

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xigduo 5 mg/850 mg tabletki powlekane

Xigduo 5 mg/1000 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Xigduo 5 mg/850 mg tabletki powlekane

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

Xigduo 5 mg/1000 mg tabletki powlekane

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Xigduo 5 mg/850 mg tabletki powlekane

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

Xigduo 5 mg/1000 mg tabletki powlekane

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli z prawidłową czynnością nerek (GFR \geq 90 ml/min)

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

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

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie jest zalecane dostosowywanie dawek (GFR 60-89 ml/min). Maksymalna dawka dobową metforminy wynosi 3000 mg i powinna być optymalnie podzielona na 2–3 dawki na dobę. Jednakże, można rozważyć zmniejszenie dawki w związku z pogarszającą się funkcją nerek. Jeśli nie ma postaci produktu Xigduo o odpowiedniej mocy, należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy.

Stosowania produktu Xigduo nie zaleca się u pacjentów z GFR < 60 ml/min (patrz punkt 4.4). Skuteczność dapagliflozyny zależy od czynności nerek, dlatego u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jej skuteczność jest znikoma.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Xigduo jest przeciwwskazane u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- każdym rodzajem ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa);
- cukrzycowym stanem przedśpiączkowym;
- ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min) (patrz punkty 4.4 oraz 5.2);
- stanami ostrymi, które mogą spowodować zaburzenia czynności nerek, takimi jak:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenie,
 - wstrząs;
- ostrymi lub przewlekłymi chorobami, które mogą powodować niedotlenienie tkanek, takimi jak:
 - niewydolność serca lub niewydolność oddechowa,
 - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego,
 - wstrząs;
- zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 5.2);
- ostrym zatruciem alkoholowym, choroba alkoholowa (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

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

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Xigduo i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić produkt leczniczy Xigduo i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Skuteczność dapagliflozyny, która jest składnikiem tego produktu leczniczego, zależy od czynności nerek, dlatego u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek skuteczność leku jest znikoma. Z tego względu

stosowanie tego produktu leczniczego nie jest zalecane u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (u pacjentów z GFR < 60 ml/min) (patrz punkt 4.2).

Metformina jest wydalana przez nerki, a umiarkowane do ciężkich zaburzenia czynności nerek zwiększają ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4).

Czynność nerek powinna być badana:

- Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 4.2, 4.8, 5.1 oraz 5.2).
- W przypadku czynności nerek z wielkością GFR bliską umiarkowanym zaburzeniom czynności nerek oraz u pacjentów w wieku podeszłym, co najmniej 2 do 4 razy w roku.
- Przed rozpoczęciem jednoczesnego stosowania innych leków mogących zaburzać czynność nerek, a następnie okresowo przez cały czas leczenia.
- Jeśli wskaźnik czynności nerek pogorszy się do wartości GFR < 60 ml/min, należy bezwzględnie zaprzestać leczenia.
- Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR < 30 ml/min i należy ją tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek (patrz punkt 4.3).

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

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

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

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

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

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

Cukrzycowa kwasica ketonowa

W trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu inhibitorów SGLT2, w tym dapagliflozyny, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis - DKA), w tym przypadki zagrażające życiu. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo czy zastosowanie większych dawek dapagliflozyny zwiększa ryzyko DKA.

Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficzných objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Należy natychmiast przerwać leczenie dapagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ostrej ciężkiej choroby. W obu przypadkach leczenie dapagliflozyną można wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta.

Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem DKA zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub z późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych (ang. latent autoimmune diabetes in adults – LADA) lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem, pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny i pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2.

Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

Nie należy stosować dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 1, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i jej skuteczności u tych pacjentów. Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że DKA występuje często u pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych inhibitorami SGLT2.

Zakażenia układu moczowego

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

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

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

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

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

Niewydolność serca

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

Pacjenci leczeni pioglitazonem

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

Zwiększony hematokryt

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

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W trwających, długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, ważna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Niebadane terapie skojarzone

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

Badanie moczu

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

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Xigduo przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zabieg chirurgiczny

Podawanie produktu leczniczego Xigduo musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

Zmiana stanu klinicznego pacjentów z uprzednio kontrolowaną cukrzycą typu 2

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Dapagliflozyna

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne

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

Insulina i substancje zwiększające wydzielanie insuliny

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

Interakcje farmakokinetyczne

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

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

Wpływ innych produktów leczniczych na dapagliflozynę

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

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

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

Wpływ dapagliflozyny na inne produkty lecznicze

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

Inne rodzaje interakcji

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

Wpływ na oznaczenie 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Monitorowanie kontroli glikemii z wykorzystaniem oznaczenia 1,5-AG nie jest zalecane, ponieważ wyniki oznaczenia 1,5-AG nie są wiarygodne w ocenie kontroli glikemii pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Należy stosować alternatywne metody monitorowania kontroli glikemii.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie wśród dorosłych pacjentów.

Metformina

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Substancje kationowe, które są eliminowane drogą wydzielenia kanalikowego w nerkach (np. cymetydyna) mogą wchodzić w interakcje z metforminą poprzez rywalizowanie o wspólne układy transportowe realizujące transport kanalikowy. Badanie przeprowadzone u siedmiorga przeciętnych, zdrowych ochotników wykazało, że cymetydyna, podawana w dawce 400 mg dwa razy na dobę, zwiększała ekspozycję ogólnoustrojową metforminy (AUC) o 50% a C_{max} o 81%. Z tego względu w przypadku jednoczesnego stosowania u pacjenta kationowych produktów leczniczych eliminowanych w mechanizmie wydzielenia kanalikowego należy rozważyć uważne monitorowanie kontroli glikemii, dostosowanie dawki leku w zakresie zalecanego dawkowania oraz zmiany stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego.

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby, w związku z obecnością w tym produkcie leczniczym metforminy jako jednej z substancji czynnych (patrz punkt 4.4). W związku z tym należy unikać spożywania alkoholu oraz produktów leczniczych zawierających alkohol.

Środki kontrastowe zawierające jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może prowadzić do nefropatii pokontrastowej, powodując kumulację metforminy i zwiększeniem ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej. Stosowanie produktu leczniczego Xigduo musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznawiać jej stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania

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

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Insulina oraz leki zwiększające wydzielanie insuliny

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

Tego produktu leczniczego nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

Dapagliflozyna plus metformina

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Dapagliflozyna

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

We wstępnie określonej sumarycznej analizie 13 badań klinicznych kontrolowanych placebo, 2360 ochotników otrzymywało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 2295 przyjmowało placebo.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zostały stwierdzone podczas kontrolowanych placebo badań klinicznych dapagliflozyny stosowanej z metforminą, badań klinicznych dotyczących stosowania samej dapagliflozyny, badań klinicznych dotyczących stosowania samej metforminy oraz podczas stosowania tych leków w praktyce klinicznej po ich wprowadzeniu do obrotu. Żadne z tych działań nie zależało od dawki. Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową. Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Układy i narządy	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>		zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądka i powiązane zakażenia narządów płciowych ^{*,b,c} zakażenia układu moczowego ^{*,b,d}	zakażenia grzybicze ^{**}		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną) ^b		niedobór płynów ^{**b,e} wzmożone pragnienie ^{**}	cukrzycowa kwasica ketonowa ^k	kwasica mleczanowa niedobór witaminy B12 ^{h,s}
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		zaburzenia smaku [§] zawroty głowy			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	objawy żołądkowo-jelitowe ^{i,s}		zaparcia ^{**} suchość w ustach ^{**}		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>					zaburzenia czynności wątroby [§] zapalenie wątroby [§]
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					pokrzywka [§] rumień [§] świąd [§]

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców*			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		bolesność lub utrudnienie oddawania moczu (dyzuria) wielomocz ^{*,f}	częste oddawanie moczu w nocy ^{**} niewydolność nerek ^{**,b}		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			świąd sromu i pochwy ^{**} świąd narządów płciowych ^{**}		
Badania diagnostyczne		zwiększony hematokryt ^g obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny ^b dyslipidemia ^j	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^{**,b} zwiększenie stężenia mocznika we krwi ^{**,k} zmniejszenie masy ciała ^{**}		

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

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

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

^d Infekcja dróg moczowych obejmuje preferowane określenia, wyszczególnione według częstości raportowania: infekcja dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, infekcja dróg moczowych Escherichia, zapalenie dróg moczowo-płciowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie trójkąta pęcherza, zapalenie cewki moczowej, zapalenie nerek i zapalenie gruczołu krokowego.

