipo diabetu (juo dažniausiai susergama jauname amžiuje, o sergant organizmas visai negamina insulino);
- jeigu pradėtą greitai mažėti Jūsų svoris, pasireikštų pykinimas ar vėmimas, pilvo skausmas, didelis troškulys, dažnas ir gilus kvėpavimas, sutrikų orientacija, atsirastų neįprastas mieguistumas ar silpnumas, saldus kvapas iš burnos, saldus ar metalo skonis, pakistų šlapimo ar prakaito kvapas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę. Šie simptomai gali rodyti diabetinę ketoacidozę – būklę, kuri gali pasireikšti sergant cukriniu diabetu, kai padidėja ketoninių kūnų kiekis

kraujyje ir šlapime (tai nustatoma tiriant kraują). Diabetinės ketoacidozės rizika gali padidėti ilgai badaujant, piktnaudžiaujant alkoholiniais gėrimais, netekus daug skysčių, greitai sumažinus insulino dozę arba padidėjus jo poreikiui dėl didelės apimties operacijos arba sunkios ligos;

- jeigu nesveiki Jūsų inkstai (tuomet Jūsų gydytojas tirs jų funkciją);
- jeigu gliukozės kiekis Jūsų kraujyje yra labai didelis (dėl jo gali pasireikšti dehidratacija – per didelio skysčio kiekio netekimas). Galimi dehidratacijos požymiai išvardyti 4 skyriaus pradžioje. Jeigu jaučiate bent vieną iš ten išvardytų sutrikimų, apie tai pasakykite gydytojui, prieš pradėdami vartoti šio vaisto;
- jeigu Jūs vartojate kraujospūdį mažinančių (antihipertenzinių) vaistų arba Jūsų kraujospūdis yra ar buvo sumažėjęs (ši būklė vadinama hipotenzija). Daugiau informacijos apie tai pateikiama žemiau, skyriuje „Kiti vaistai ir Xigduo“;
- jeigu sergate arba anksčiau sirgote sunkia širdies liga arba insultu;
- jeigu Jums dažnai kartojasi šlapimo takų infekcijos (šis vaistas gali sukelti šlapimo takų infekciją, todėl gydytojas gali nuspręsti dažniau tirti Jūsų būklę. Jeigu pasireikštų sunki infekcija, Jūsų gydytojas gali svarstyti būtinybę laikinai pakeisti gydymą);
- jeigu Jūs esate 75 metų ar vyresnio amžiaus (dėl didesnio kai kurių šalutinių poveikių pavojaus pradėti vartoti šio vaisto negalima);
- jeigu vartojate kito vaisto nuo diabeto – pioglitazono (tokiu atveju pradėti vartoti Xigduo Jums negalima);
- jeigu padidėjęs raudonųjų kūnelių kiekis Jūsų kraujyje (nustatomas tyrimais);

Jeigu Jums reikia atlikti didelę operaciją, turite nustoti vartoti Xigduo procedūros metu ir kuri laiką po procedūros. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti Xigduo.

Jums (kaip ir visiems diabetu sergantiems pacientams) svarbu reguliariai tikrinti pėdas ir laikytis visų kitų sveikatos priežiūros specialistų patarimų dėl jų priežiūros.

Jeigu turite kurią nors iš aukščiau išvardytų problemų arba dėl to abejojate, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti šio vaisto.

### **Inkstų funkcija**

Jeigu esate senyvo amžiaus ir (arba) Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, gydymo Xigduo metu gydytojas tikrins Jūsų inkstų funkciją mažiausiai kartą per metus arba dažniau.

### **Gliukozė šlapime**

Dėl šio vaisto poveikio cukraus (gliukozės) šlapime mėginys bus teigiamas.

### **Vaikams ir paaugliams**

Vaikams ir paaugliams iki 18 metų šio vaisto vartoti nerekomenduojama, kadangi jo poveikis šiems pacientams netirtas.