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

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

^g Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wynosiły 2,30% vs. -0,33% w grupie placebo. Wartości hematokrytu >55% raportowano u 1,3% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. 0,4% w grupie kontrolnej.

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

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

^j Średnie zmiany procentowe względem wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wynosiły: całkowity cholesterol 2,5% vs. 0,0%; frakcja HDL cholesterolu 6,0% vs. 2,7%; frakcja LDL cholesterolu 2,9% vs. -1,0%; triglicerydy -2,7% vs. -0,7%.

^k Patrz punkt 4.4

* Zgłaszano u $\geq 2\%$ pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i $\geq 1\%$ częściej i co najmniej 3 ochotników więcej niż w grupie placebo.

** Zgłaszano przez badaczy jako możliwe mające związek, prawdopodobnie mające związek lub mające związek z leczeniem u $\geq 0,2\%$ ochotników oraz o $\geq 0,1\%$ częściej oraz u o co najmniej 3 ochotników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, w porównaniu z placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Dapagliflozyna plus metformina

Hipoglikemia

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

W badaniach z zastosowaniem dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika, trwających do 24 tygodni, występowanie łagodnej hipoglikemii zgłaszano u 12,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę 10 mg z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika, a u 3,7% pacjentów, którzy przyjmowali placebo z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika. Nie zgłaszano występowania ciężkiej hipoglikemii.

Dapagliflozyna

Hipoglikemia

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

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

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

Niedobór płynów

Reakcje związane z niedoborem płynów (w tym zgłoszenia odwodnienia, hipowolemii lub hipotensji) obserwowano u 1,1% osób przyjmujących 10 mg dapagliflozyny oraz u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u $< 0,2\%$ pacjentów a ich częstość była podobna w obu grupach, tj. przyjmujących dapagliflozynę i przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4).

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 5,5% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,6% pacjentów stosujących placebo. Większość infekcji miało nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na pierwszą serię standardowego leczenia i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 8,4% i 1,2% dla dapagliflozyny i placebo), a osoby, które wcześniej przebyły tego typu zakażenie, częściej ulegały zakażeniom nawracającym.

Zakażenia układu moczowego

Zakażenia układu moczowego częściej zgłaszano w przypadku dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 4,7% vs. 3,5%; patrz punkt 4.4). Większość zgłaszanych zakażeń było łagodnych do umiarkowanych, a pacjenci reagowali na pierwszą serię standardowego leczenia i zakażenia układu moczowego rzadko powodowały przerwanie stosowania dapagliflozyny. Zakażenia częściej zgłaszano wśród kobiet, a osoby z zakażeniem układu moczowego w wywiadzie częściej ulegały zakażeniom nawracającym.

Wzrost wartości kreatyniny

Działania niepożądane leku mające związek ze wzrostem kreatyniny były pogrupowane (tj. obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny, niewydolność nerek, wzrost kreatyniny we krwi i obniżone tempo przesączania kłębuszkowego). Ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 3,2% i 1,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub niewydolnością nerek o słabym nasileniu (początkowe eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 1,3% i 0,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. Te działania niepożądane były częstsze u pacjentów z początkowym eGFR ≥ 30 i < 60 ml/min/1,73 m² (18,5% dla dapagliflozyny 10 mg vs. 9,3% dla placebo).

Dalsza ocena pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami wykazała, że u większości doszło do zmiany wartości kreatyniny w surowicy $\leq 0,5$ mg/dl w stosunku do wartości początkowych. W trakcie kontynuowania terapii obserwowany wzrost kreatyniny był generalnie przemijający bądź odwracalny w przypadku zaprzestania leczenia.

Parathormon (PTH)

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

Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych, ogólny odsetek pacjentów z nowotworami złośliwymi lub nowotworami o nieokreślonej złośliwości był zbliżony wśród leczonych dapagliflozyną (1,50%) i placebo lub lekiem porównawczym (1,50%), a w badaniach na zwierzętach nie obserwowano objawów działania rakotwórczego lub mutagennego (patrz punkt 5.3). Rozważając przypadki nowotworów występujących w różnych narządach, ryzyko względne związane z dapagliflozyną przekroczyło 1 dla niektórych nowotworów (guzy pęcherza moczowego, prostaty, piersi) i było poniżej 1 dla innych (np. nowotwory krwi i układu chłonnego, jajnika, nerki), co nie wpłynęło na ogólny wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu związanego z przyjmowaniem dapagliflozyny. Zwiększone lub zmniejszone ryzyko nie było znamienne statystycznie w odniesieniu do żadnego z narządów. Ze względu na brak stwierdzanego rakotwórczego działania w badaniach nieklinicznych, jak również krótki czas, który występował między pierwszą ekspozycją na lek a zdiagnozowaniem nowotworów, związek przyczynowo-skutkowy wydaje się mało prawdopodobny. Stwierdzana numeryczna przewaga nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty musi być interpretowana z ostrożnością, dlatego badania nad tym zagadnieniem będą kontynuowane po wprowadzeniu do obrotu.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

W tej grupie działania niepożądane związane z zaburzeniami czynności nerek lub ich niewydolnością wystąpiły u 7,7% pacjentów leczonych dapagliflozyną i u 3,8% pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4). Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanim związanym z czynnością nerek było zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. W większości przypadków te działania niepożądane były przemijające i odwracalne. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat najczęściej działania niepożądane dotyczące niedoboru płynów, najczęściej zgłaszane jako hipotensja, występowały u 1,7% pacjentów leczonych dapagliflozyną oraz u 0,8% pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

Dapagliflozyna

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

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

Metformina

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Dapagliflozyna

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

SGLT2 wykazuje selektywną ekspresję w nerkach, z jednoczesnym brakiem tego ekspresji w ponad 70 innych rodzajach tkanek, (m.in. w wątrobie, tkance mięśniowej, tkance tłuszczowej, piersiach, pęcherzu moczowym i mózgu). SGLT2 jest głównym transporterem odpowiedzialnym za wchłanianie zwrotne glukozy z przesączu kłębuszkowego do krwi. W przebiegu cukrzycy typu 2, pomimo istniejącej hiperglikemii, cały czas odbywa się w nerkach proces wchłaniania zwrotnego przesączonej glukozy. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku poprzez zmniejszenie

wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, które prowadzi do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy (efekt glikozuryczny) obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki, trwa w 24-godzinym okresie przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki temu mechanizmowi zależy od stężenia glukozy we krwi i tempa filtracji kłębuszkowej (GFR). Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogenego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźników oceny modelu homeostazy (HOMA, *homeostasis model assessment*) dotyczących czynności komórek β trzustki (HOMA beta-cell).

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

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

Metformina

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

Metformina może działać poprzez trzy mechanizmy:

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

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

Efekty farmakodynamiczne

Dapagliflozyna

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

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

Również wydalanie kwasu moczowego z moczem ulegało przemijającemu zwiększeniu (przez 3-7 dni), któremu towarzyszyło utrzymujące się zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy. Po 24 tygodniach zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy wynosiło od -48,3 do -18,3 mikromola/l (-0,87 do -0,33 mg/dl).

Parametry farmakodynamiczne dapagliflozyny w dawce 5 mg dwa razy na dobę oraz dapagliflozyny w dawce 10 mg jeden raz na dobę były porównywane u zdrowych ochotników. Hamowanie nerkowego

wchłaniania zwrotnego glukozy w stanie stacjonarnym oraz ilość glukozy wydalanej z moczem w okresie 24 godzin były takie same w przypadku obu schematów dawkowania.

Metformina

U ludzi, niezależnie od jej oddziaływania na glikemię, metformina wywiera także korzystny wpływ na metabolizm lipidów. Wykazano to w odniesieniu do dawek terapeutycznych w kontrolowanych, średnioterminowych lub długoterminowych badaniach klinicznych: metformina zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL oraz triglicerydów.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Jednoczesne podawanie dapagliflozyny i metforminy było badane u pacjentów z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas przyjmowania samej tylko metforminy lub metforminy w skojarzeniu z inhibitorem DPP-4 (sitagliptyną), z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną. Leczenie skojarzone dapagliflozyną oraz metforminą we wszystkich dawkach wywoływało klinicznie istotną i statystycznie znamienne poprawę HbA1c oraz glikemii na czczo, w porównaniu z placebo podawanym z metforminą. Te klinicznie istotne efekty glikemiczne utrzymywały się w toku długoterminowych badań przedłużonych trwających do 104 tygodni. Zmniejszenie zawartości HbA1c we krwi było obserwowane we wszystkich podgrupach, w tym wyodrębnionych ze względu na płeć, wiek, rasę, czas trwania choroby oraz początkową wartość wskaźnika masy ciała (BMI). Ponadto, w porównaniu z grupą kontrolną, u pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone dapagliflozyną i metforminą po 24 tygodniach obserwowana była klinicznie istotna i statystycznie znamienne poprawa średnich zmian masy ciała względem wartości początkowej. Zmniejszenie masy ciała utrzymywało się w toku długoterminowych badań przedłużonych trwających do 208 tygodni. Dodatkowo, wykazano, że leczenie dapagliflozyną podawaną dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą jest skuteczne i bezpieczne u pacjentów z cukrzycą typu 2. Ponadto, przeprowadzono dwa 12-tygodniowe badania z grupą kontrolną placebo u pacjentów z nieodpowiednio wyrównaną cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem.

Kontrola glikemiczna

W 52 tygodniowym badaniu klinicznym porównującym dapagliflozynę względem czynnego komparatora (badanie typu non-inferiority) z dodatkową fazą przedłużającą badanie o kolejne 52 i 104 tygodnie, dapagliflozyna w dawce 10 mg w dołączeniu do metforminy była oceniana względem pochodnej sulfonilomocznika (glipizyd) w dołączeniu do metforminy, u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii (HbA1c > 6,5% oraz ≤ 10%). Wyniki badania wykazały podobne średnie zmniejszenie zawartości HbA1c względem wartości początkowej do tygodnia 52, w porównaniu z glipizydem, w ten sposób dowodząc, że leczenie dapagliflozyną jest równie skuteczne co leczenie glipizydem w dołączeniu do metforminy (Tabela 2). Po tygodniu 104, skorygowana średnia zmiana zawartości HbA1c względem wartości początkowej wynosiła -0,32% w przypadku dapagliflozyny oraz -0,14% w przypadku glipizydu. Po tygodniu 208, skorygowana średnia zmiana zawartości HbA1c względem wartości początkowej wynosiła -0,10% w przypadku dapagliflozyny oraz 0,20% w przypadku glipizydu. Po 52, 104 oraz 208 tygodniach, co najmniej jeden przypadek hipoglikemii wystąpił u istotnie mniejszego odsetka pacjentów w grupie leczonych dapagliflozyną (odpowiednio 3,5%, 4,3% i 5,0%) w porównaniu z grupą leczonych glipizydem (odpowiednio 40,8%, 47% i 50,0%). Odsetek pacjentów pozostających w badaniu w tygodniach 104. oraz 208. wynosił 56,2% i 39,7 w grupie leczonych dapagliflozyną a 50,0% i 34,6% w grupie leczonych glipizydem.

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

Parametr	Dapagliflozyna + metformina	Glipizyd + metformina
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Wartości początkowe (średnia)	7,69	7,74

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

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

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

^c Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości początkowych

^d Równoważność względem zestawu glipizyd + metformina

* Wartości $p < 0,0001$

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

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

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

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

Kombinacja leków terapii dodanej

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

¹ Metformina ≥ 1500 mg/dobę; ² sitagliptyna 100 mg/dobę

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

^b 16-tygodniowe badanie kliniczne kontrolowane placebo

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

^d średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana względem wartości początkowych

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

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

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

Tabela 4. Wyniki 24-tygodniowego kontrolowanego placebo badania klinicznego dapagliflozyny w terapii uzupełniającej w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika

	Kombinacja leków terapii uzupełniającej	
	Pochodna sulfonylomocznika + Metformina ¹	
	Dapagliflozyna 10 mg	Placebo
N^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Wartości początkowe (średnia)	8,08	8,24
Zmiana względem wartości początkowych ^c	-0,86	-0,17
Różnica względem placebo ^c (95% CI)	-0,69* (-0,89, -0,49)	
Uczestnicy (%) osiągający: HbA1c < 7%		
Wartość skorygowana względem wartości początkowych	31,8*	11,1
Masa ciała (kg)		
Wartości początkowe (średnia)	88,57	90,07
Zmiana względem wartości początkowych ^c	-2,65	-0,58
Różnica względem placebo ^c (95% CI)	-2,07* (-2,79, -1,35)	

¹Metformina (w postaci farmaceutycznej o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu) ≥ 1500 mg/dobę oraz maksymalna tolerowana dawka, która musi być równa co najmniej połowie dawki maksymalnej, sulfonylomocznika przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania.

^aPacjenci zrandomizowani i poddani leczeniu, u których wykonano pomiary wartości wyjściowych oraz uzyskano wynik co najmniej 1 późniejszego pomiaru skuteczności leczenia.

^bStężenie HbA1c analizowano przy użyciu metody LRM (analiza długookresowa pomiarów powtarzanych – ang. longitudinal repeated measures analysis).

^cŚrednia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana ze względu na wartość wyjściową.

*Wartość $p < 0,0001$ wyniku porównania z placebo + doustne leki obniżające glikemię (przeciwhiperlikemiczne)

Tabela 5. Wyniki po 24 tygodniach (LOCFa) kontrolowanego placebo badania klinicznego dotyczącego stosowania dapagliflozyny w połączeniu z insuliną (samą lub z innymi doustnymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy, w tym z metforminą)

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

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

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

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

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

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

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

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

Stężenie glukozy na czczo

Stosowanie dapagliflozyny jako terapii dodanej do leczenia samą metforminą (dapagliflozyna 10 mg raz na dobę lub dapagliflozyna 5 mg dwa razy na dobę) lub do leczenia metforminą w skojarzeniu z sitagliptyną, pochodną sulfonilomocznika lub do leczenia insuliną powodowało statystycznie znaczne zmniejszenie stężenia glukozy na czczo (-1,90 do -1,20 mmol/l [-34,2 do -21,7 mg/dl]) w porównaniu z placebo (-0,58 do 0,18 mmol/l [-10,4 do 3,3 mg/dl]) po 16 tygodniach (dapagliflozyna 5 mg dwa razy na dobę) lub po 24 tygodniach. Efekt taki wystąpił już w 1. tygodniu terapii i utrzymywał się w przedłużonym badaniu do 104. tygodnia.