### **Kiti vaistai ir Xigduo**

Jeigu Jums reikia į kraują suleisti kontrastinės medžiagos, kurios sudėtyje yra jodo, pvz., atliekant rentgeno arba skenavimo tyrimą, prieš leidžiant arba leidimo metu turite nustoti vartoti Xigduo. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti Xigduo.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Jums gali reikėti dažniau tirti gliukozės kiekį kraujyje ir inkstų funkciją arba gydytojui gali reikėti koreguoti Xigduo dozavimą. Ypač svarbu paminėti:

- jeigu Jūs vartojate vaistus, kurie skatina šlapimo gamybą (diuretikų). Tokiu atveju gydytojas gali patarti nutraukti šio vaisto vartojimą. Galimi per didelio skysčio kiekio netekimo požymiai išvardyti 4 skyriaus („Galimas šalutinis poveikis“) pradžioje;
- jeigu Jūs vartojate kitų cukraus kiekį kraujyje mažinančių vaistų (pvz., insulino arba sulfonilkarbamidų grupės). Gydytojas gali patarti sumažinti šių vaistų dozes, kad per daug nesumažėtų cukraus kiekis Jūsų kraujyje (t.y. kad išvengtumėte hipoglikemijos);
- jeigu Jūs vartojate cimetidino (vaisto skrandžio sutrikimams gydyti);



- jeigu Jūs vartojate bronchus plečiančių vaistų (beta 2 agonistų), kurie skirti bronchų astmai gydyti;
- jeigu Jūs vartojate kortikosteroidų, kurie skirti uždegimui gydyti sergant, pvz., astma arba artritu (sąnarių uždegimu);
- jeigu Jūs vartojate vaistus, vartojamus skausmui ir uždegimui gydyti (NVNU ir COX-2 inhibitoriai, pvz., ibuprofenas ir celecoksibas);
- jeigu Jūs vartojate tam tikrus vaistus padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti (AKF inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai).

### **Xigduo ir alkoholis**

Vartodami Xigduo, venkite piktnaudžiauti alkoholiu, nes tai gali padidinti pieno rūgšties acidozės riziką (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Pastojus reikia nutraukti šio vaisto vartojimą, kadangi antrą ir trečią nėštumo trimestrus (paskutinius 6 mėn.) jis nerekomenduojamas. Kaip geriausia reguliuoti cukraus kiekį kraujyje nėštumo laikotarpiu, klauskite gydytojo.

Jeigu žindote arba norite žindyti kūdikį, tai, prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju. Žindymo laikotarpiu šio vaisto vartoti negalima. Ar šio vaisto patenka į moters pieną, nežinoma.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Šis vaistas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Jo vartojant kartu su kitais cukraus kiekį kraujyje mažinančiais vaistais (pvz., insulinu arba sulfonilkarbamidų grupės), šis kiekis gali sumažėti per daug, t.y. pasireikšti hipoglikemija, kurios galimi simptomai yra silpnumas, galvos svaigimas, padidėjęs prakaitavimas, dažni širdies susitraukimai, regos sutrikimai ir pablogėjęs dėmesys. Dėl hipoglikemijos gali sutrikti Jūsų gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus, todėl jeigu pajustumėte tokių simptomų, tai nevairuokite ir nedirbkite su įrankiais ar mechanizmais.

## **3. Kaip vartoti Xigduo**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Kiek šio vaisto vartoti?**

- Šio vaisto dozė priklauso nuo Jūsų būklės bei šiuo metu Jūsų vartojamų vaistų – metformino ir (arba) atskirų dapagliflozino ir metformino tablečių – dozių. Kokio šio vaisto stiprumo vartoti, Jums tiksliai pasakys gydytojas.
- Rekomenduojama dozė yra po vieną tabletę 2 kartus per parą.

### **Šio vaisto vartojimas**

- Tabletę nurykite nepažeistą, užgerdami puse stiklinės vandens.
- Šias tabletes gerkite valgio metu, kad būtų mažesnė skrandžio sutrikimų tikimybė.
- Tabletes gerkite 2 kartus per parą – vieną ryte (pusryčių metu) ir vieną – vakare (vakarienes metu).