Stężenie glukozy po posiłku

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

Masa ciała

Stosowanie dapagliflozyny jako terapii dodanej w skojarzeniu z samą metforminą, lub z metforminą w skojarzeniu z sitagliptyną, pochodną sulfonylomocznika lub z insuliną (ze stosowaniem dodatkowych leków zmniejszających stężenie glukozy we krwi, w tym metforminy lub bez) powodowało statystycznie znamienne zmniejszenie masy ciała po 24 tygodniach ($p < 0,0001$, tabele 3, 4 i 5). Działanie to utrzymywało się w badaniach długotrwałych. Po 48 tygodniach różnica masy ciała przy stosowaniu dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z metforminą i z sitagliptyną względem placebo wynosiła -2,07 kg. Po 102 tygodniach, różnica masy ciała między terapią dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z placebo, lub w skojarzeniu z insuliną w porównaniu z placebo wyniosła odpowiednio -2,14 oraz -2,88 kg.

Dapagliflozyna jako terapia dodana do leczenia metforminą w aktywnie kontrolowanym badaniu równoważności, spowodowała istotną statystycznie zmianę masy ciała w porównaniu z glipizydem o -4,65 kg po 52 tygodniach ($p < 0,0001$, Tabela 2), które utrzymała się do 104 oraz 208 tygodnia (odpowiednio -5,06 kg i -4,38 kg).

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

Ciśnienie tętnicze

Wstępnie zdefiniowana sumaryczna analiza 13 badań klinicznych kontrolowanych placebo wykazała, że stosowanie dapagliflozyny 10 mg powodowało zmianę ciśnienia skurczowego względem wartości początkowych o -3,7 mmHg a rozkurczowego o -1,8 mmHg w porównaniu z odpowiednio -0,5 mmHg i -0,5 mmHg w przypadku placebo po 24 tygodniach. Podobną redukcję obserwowano po 104 tygodniach.

W dwóch 12-tygodniowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo obejmujących łącznie 1062 pacjentów z nieodpowiednio wyrównaną cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem (pomimo uprzednio stosowanych stałych dawek inhibitorów enzymu konwertującego lub sartanów) byli leczeni dapagliflozyną w dawce 10 mg lub placebo. W obydwu badaniach, po 12 tygodniach, dapagliflozyna w dawce 10 mg w dołączeniu do dotychczas stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego, prowadziła do poprawy HbA1c i obniżyła odpowiednio skorygowane o placebo skurczowe ciśnienie tętnicze średnio o 3,1 i 4,3 mmHg

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

W programie badań klinicznych przeprowadzono metaanalizę przypadków sercowo-naczyniowych. W programie klinicznym u 34,4% ochotników występowały choroby sercowo-naczyniowe w wywiadzie (z wyłączeniem nadciśnienia) w warunkach początkowych, a u 67,9% nadciśnienie tętnicze. Przypadki sercowo-naczyniowe były orzekane przez niezależny komitet orzeczników. Głównym punktem końcowym był czas do wystąpienia pierwszego spośród następujących zdarzeń: zgon z przyczyn krążeniowych, udar mózgu, zawał mięśnia sercowego lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. Częstość występowania epizodów pierwszorzędowych wyniosła 1,62% na pacjento-rok u pacjentów leczonych dapagliflozyną oraz 2,06% na pacjento-rok u pacjentów stosujących leki porównawcze. Współczynnik ryzyka porównujący dapagliflozynę i leki porównawcze wynosił 0,79% (95% CI: 0,58, 1,07), wskazując, iż w tej analizie stosowanie dapagliflozyny nie powoduje zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2. Zgon z przyczyn krążeniowych, zawał mięśnia sercowego oraz udar mózgu były obserwowane ze współczynnikiem ryzyka 0,77 (95% CI: 0,54, 1,10).

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

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

Metformina

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

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Interakcje z pokarmem

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

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka produktu u dzieci i młodzieży nie była badana.

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

Dapagliflozyna

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Liniowość

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

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) średnie wartości C_{max} i AUC były większe o odpowiednio 40% i 67% od wartości obserwowanych w porównywalnej grupie kontrolnej.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Płeć

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

Rasa

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

Masa ciała

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

Dzieci

Nie prowadzono badań dotyczących farmakokinetyki u dzieci.

Metformina

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podawanie dapagliflozyny oraz metforminy łącznie

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

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

Dapagliflozyna

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

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

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

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

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

Metformina

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

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

Otoczka tabletki:

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga stosowania żadnych szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PCTFE/Aluminium.

Wielkość opakowań:

14, 28, 56 oraz 60 tabletek powlekanych w blistrze bez perforacji
60 x 1 tabletek powlekanych w perforowanych blistrach jednodawkowych.
Opakowanie zbiorcze „multipack” zawierające 196 (2 paczki po 98) tabletek powlekanych w blistrach nieperforowanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 tabletek
EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 tabletek
EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 60 tabletek
EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 tabletek (opakowanie jednostkowe)
EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) tabletek (opakowanie zbiorcze)

Xigduo 5 mg/1000 mg tabletki powlekane
EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1000 mg 14 tabletek
EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1000 mg 28 tabletek
EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 tabletek
EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 tabletek
EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 tabletek (opakowanie jednostkowe)
EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) tabletek (opakowanie zbiorcze)

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

16 stycznia 2014

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

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(y) odpowiedzialnego za zwolnienie serii

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Niemcy

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON – z „Blue Box”

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

xigduo 5 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTON – CZĘŚĆ OPAKOWANIA ZBIORCZEGO MULTIPAK – z "Blue Box"****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/900/006

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

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

xigduo 5 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH**KARTON WEWNĘTRZNY – CZĘŚĆ OPAKOWANIA ZBIORCZEGO MULTIPAK – bez „Blue Box”****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/900/006

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

xigduo 5 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON – z „Blue Box”

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

xigduo 5 mg/1000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTON ZEWNĘTRZNY – CZĘŚĆ OPAKOWANIA ZBIORCZEGO MULTIPAK – z "Blue Box"****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/900/012

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

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

xigduo 5 mg/1000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH**KARTON WEWNĘTRZNY – CZĘŚĆ OPAKOWANIA ZBIORCZEGO MULTIPAK – bez "Blue Box"****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/900/012

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

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

xigduo 5 mg/1000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (Z PERFORACJĄ)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (BEZ PERFORACJI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Blister 10-tabletkowy: {symbole Słońce [poranek] / Księżyc [wieczór]}
Blister 14-tabletkowy: pn. wt. śr. czw. pt. sb. nd.
{symbole Słońce [poranek] / Księżyc [wieczór]}

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (Z PERFORACJĄ)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (BEZ PERFORACJI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

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

Blister 14-tabletkowy: pn. wt. śr. czw. pt. sb. nd.
{symbole Słońce [poranek] / Księżyc [wieczór]}

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Xigduo 5 mg/850 mg tabletki powlekane
Xigduo 5 mg/1000 mg tabletki powlekane
dapagliflozyna/metforminy chlorowodorek

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Xigduo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xigduo
3. Jak stosować lek Xigduo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xigduo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xigduo i w jakim celu się go stosuje

Lek ten zawiera dwie różne substancje: dapagliflozynę i metforminę. Obie należą do grupy leków określanych mianem doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Lek ten jest stosowany w leczeniu cukrzycy zwanej cukrzycą typu 2 u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) i zwykle pojawia się u starszych pacjentów. U pacjentów z cukrzycą typu 2 trzustka nie wytwarza wystarczającej ilości insuliny lub organizm nie jest w stanie reagować prawidłowo na insulinę wytwarzaną we właściwej ilości, przez co znacznie zwiększa się stężenie cukru we krwi. Ten lek powoduje, że nadmiar cukru jest wydalany z organizmu wraz z moczem i obniża stężenie cukru (glukozy) we krwi. Działanie dapagliflozyny polega głównie na usuwaniu nadmiaru cukru we krwi. Metformina działa głównie poprzez hamowanie produkcji glukozy w wątrobie.

- Są to leki przyjmowane doustnie w cukrzycy.
- Lek ten należy stosować razem z zaleconą dietą i programem ćwiczeń fizycznych.
- Lek ten jest stosowany, kiedy nie można uzyskać właściwej kontroli cukrzycy za pomocą innych leków przeciwcukrzycowych, w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym.
- Lekarz może zalecić stosowanie wyłącznie tego leku lub tego leku razem z innymi lekami używanymi w leczeniu cukrzycy. Mogą to być inne leki przyjmowane doustnie (oraz) lub insulina podawana we wstrzyknięciach.
- Jeśli pacjent aktualnie przyjmuje zarówno dapagliflozynę jak i metforminę w pojedynczych tabletkach lekarz może zalecić zmianę terapii na leczenie tym lekiem. W celu uniknięcia przedawkowania nie należy kontynuować przyjmowania dapagliflozyny i metforminy, gdy pacjent przyjmuje ten lek.

Istotne jest dalsze przestrzeganie zaleceń dotyczących diety i wysiłku fizycznego przekazanych pacjentowi przez lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xigduo

Kiedy nie stosować leku Xigduo:

- jeżeli u pacjenta stwierdzono uczulenie (alergie) na dapagliflozynę, metforminę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeżeli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła śpiączka cukrzycowa;
- jeżeli u pacjenta występuje niewyrównana cukrzyca, na przykład ciężka hiperglikemia (duże stężenie glukozy we krwi), nudności, wymioty, biegunka, nagłe zmniejszenie masy ciała, kwasica mleczanowa (patrz „Ryzyko kwasicy mleczanowej” poniżej) lub kwasica ketonowa. Kwasica ketonowa to choroba, w przypadku której substancje nazywane ciałami ketonowymi kumulują się we krwi i która może doprowadzić do cukrzycowego stanu przedśpiączkowego. Do objawów należą: ból brzucha, szybki i głęboki oddech, senność lub nietypowy owocowy zapach z ust;
- jeśli pacjent ma znacznie zmniejszoną czynność nerek;
- jeżeli pacjenta ma ciężkie zakażenie;
- jeżeli pacjent utracił znaczną ilość wody z ustroju (jest odwodniony), np. z powodu długotrwałej lub nasilonej biegunki lub z powodu następujących krótko po sobie wielokrotnych wymiotów;
- jeżeli pacjent przeżył niedawno zawał mięśnia sercowego lub jeżeli u pacjenta występuje niewydolność serca/krążenia lub poważne zaburzenia krążenia krwi albo utrudnienie oddychania;
- jeżeli u pacjenta obecne są choroby lub zaburzenia czynności wątroby;
- jeżeli pacjent spożywa duże ilości alkoholu, codziennie albo tylko od czasu do czasu (należy zapoznać się z punktem „Lek Xigduo a alkohol”).

Nie należy przyjmować tego leku, jeżeli pacjenta dotyczy którykolwiek z powyższych punktów.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Ryzyko kwasicy mleczanowej

Lek Xigduo może wywołać bardzo rzadkie, ale bardzo ciężkie działanie niepożądane nazywane kwasicą mleczanową, zwłaszcza jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek. Ryzyko kwasicy mleczanowej zwiększa się także w przypadku niewyrównanej cukrzycy, ciężkiego zakażenia, długotrwałego głodzenia lub spożywania alkoholu, odwodnienia (patrz dokładniejsze informacje poniżej), zaburzeń czynności wątroby oraz wszelkich stanów chorobowych, w których jakaś część ciała jest niewystarczająco zaopatrywana w tlen (np. ostre ciężkie choroby serca).

Jeśli którakolwiek z powyższych okoliczności odnosi się do pacjenta, należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

Należy zaprzestać czasowo stosowania leku Xigduo, jeśli u pacjenta występuje stan chorobowy, który może wiązać się z odwodnieniem (znaczną utratą wody z organizmu), taki jak ciężkie wymioty, biegunka, gorączka, narażenie na wysoką temperaturę lub jeśli pacjent pije mniej płynów niż zwykle. Należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

Należy zaprzestać stosowania leku Xigduo i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów kwasicy mleczanowej, bowiem stan ten może doprowadzić do śpiączki.

Objawy kwasicy mleczanowej obejmują:

- wymioty,
- ból brzucha,
- skurcze mięśni,
- ogólnie złe samopoczucie w połączeniu z silnym zmęczeniem,
- trudności z oddychaniem,
- zmniejszenie temperatury ciała i spowolnienie akcji serca.

Kwasica mleczanowa jest nagłym stanem zagrażającym życiu, w którym jest konieczne natychmiastowe leczenie w szpitalu.

Przed rozpoczęciem oraz podczas przyjmowania tego leku należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce:

- jeżeli u pacjenta występuje cukrzyca typu 1 – rodzaj cukrzycy, który zwykle występuje u młodych osób, organizm pacjenta nie produkuje insuliny.
- jeżeli u pacjenta wystąpi szybka utrata masy ciała, nudności lub wymioty, ból brzucha, silne pragnienie, szybkie i głębokie oddechy, splątanie, niezwykła senność lub zmęczenie, słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem. Objawy te mogą świadczyć o „cukrzycowej kwasicy ketonowej” – powikłaniu cukrzycy wynikającym ze zwiększonego stężenia „ciał ketonowych” w moczu lub krwi, co stwierdza się w badaniach. Ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej może zwiększać się w razie długotrwałego postu, nadmiernego spożycia alkoholu, odwodnienia, nagłego zmniejszenia dawki insuliny, lub zwiększonego zapotrzebowania na insulinę z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ciężkiej choroby.
- jeżeli u pacjenta występują choroby nerek; lekarz będzie sprawdzać czynność nerek u pacjenta.
- jeżeli pacjent ma bardzo duże stężenie glukozy we krwi, co może skutkować odwodnieniem organizmu (utrata zbyt dużej ilości płynów). Możliwe objawy odwodnienia wymienione są na początku punktu 4, „Możliwe działania niepożądane”. Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy poinformować lekarza, jeżeli u pacjenta wystąpił którykolwiek z wymienionych objawów.
- jeżeli pacjent przyjmuje leki obniżające ciśnienie tętnicze (leki przeciwnadciśnieniowe) i ma niskie ciśnienie tętnicze w wywiadzie (hipotensja). Więcej informacji podano niżej, w punkcie „Lek Xigduo a inne leki”.
- jeżeli pacjent przebył lub choruje na ciężką chorobę serca lub przebył udar mózgu.
- jeżeli u pacjenta często występują zakażenia układu moczowego; ten lek może przyczynić się do rozwoju zakażeń układu moczowego i dlatego lekarz może zlecić częstsze badania kontrolne aby dokładniej kontrolować stan zdrowia pacjenta; w przypadku zaistnienia u pacjenta poważnego zakażenia lekarz może rozważyć czasową zmianę stosowanego leczenia.
- jeżeli pacjent ma 75 lat lub więcej, nie powinien rozpoczynać stosowania tego leku ze względu na większe ryzyko niektórych działań niepożądanych.
- jeżeli pacjent przyjmuje inny lek przeciwcukrzycowy, który zawiera pioglitazon, pacjent nie powinien rozpoczynać stosowania tego leku.
- jeżeli u pacjenta występuje zwiększenie liczby czerwonych krwinek, obserwowane w wynikach badań.

Jeśli pacjent ma mieć duży zabieg chirurgiczny, nie może stosować leku Xigduo podczas zabiegu i przez pewien czas po nim. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Xigduo.