Jūsų gydytojas gali nurodyti vartoti šio vaisto kartu su vienu ar keliais kitais, skirtais cukraus kiekiui kraujyje mažinti (tai gali būti per burną vartojamas vaistas (vaistai) arba švirkščiamas insulinas). Neužmirškite, kad ir kitą vaistą (vaistus) būtina vartoti kaip nurodė gydytojas, kad poveikis Jūsų sveikatai būtų geriausias.

### **Dieta ir fizinis krūvis**

Diabetui kontroliuoti yra būtini dieta ir fizinis krūvis, net ir vartojant šį vaistą. Dėl to svarbu toliau laikytis gydytojo, vaistininko ar slaugytojos patarimų dėl dietos ir fizinio krūvio. Ypač pažymėtina, kad jei laikėtės dietos diabetu sergančių pacientų svoriui mažinti, tai vartojant šio vaisto jos reikia laikytis ir toliau.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Xigduo dozę?**

Išgėrus per daug Xigduo tablečių, gali pasireikšti pieno rūgšties acidozė. Pieno rūgšties acidozės simptomai yra didelis pykinimas ar vėmimas, vėmimas, pilvo skausmas, raumenų mėšlungis, didelis nuovargis ar pasunkėjęs kvėpavimas. Jeigu pasireikštų tokių simptomų, Jums gali prireikti skubaus gydymo ligoninėje, kadangi dėl pieno rūgšties acidozės gali ištikti koma (sąmonės netekimas). Nedelsdami nutraukite šio vaisto vartojimą ir tuoj pat kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę (žr. 2 skyrių). Pasiimkite šio vaisto pakuotę.

#### **Pamiršus pavartoti Xigduo**

Negalima vartoti dvigubos šio vaisto dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

#### **Nustojus vartoti šio vaisto**

Nenutraukite šio vaisto vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju. Nevartojant šio vaisto, gali padidėti cukraus kiekis Jūsų kraujyje.

Jeigu kiltų kitų klausimų dėl šio vaisto vartojimo, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojos.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Nutraukite Xigduo vartojimą ir kiek įmanoma greičiau kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėtumėte kurį nors iš šių sunkių poveikių:**

**Pieno rūgšties acidozė**, pasireiškiančią labai retai (iki 1 iš 10 000 vartotojų)

Xigduo gali sukelti labai retą, tačiau labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“). Tokiu atveju turite **nustoti vartoti Xigduo ir nedelsdami kreiptis į gydytoją arba artimiausią ligoninę**, nes pieno rūgšties acidozės gali sukelti komą.

- **Per didelį skysčio netekimą iš Jūsų organizmo– dehidrataciją** (ji gali pasireikšti nedažnai, t.y. ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100).

Dehidratacijos požymiai yra šie:

- labai sausa ar lipni burna, didelis troškulys;
- didelis mieguistumas ar nuovargis;
- mažas šlapimo kiekis arba nesišlapinimas;
- dažni širdies susitraukimai.

- **Šlapimo takų infekciją** (ji gali pasireikšti dažnai, t.y. ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10).

Sunkios šlapimo takų infekcijos požymiai yra šie:

- karščiavimas ir (arba) šaltkrėtis;
- deginimo pojūtis šlapinantis;
- nugaros ar šono skausmas.

Nedažnais atvejais šlapime gali atsirasti kraujo. Jei jo pastebėtumėte, nedelsdami pasakykite gydytojui.

**Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę, jeigu pasireikštų kuris nors iš šių šalutinių poveikių:**

- diabetinė ketoacidozė (gali pasireikšti iki 1 iš 1000 žmonių).  
Diabetinės ketoacidozės požymiai yra šie (taip pat žr. 2 skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“):
  - padidėjęs ketoninių kūnų kiekis šlapime ar kraujyje;
  - greitas kūno svorio mažėjimas;
  - pykinimas ar vėmimas;
  - pilvo skausmas;
  - didelis troškulys;
  - dažnas ir gilus kvėpavimas;
  - sutrikusi orientacija;

- neįprastas mieguistumas ar nuovargis;
- saldus kvapas iš burnos, saldus ar metalo skonis joje arba pakitęs šlapimo ar prakaito kvapas.

Tokių poveikių gali pasireikšti nepriklausomai nuo gliukozės kiekio kraujyje. Jų atsiradus gydytojas gali nuspręsti laikinai arba visam laikui nutraukti Xigduo vartojimą.

### **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėtumėte kurį nors iš žemiau išvardytų šalutinių poveikių:**

- **Sumažėjusį cukraus kiekį kraujyje – hipoglikemiją** (ji gali pasireikšti labai dažnai, t.y. daugiau kaip 1 žmogui iš 10, vartojančių šio vaisto kartu su sulfonilkarbamidais arba kitais vaistais, mažinančiais cukraus kiekį kraujyje, pvz., insulinu).

Sumažėjusio cukraus kiekio kraujyje požymiai yra šie:

- drebulys, prakaitavimas, didelis nerimas, dažni širdies susitraukimai;
- alkis, galvos skausmas, pakitęs matymas;
- pakitusi nuotaika ar sutrikusi orientacija.

Ką daryti sumažėjus cukraus kiekiui kraujyje arba pastebėjus kurį nors iš aukščiau išvardytų požymių, pasakys gydytojas.

### **Kitas šalutinis poveikis**

#### **Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10):**

- pykinimas, vėmimas;
- viduriavimas, pilvo skausmas;
- apetito stoka.

#### **Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):**

- lytinių organų (varpos ar makšties) infekcija (pienligė) (galimi jos požymiai yra dirginimas, niežulys, neįprastos išskyros ar kvapas);
- nugaros skausmas;
- padidėjęs šlapimo kiekis ar padažnėjęs šlapinimasis;
- pakitęs cholesterolio ar kraujo riebalų kiekis (nustatomas tyrimais);
- pakitęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis (nustatomas tyrimais);
- pakitęs skonis;
- galvos svaigimas.

#### **Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):**

- troškulys;
- vidurių užkietėjimas;
- nemalonūs pojūčiai šlapinantis;
- naktiniai prabudimai šlapintis;
- sausa burna;
- sumažėjęs kūno svoris;
- pakitę laboratoriniai kraujo rodikliai (kreatinino ar šlapalo kiekis);
- susilpnėjusi inkstų funkcija.

#### **Labai retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10000):**

- sumažėjęs vitamino B<sub>12</sub> kiekis kraujyje;
- nenormalūs kepenų funkcijos rodikliai, kepenų uždegimas (hepatitas);
- odos paraudimas (eritema), niežulys arba niežtintis išbėrimas (dilgėlinė).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Xigduo

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Xigduo sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra dapagliflozinas ir metformino hidrochloridas (metformino HCl). Kiekvienoje Xigduo 5 mg/850 mg plėvele dengtoje tabletėje (tabletėje) yra 5 mg dapagliflozino (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu) ir 850 mg metformino hidrochlorido. Kiekvienoje Xigduo 5 mg/1000 mg plėvele dengtoje tabletėje (tabletėje) yra 5 mg dapagliflozino (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu) ir 1000 mg metformino hidrochlorido.
- Pagalbinės medžiagos yra:
  - tabletės šerdyje: hidroksipropilceliuliozė (E463), mikrokristalinė celiuliozė (E460i), magnio stearatas (E470b) ir karboksimetilkrakmolo natrio druska;
  - plėvelėje: polivinilo alkoholis (E1203), makrogolis 3350 (E1520iii), talkas (E553b), titano dioksidas (E171) ir geležies oksidai (E172).