W przypadku wszystkich chorych na cukrzycę ważne jest regularne kontrolowanie stanu stóp oraz przestrzeganie wszelkich zaleceń dotyczących pielęgnacji stóp udzielanych przez lekarza.

Jeżeli którekolwiek z powyższych ostrzeżeń dotyczy pacjenta (lub jeżeli pacjent nie jest pewny), należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zastosowaniem tego leku.

Czynność nerek

Podczas leczenia lekiem Xigduo lekarz będzie kontrolować czynność nerek pacjenta przynajmniej raz na rok lub częściej, jeśli pacjent jest w podeszłym wieku i (lub) ma pogarszającą się czynność nerek.

Glukoza w moczu

Ze względu na mechanizm działania tego leku, podczas leczenia badania laboratoryjne będą wykazywać obecność cukru (glukozy) w moczu.

Dzieci i młodzież

Ten lek nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie został on przebadany w tej grupie pacjentów.

Lek Xigduo a inne leki

Jeśli pacjent będzie miał wstrzyknięty do krwiobiegu środek kontrastowy zawierający jod, na przykład w celu badania rentgenowskiego lub tomografii komputerowej, musi przerwać przyjmowanie leku Xigduo przed lub najpóźniej w momencie takiego wstrzyknięcia. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Xigduo.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Pacjent może wymagać częstszych kontroli stężenia glukozy we krwi i ocen czynności nerek lub też modyfikacji dawki leku Xigduo przez lekarza. Szczególnie ważne jest poinformowanie o następujących lekach:

- leki zwiększające wytwarzanie moczu (moczopędne). Lekarz może zalecić przerwanie stosowania tego leku; możliwe objawy nadmiernej utraty płynów z organizmu wymienione są na początku punktu 4 „Możliwe działania niepożądane”;
- inne leki zmniejszające stężenie cukru we krwi, takie jak insulina lub pochodne sulfonilomocznika; lekarz może zalecić zmniejszenie dawek tych innych leków, aby zapobiec wystąpieniu u pacjenta zbyt małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemii);
- cymetydyna, lek stosowany w leczeniu chorób i dolegliwości żołądkowych;
- leki rozszerzające oskrzela (agoniści receptorów beta-2 adrenergicznych), które są używane w leczeniu astmy;
- kortykosteroidy, które są używane w leczeniu stanów zapalnych w takich chorobach jak astma i zapalenie stawów;
- leki stosowane w leczeniu bólu i stanu zapalnego (NLPZ i inhibitory COX-2, takie jak ibuprofen i celekoksyb);
- pewne leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi (inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II).

Stosowanie leku Xigduo z alkoholem

Należy unikać spożywania nadmiernych ilości alkoholu podczas przyjmowania leku Xigduo, bowiem może to zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ciąża i karmienie piersią

Jeżeli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, powinna przerwać stosowanie leku Xigduo, ponieważ nie zaleca się jego stosowania w drugim i trzecim trymestrze (czyli w ostatnich 6 miesiącach) ciąży. Należy skonsultować się z lekarzem, aby ustalić najlepszy sposób kontroli glikemii podczas ciąży.

Jeśli pacjentka karmi lub chciałaby karmić piersią, powinna o tym powiedzieć lekarzowi, zanim zacznie przyjmować ten lek. Nie należy stosować tego leku w okresie karmienia piersią. Nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka karmiących matek.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten lek nie ma wpływu lub ma pomijalnie mały wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Stosowanie tego leku wraz z innymi lekami, które zmniejszają zawartość cukru we krwi, takimi jak insulina lub pochodne sulfonilomocznika, może spowodować nadmierne zmniejszenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemia), objawiające się osłabieniem, uczuciem zawrotu głowy, wzmożoną potliwością, szybką akcją serca, zaburzeniami widzenia lub trudnościami w koncentracji, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie należy prowadzić pojazdów ani używać narzędzi i obsługiwać maszyn, jeżeli pacjent zacznie odczuwać te objawy.

3. Jak stosować lek Xigduo

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką ilość leku stosować

- Ilość tego leku, jaką pacjent będzie przyjmować różni się w zależności od stanu pacjenta oraz aktualnie przyjmowanych dawek metforminy oraz/lub odrębnie przyjmowanych tabletek dapagliflozyny i metforminy. Lekarz poinformuje pacjenta dokładnie jakiej mocy tabletki tego leku pacjent ma przyjmować.
- Zalecana dawka to jedna tabletką dwa razy na dobę.

Jeśli pacjent ma zaburzoną czynność nerek, lekarz może przepisać mniejszą dawkę.

Stosowanie leku

- Tabletkę należy połknąć w całości popijając połową szklanki wody.
- Tabletkę należy przyjmować w trakcie posiłku. Ma to na celu zmniejszenie ryzyka działań niepożądanych ze strony żołądka.
- Tabletki należy przyjmować dwa razy na dobę, jedną rano (podczas śniadania) a jedną wieczorem (podczas kolacji).

Lekarz może zalecić stosowanie tego leku wraz z innymi lekami, aby obniżyć stężenie cukru we krwi. Mogą być to leki przyjmowane doustnie lub insulina podawana we wstrzyknięciu. Należy pamiętać, aby przyjmować te inne leki zgodnie z zaleceniami lekarza. Pomoże to uzyskać najlepsze wyniki leczenia.

Dieta i wysiłek fizyczny

Aby właściwie kontrolować cukrzycę, należy nadal stosować właściwą dietę i uprawiać ćwiczenia, nawet jeżeli pacjent stosuje ten lek. Ważne jest więc, aby nadal stosować się do zaleceń lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki dotyczących diety i ćwiczeń; w szczególności, jeżeli pacjent stosuje dietę cukrzycową mającą na celu utrzymanie właściwej masy ciała, pacjent powinien kontynuować tę dietę podczas stosowania tego leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Xigduo

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Xigduo, u pacjenta może wystąpić kwasica mleczanowa. Do objawów kwasicy mleczanowej należą: silne nudności lub wymioty, ból brzucha, kurcze mięśni, ciężkie zmęczenie lub utrudnienie oddychania. W przypadku wystąpienia u pacjenta kwasicy mleczanowej pacjent może natychmiast wymagać hospitalizacji, ponieważ kwasica mleczanowa może prowadzić do śpiączki. W takiej sytuacji należy natychmiast zaprzestać przyjmowania tego leku i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem (patrz punkt 2). Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie przyjęcia leku Xigduo

Nie należy stosować dawki podwójnej tego leku w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Xigduo

Nie należy przerywać stosowania tego leku bez porozumienia z lekarzem. Stężenie cukru we krwi może się zwiększyć po odstawieniu leku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy przerwać stosowanie leku Xigduo i jak najszybciej skonsultować się z lekarzem, jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych poważnych lub potencjalnie poważnych objawów niepożądanych:

- **Kwasica mleczanowa**, występująca bardzo rzadko (może wystąpić u maksymalnie 1 pacjenta na 10 000) Lek Xigduo może bardzo rzadko powodować wystąpienie bardzo ciężkiego działania niepożądanego, określanego jako kwasica mleczanowa (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Jeżeli wystąpi ona u

pacjenta, należy **przerwać przyjmowanie leku Xigduo i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem**, gdyż kwasica mleczanowa może doprowadzić do śpiączki.

- **Odwodnienie: utrata zbyt dużej ilości płynów z organizmu**, co zdarza się niezbyt często (może dotyczyć do 1 na 100 osób).

Oznaki i objawy odwodnienia:

- bardzo sucha skóra lub lepkość w jamie ustnej, bardzo wzmożone pragnienie,
- silne odczucie senności lub zmęczenia,
- oddawanie małej ilości wody (z moczem) lub brak oddawania moczu,
- przyspieszona akcja serca (tętno).