### Xigduo išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Xigduo 5 mg / 850 mg yra 9,5 x 20 mm dydžio, ovalios, rudos plėvele dengtos tabletės. Vienoje tabletės pusėje yra įraiža „5/850“, kitoje – „1067“.
- Xigduo 5 mg / 1000 mg yra 10,5 x 21,5 mm dydžio, ovalios, geltonos plėvele dengtos tabletės. Vienoje tabletės pusėje yra įraiža „5/1000“, kitoje – „1069“.

Xigduo 5 mg / 850 mg plėvele dengtos tabletės ir Xigduo 5 mg / 1000 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos PVC/PCTFE/aliuminio lizdinėse plokštelėse. Pakuotėje yra 14, 28, 56 arba 60 plėvele dengtų tablečių neperforuotose lizdinėse plokštelėse, 60x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse; dauginėje pakuotėje yra 196 (2 pakuotės po 98) plėvele dengtos tabletės neperforuotose lizdinėse plokštelėse.

Į Lietuvą gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

### Gamintojas

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Vokietija

Bristol-Myers Squibb Company  
Contrada Fontana del Ceraso

IT-03012 Anagni (FR)  
Italija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**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 22 874 35 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

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 9801 1

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM/mm}

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

**IV priedas**  
**Mokslinēs iřvados**

## **Mokslinės išvados**

Natrio gliukozės 2 nešiklio (angl. *Sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2) inhibitoriai kartu su dieta ir mankšta skiriami pacientams, sergantiems 2 tipo diabetu; jie vartojami vieni arba kartu su kitais vaistais nuo diabeto.

2016 m. kovo mėn. kanagliflozino registruotojas Europos vaistų agentūrai (EMA) pranešė apie maždaug 2 kartus didesnę (palyginti su placebo grupe) apatinių galūnių amputacijos atvejų skaičių kanagliflozino gydytų tiriamųjų grupėje, atliekant dar neužbaigtą registruotojo finansuojamą širdies ir kraujagyslių sistemos (ŠKS) reiškinų tyrimą CANVAS. Be to, atlikus šiuo metu tebevykdomo inkstų veiklos sutrikimų tyrimo CANVAS-R, kuriame dalyvaujantys pacientai panašūs į dalyvaujančius tyrime CANVAS, duomenų analizę, nustatyta amputacijos atvejų skaičiaus pokyčių.

Atsižvelgdamas į EMA gautą informaciją, nepriklausomas tyrimų CANVAS ir CANVAS-R duomenų stebėjimo komitetas (IDMC), kuris turi galimybę susipažinti su visais išskoduotais su ŠKS susijusiais gydymo rezultatais ir saugumo duomenimis, rekomendavo tęsti tyrimą, taip pat imtis veiksmų šiai galimai rizikai sumažinti ir tinkamai informuoti dalyvius apie šią riziką.

2016 m. balandžio 15 d. Europos Komisija (EK) inicijavo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą; Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) buvo paprašyta įvertinti duomenų apie amputacijos atvejus poveikį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, naudos ir rizikos santykiui, taip pat įvertinti, ar tai yra su visa šių vaistų klase susijusi problema, ir iki 2017 m. kovo 31 d. pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų keisti atitinkamų registracijos pažymėjimų sąlygų, juos panaikinti, sustabdyti jų galiojimo, ar juos reikėtų palikti galioti, ir ar nėra būtinybės taikyti laikinąsias priemones, siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą šių vaistinių preparatų vartojimą.

2016 m. gegužės 2 d. buvo išplatintas tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), kuriuo siekta sveikatos priežiūros specialistus informuoti apie tai, kad atliekant kanagliflozino klinikinį tyrimą, buvo nustatytas du kartus didesnis apatinių galūnių (daugiausia kojos piršto) amputacijos atvejų skaičius; be to, atkreiptas dėmesys į tai, kad reikia informuoti pacientus apie nuolatinės prevencinės pėdų priežiūros svarbą. Šiame pranešime sveikatos priežiūros specialistų taip pat buvo prašoma apsvarstyti galimybę nutraukti pacientų, kuriems prasidėję reiškiniai, dėl kurių vėliau tenka atlikti amputaciją, gydymą šiuo vaistu.