- **Zakażenia układu moczowego**, obserwowane często (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób).

Oznaki i objawy ciężkiego zakażenia układu moczowego:

- gorączka i (lub) dreszcze,
- uczucie pieczenia podczas oddawania moczu,
- ból pleców lub boku tułowia.

Niezbyt często u pacjenta może pojawić się krew w moczu, należy wówczas niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.

Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów niepożądanych:

- cukrzycowa kwasica ketonowa (rzadko, może wystąpić u 1 na 1000 osób)

Objawy kwasicy ketonowej (patrz także punkt 2 Ostrzeżenia i środki ostrożności):

- zwiększone stężenie „ciał ketonowych” w moczu lub we krwi
- szybka utrata masy ciała
- nudności lub wymioty
- ból brzucha
- silne pragnienie
- szybkie i głębokie oddechy
- splątanie
- nietypowa senność lub zmęczenie
- słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu.

Może ona wystąpić niezależnie od stężenia glukozy we krwi. Lekarz może zdecydować o wstrzymaniu lub zaprzestaniu stosowania leku Xigduo.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi jakikolwiek z poniższych objawów niepożądanych:

- **Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia)** – obserwowane bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób) podczas stosowania tego leku z pochodnymi sulfonilomocznika lub z innymi lekami zmniejszającymi zawartość cukru we krwi, takimi jak insulina.

Objawy małego stężenia cukru we krwi:

- drżenie, poty, uczucie niepokoju, przyspieszona akcja serca,
- uczucie głodu, ból głowy, zaburzenia widzenia,
- zmiany nastroju lub uczucie splątania.

Lekarz poinformuje jak należy postępować w przypadku za małego stężenia cukru we krwi i co robić, jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z powyższych objawów.

Inne działania niepożądane obejmują:

Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- nudności, wymioty,
- biegunka lub ból brzucha,
- utrata łaknienia.

Częste (mogą dotyczyć 1 na 10 pacjentów)

- zakażenia narządów płciowych (pleśniawki) członka lub pochwy (np. podrażnienie, świąd, nietypowa wydzielina lub przykry zapach),
- ból pleców,
- oddawanie większej niż zwykle ilości wody (moczu) lub potrzeba częstszego oddawania moczu,
- zmiany stężenia cholesterolu lub substancji tłuszczowych we krwi (stwierdzone w badaniach laboratoryjnych),
- zmiany liczby krwinek czerwonych we krwi (stwierdzone w badaniach laboratoryjnych),
- zaburzenia smaku
- zawroty głowy.

Niezbyt częste (mogą dotyczyć 1 na 100 pacjentów)

- pragnienie,
- zaparcia,
- dyskomfort przy oddawaniu moczu
- wstawanie w nocy, aby oddać mocz,
- suchość w ustach
- zmniejszenie masy ciała
- zmiany w wynikach badań laboratoryjnych krwi (np. kreatynina lub mocznik)
- zaburzenia czynności nerek.

Bardzo rzadkie (mogą dotyczyć 1 na 10000 pacjentów)

- zmniejszenie zawartości witaminy B₁₂ we krwi,
- nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, zapalenie wątroby,
- zaczerwienienie skóry (rumień), świąd lub swędząca wysypka (pokrzywka).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można również zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xigduo

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze lub pudełku po skrócie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xigduo

- Substancjami czynnymi leku są dapagliflozyna oraz chlorowodorek metforminy (metforminy HCl). Każda tabletkowa powlekana Xigduo 5 mg/850 mg zawiera jednowodny propanodiol dapagliflozyny w ilości odpowiadającej 5 mg dapagliflozyny oraz 850 mg chlorowodoru metforminy.

Każda tabletka powlekana Xigduo 5 mg/1000 mg zawiera jednowodny propanodiol dapagliflozyny w ilości odpowiadającej 5 mg dapagliflozyny oraz 1000 mg chlorowodoru metforminy.

- Inne składniki tabletki, to:
 - Rdzeń tabletki: hydroksypropyloceluloza (E463), celuloza mikrokrystaliczna (E460(i)), magnezu stearynian (E470b), karboksymetyloskrobia sodowa.
 - Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy (E1203), makrogol 3350 (E1520(iii)), talk (E553b), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenki (E172).

Jak wygląda lek Xigduo i co zawiera opakowanie

- Lek Xigduo 5 mg/850 mg ma postać owalnych, brązowych tabletek powlekanych o wymiarach 9,5 x 20 mm z wytłoczonym symbolem “5/850” po jednej stronie oraz kodem “1067” po drugiej stronie.
- Lek Xigduo 5 mg/1000 mg ma postać owalnych, żółtych tabletek powlekanych o wymiarach 10,5 x 21,5 mm z wytłoczonym symbolem “5/1000” po jednej stronie oraz kodem “1069” po drugiej stronie.

Tabletki powlekane leku Xigduo 5 mg/850 mg oraz tabletki powlekane Xigduo 5 mg/1000 mg są dostępne w blisterach z PCV/PCTFE/Aluminium. Produkt jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 56 oraz 60 tabletek powlekanych w blisterach bez perforacji, 60x1 tabletek powlekanych w perforowanych blisterach jednostkowych oraz w opakowaniach zbiorczych „multipak” zawierających 196 (2 opakowania po 98) tabletek powlekanych w blisterach bez perforacji.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Niemcy

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Aneks IV

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) są stosowane łącznie z dietą i aktywnością fizyczną u pacjentów z cukrzycą typu 2, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi.

W marcu 2016 r. posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (MAH) kanagliflozyny poinformował EMA o około dwukrotnym wzroście przypadków amputacji kończyny dolnej u pacjentów leczonych kanagliflozyną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, stwierdzonym podczas prowadzonego obecnie i sponsorowanego przez posiadacza pozwolenia badania dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych CANVAS. Ponadto analiza trwającego badania CANVAS-R obejmującego nerki, z udziałem podobnej liczby pacjentów jak w przypadku badania CANVAS, wykazała brak równowagi w odniesieniu do liczby przypadków amputacji.

Obok informacji otrzymanych przez EMA Niezależna Komisja ds. Monitorowania Danych (IDMC) dotyczących badań CANVAS i CANVAS-R, która ma dostęp do wszystkich danych dotyczących badań prowadzonych na zasadach próby otwartej i danych dotyczących bezpieczeństwa, zaleciła kontynuowanie badania, podjęcie działań mających na celu minimalizację potencjalnego ryzyka amputacji oraz odpowiednie informowanie pacjentów o tym ryzyku.

Komisja Europejska (KE) wszczęła procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 z dnia 15 kwietnia 2016 r.; zwrócono się do Komitetu PRAC o ocenę wpływu produktów leczniczych zawierających kanagliflozynę na stosunek korzyści do ryzyka, o ocenę, czy jest to kwestia efektu klasy, oraz o wydanie do dnia 31 marca 2017 r. zalecenia odnośnie do tego, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione, oraz czy dla zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania tych produktów konieczne są środki tymczasowe.

Bezpośredni komunikat adresowany do personelu medycznego rozprawdzono w dniu 2 maja 2016 r. w celu poinformowania personelu, że w trakcie badania klinicznego z zastosowaniem kanagliflozyny zaobserwowano dwukrotnie większą liczbę przypadków amputacji kończyny dolnej (przede wszystkim palca u nogi); podkreślono ponadto potrzebę udzielania pacjentom porad na temat znaczenia rutynowej profilaktycznej dbałości o stopy. W komunikacie poproszono także personel medyczny o rozważenie zaprzestania leczenia pacjentów, u których wystąpią zdarzenia poprzedzające amputację.