Be to, PRAC laikėsi nuomonės, jog negalima atmesti galimybės, kad tai yra visiems šios klasės vaistams būdingas poveikis, kadangi visų SGLT2 inhibitorių veikimo principas toks pats, o galimas veikimo mechanizmas, dėl kurio padidėja amputacijos rizika, nežinomas, ir esminės priežasties, kurią būtų galima susieti tik su tais vaistais, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, šiuo metu neįmanoma nustatyti. Dėl šios priežasties 2016 m. liepos 6 d. EK rekomendavo išplėsti šią procedūrą, į ją įtraukiant visus įregistruotus SGLT2 inhibitorių klasės preparatus.

## **PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka**

Apsvarstęs visus turimus duomenis, PRAC nusprendė, kad gausėjantys tyrimų CANVAS ir CANVAS-R duomenys apie amputacijos atvejus patvirtina padidėjusią amputacijos riziką vartojant kanaglifloziną; mažai tikėtina, kad nustatytą amputacijos rizikos kanagliflozino ir placebo grupėse skirtumą lėmė atsitiktinumas. PRAC taip pat nusprendė, kad arba vaistų, kurių sudėtyje yra dapagliflozino ir empagliflozino, klinikinių tyrimų ir jų priežiūros po pateikimo rinkai laikotarpiu surinktų duomenų apie amputacijos atvejus nepateikta tiek daug, kiek jų buvo pateikta apie vaistus, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, arba renkant tuos duomenis buvo tam tikrų apribojimų.



PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad šiuo metu neįmanoma nustatyti esminės nustatytų amputacijos rizikos pokyčių priežasties, kurią būtų galima susieti būtent su vaistais, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, bet ne kitais šios klasės preparatais. Visų šios klasės vaistų veikimo būdas toks pat, o patvirtinto veikimo mechanizmo, kuris būtų būdingas tik kanagliflozinui, nėra. Todėl veikimo mechanizmas, iš kurio būtų galima suprasti, kuriems pacientams kyla tokia rizika, vis dar neaiškus.

PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad lig šiol padidėjusi amputacijos rizika išryškėjo tik atliekant kanagliflozino tyrimus, bet šiuo metu vis dar atliekamas vienas didelis dapagliflozino poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai tyrimas (DECLARE), o atlikus didelį empagliflozino poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai (EMPA-REG) tyrimą, sistemingų amputacijos atvejų nenustatyta. Taigi, šiuo metu neįmanoma nustatyti, ar padidėjusi amputacijos rizika yra visų šios klasės vaistų keliami rizika, ar ne.

Todėl, apsvaustę visus pateiktus duomenis, atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC priėjo prie išvados, kad pirmiau išvardytų preparatų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, bet nusprendė, kad reikia keisti visų įregistruotų SGLT2 inhibitorių preparato informacinius dokumentus, juos papildant informacija apie apatinių galūnių amputacijos riziką, o į rizikos valdymo planą reikia įtraukti papildomą farmakologinio budrumo veiklą. Tyrimus CANVAS ir CANVAS-R numatoma užbaigti 2017 m., o tyrimus CREDENCE ir DECLARE – 2020 m. Galutinė šių tyrimų analizė, iškodavus jų duomenis, suteiks išsamesnės informacijos apie SGLT2 inhibitorių naudos ir rizikos santykį, ypač apatinių galūnių amputacijos riziką.