Ponadto PRAC uznał, że nie można wykluczyć efektu klasy, gdyż wszystkie inhibitory SGLT2 charakteryzują się takim samym mechanizmem działania, potencjalny mechanizm prowadzący do podwyższenia ryzyka amputacji pozostaje nieznanym, a określenie specyficznej przyczyny tylko w odniesieniu do leków zawierających kanagliflozynę nie jest w tej chwili możliwe. W związku z tym w dniu 6 lipca 2016 r. KE zwróciła się z wnioskiem o rozszerzenie obecnej procedury w celu włączenia wszystkich zatwierdzonych produktów z klasy inhibitorów SGLT2.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC

Po rozważeniu wszystkich dostępnych danych PRAC stwierdził, że wzrastająca ilość danych dotyczących amputacji w badaniach CANVAS i CANVAS-R potwierdza zwiększone ryzyko amputacji w przypadku stosowania kanagliflozyny; jest nieprawdopodobne, by różnica w zakresie ryzyka amputacji obserwowana w przypadku kanagliflozyny w porównaniu z placebo była kwestią przypadku. PRAC uznał także, że dane dotyczące przypadków amputacji, zgromadzone w wyniku badań klinicznych i nadzoru po wprowadzeniu do obrotu leków zawierających dapagliflozynę i empagliflozynę, nie są dostępne w takim samym stopniu jak dla leków zawierających kanagliflozynę, lub w ich przypadku miały miejsce pewne ograniczenia w gromadzeniu danych.

PRAC stwierdził ponadto, że obecnie nie jest możliwe określenie przyczyny zaobserwowanych przypadków nierównowagi w odniesieniu do ryzyka amputacji, którą można byłoby przypisać lekom zawierającym kanagliflozynę, a nie innym produktom tej klasy. Wszystkie leki należące do tej samej klasy charakteryzują się takim samym trybem działania i nie ma potwierdzonego mechanizmu stanowiącego przyczynę

specyficzną dla kanagliflozyny. Zatem mechanizm działania, który umożliwiłby ustalenie, którzy pacjenci są zagrożeni, nadal pozostaje niejasny.

PRAC zauważył, że jak dotąd podwyższone ryzyko amputacji stało się widoczne tylko w przypadku kanagliflozyny, ale ciągle trwa jedno duże badanie oceniające wpływ dapagliflozyny na układ sercowo-naczyniowy (DECLARE), a w ramach zakończonego analogicznego dużego badania oceniającego wpływ empagliflozyny (EMPA-REG) na ten układ nie gromadzono w sposób systematyczny danych dotyczących przypadków amputacji. W związku z tym obecnie nie można ustalić, czy podwyższone ryzyko amputacji stanowi efekt klasy, czy też nie.

Z tego powodu, po rozważeniu wszystkich przedłożonych danych i w świetle powyższych argumentów, PRAC stwierdził, że w przypadku wyżej wymienionych produktów stosunek korzyści do ryzyka pozostaje korzystny, ale uznał za uzasadnione wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych dotyczących wszystkich zatwierdzonych inhibitorów SGLT2, obejmujących dodanie informacji na temat ryzyka amputacji kończyny dolnej, a także odzwierciedlenie w planie zarządzania ryzykiem dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Termin planowanego zakończenia badań CANVAS i CANVAS-R oraz badań CREDENCE i DECLARE przypada odpowiednio w 2017 i 2020 r. Końcowa analiza tych badań, po ujawnieniu, dostarczy dalszych informacji na temat stosunku korzyści do ryzyka w przypadku inhibitorów SGLT2, zwłaszcza w odniesieniu do ryzyka amputacji kończyn dolnych.

Podstawy zalecenia PRAC

Mając na uwadze, że:

- PRAC rozważył procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 w odniesieniu do produktów wymienionych w aneksie A;
- PRAC dokonał przeglądu całości danych przedłożonych przez posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dotyczących ryzyka amputacji kończyn dolnych u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2);
- PRAC uznał, że dostępne dane dotyczące amputacji w badaniach CANVAS i CANVAS-R potwierdzają, iż leczenie kanagliflozyną może przyczynić się do podwyższenia ryzyka amputacji kończyny dolnej, przede wszystkim palca u nogi;
- PRAC wyraził także opinię, że mechanizm działania, który umożliwiłby ustalenie, którzy pacjenci są zagrożeni, nadal jest niejasny;
- PRAC stwierdził, że obecnie nie jest możliwe określenie przyczyny zaobserwowanej nierównowagi w odniesieniu do ryzyka amputacji, którą można byłoby przypisać lekom zawierającym kanagliflozynę, a nie innym produktom należącym do tej klasy;
- PRAC zauważył, że dane dotyczące przypadków amputacji, zgromadzone w wyniku badań klinicznych oraz nadzoru po wprowadzeniu do obrotu leków zawierających dapagliflozynę i empagliflozynę, nie są dostępne w takim samym stopniu jak w przypadku leków zawierających kanagliflozynę lub wystąpiły pewne ograniczenia w gromadzeniu danych na temat tych przypadków;
- W związku z tym PRAC uznał, że ryzyko może ewentualnie stanowić efekt klasy;
- Ponieważ nie można określić specyficznych czynników ryzyka, PRAC zalecił, by oprócz ogólnych czynników ryzyka amputacji potencjalnie przyczyniających się do tych przypadków, pacjentów informowano o znaczeniu rutynowej profilaktycznej dbałości o stopy i utrzymaniu odpowiedniego stopnia nawilżenia w ramach ogólnej porady mającej na celu zapobieganie amputacji;

- PRAC wyraził więc opinię, że ryzyko amputacji kończyny dolnej należy włączyć do druków informacyjnych dotyczących wszystkich produktów wymienionych w aneksie A oraz skierować do personelu medycznego i pacjentów ostrzeżenie z podkreśleniem znaczenia rutynowej profilaktycznej dbałości o stopy. W przypadku kanagliflozyny ostrzeżenie powinno także zawierać informację, że u pacjentów, u których wystąpią zdarzenia poprzedzające amputację, można rozważyć zaprzestanie leczenia. W drukach informacyjnych dotyczących kanagliflozyny uwzględniono także amputację kończyny dolnej (przede wszystkim palca u nogi) jako niepożądane działanie leku;
- PRAC uznał także, że dodatkowe informacje dotyczące przypadków amputacji należy gromadzić, korzystając z odpowiednich kart obserwacji klinicznej w przypadku badań klinicznych, kwestionariuszy uzupełniających w odniesieniu do przypadków obserwowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, wykazów terminów powszechnie zalecanych przez MedDRA w odniesieniu do zdarzeń poprzedzających amputację oraz odpowiednich metaanaliz dużych badań, w tym badań oceniających wpływ produktu na układ sercowo-naczyniowy. Wszystkie plany zarządzania ryzykiem należy odpowiednio zaktualizować przez wprowadzenie właściwej zmiany i przedłożyć w terminie jednego miesiąca od daty decyzji Komisji Europejskiej.

Z tego powodu PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka przy stosowaniu produktów zawierających inhibitory SGLT2, określonych w aneksie A, pozostaje korzystny, pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych i podjęcia dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, znajdujących odzwierciedlenie w planie zarządzania ryzykiem. W związku z tym PRAC zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla wyżej wymienionych produktów, o których mowa w aneksie A, w przypadku których odpowiednie części charakterystyki produktu leczniczego i ulotek dla pacjenta przedstawiono w aneksie III do zalecenia PRAC.

Opinia CHMP

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CHMP zgadza się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia.

Wnioski ogólne

W rezultacie CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance i Synjardy pozostaje korzystny, z zastrzeżeniem wprowadzenia do druków informacyjnych poprawek, które opisano powyżej.

W związku z powyższym CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance i Synjardy.