## **Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija**

### Kadangi

- PRAC apsvaustė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl A priede išvardytų preparatų;
- PRAC peržiūrėjo visus registruotojų pateiktus duomenis, susijusius su apatinių galūnių amputacijos rizika pacientams, kurie nuo 2 tipo cukrinio diabeto gydomi natrio gliukozės 2 nešiklio (SGLT2) inhibitoriais;
- PRAC laikėsi nuomonės, jog turimi tyrimų CANVAS ir CANVAS-R duomenys apie amputacijos atvejus patvirtina, kad gydymas kanagliflozinu gali turėti įtakos apatinių galūnių, daugiausia kojos piršto, amputacijos rizikos padidėjimui;
- PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad veikimo mechanizmas, iš kurio būtų galima suprasti, kuriems pacientams kyla tokia rizika, vis dar neaiškus;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad šiuo metu neįmanoma nustatyti esminės nustatytų amputacijos rizikos pokyčių priežasties, kurią būtų galima susieti būtent su vaistais, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, bet ne kitais šios klasės preparatais;
- PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad arba vaistų, kurių sudėtyje yra dapagliflozino ir empagliflozino, klinikinių tyrimų ir jų priežiūros po pateikimo rinkai laikotarpiu surinktų duomenų apie amputacijos atvejus nepateikta tiek daug, kiek jų buvo pateikta apie vaistus, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, arba renkant duomenis apie šiuos reiškinius buvo tam tikrų apribojimų;
- todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad tai gali būti visų šios klasės vaistų keliami rizika;

- kadangi nepavyko nustatyti jokių konkrečių rizikos veiksnių, išskyrus bendro pobūdžio amputacijos rizikos veiksnius, kurie gali paskatinti tokių reiškinių vystymąsi, PRAC rekomendavo informuoti pacientus apie nuolatinę prevencinę pėdų priežiūrą ir patarti jiems nuolat vartoti pakankamai skysčių siekiant išvengti amputacijos;
- todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad į visų A priede nurodytų preparatų informacinius dokumentus reikėtų įtraukti informaciją apie apatinių galūnių amputacijos riziką kartu su įspėjimu, kuriuo būtų atkreiptas sveikatos priežiūros specialistų ir pacientų dėmesys į nuolatinės prevencinės pėdų priežiūros svarbą. Įspėjimas dėl kanagliflozino taip pat apima informaciją apie tai, kad išsivysčius reiškiniams, dėl kurių vėliau tenka atlikti amputaciją, galima apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą šiuo vaistu. Į kanagliflozino preparato informacinius dokumentus apatinių galūnių (daugiausia kojos piršto) amputacija taip pat įtraukta kaip nepageidaujama reakcija į vaistą;
- PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad reikėtų surinkti papildomos informacijos apie amputacijos atvejus naudojant atitinkamas klinikinių tyrimų pranešimo apie individualius atvejus formas (CRF), tolesnio stebėjimo po pateikimo rinkai klausimynus, naudojant bendrus MedDRA terminų, kuriuos rekomenduojama vartoti pranešant apie reiškinius, dėl kurių vėliau tenka atlikti amputaciją, sąrašus, taip pat atlikti atitinkamas didelių tyrimų, įskaitant poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai tyrimus, duomenų metaanalizes. Reikėtų atitinkamai atnaujinti visus rizikos valdymo planus – dėl jų ne vėliau kaip per mėnesį nuo Europos Komisijos sprendimo paskelbimo reikia pateikti paraišką dėl atitinkamos variacijos;

taigi, PRAC priėjo prie išvados, kad A priede nurodytų preparatų, kurių sudėtyje yra SGLT2 inhibitorių, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti įgyvendinti sutarti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, o į rizikos valdymo planą turi būti įtraukta informacija apie papildomą farmakologinio budrumo veiklą.

Todėl PRAC rekomendavo pripažinti, kad pirmiau minėtų A priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių atitinkamų preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyrių pakeitimai išdėstyti PRAC rekomendacijos III priede, registracijos pažymėjimo sąlygų keitimas yra pagrįstas.

### **CHMP nuomonė**

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria visoms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

### ***Bendroji išvada***

Dėl šių priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance ir Synjardy naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, bet turi būti padaryti pirmiau nurodyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Todėl CHMP rekomenduoja keisti Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance ir Synjardy registracijos pažymėjimų sąlygas.