

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
Cada comprimido contém dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 5 mg de dapagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película  
Cada comprimido contém dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 5 mg de dapagliflozina e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
Comprimidos revestidos por película castanhos, biconvexos, ovais com 9,5 x 20 mm, com a gravação “5/850” numa face e com a gravação “1067” na outra face.

Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película  
Comprimidos revestidos por película amarelos, biconvexos, ovais com 10,5 x 21,5 mm, com a gravação “5/1000” numa face e com a gravação “1069” na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Xigduo é indicado em adultos com idade igual ou superior a 18 anos com diabetes *mellitus* tipo 2 como adjuvante da dieta e do exercício para melhorar o controlo da glicemia

- em doentes não controlados de forma adequada, com a dose máxima tolerada de metformina em monoterapia.
- em associação com outros medicamentos hipoglicemiantes, incluindo insulina, em doentes não controlados de forma adequada com metformina e estes medicamentos (ver nas secções 4.4, 4.5 e 5.1 os dados disponíveis para as diferentes associações).
- em doentes a receber tratamento com a associação de dapagliflozina e metformina em comprimidos separados.

## 4.2 Posologia e modo de administração

### Posologia

*Adultos com função renal normal (TFG  $\geq$  90 ml/min)*

*Para doentes não controlados de forma adequada com metformina em monoterapia ou metformina em associação com outros medicamentos hipoglicemiantes incluindo insulina*

A dose recomendada é um comprimido duas vezes por dia. Cada comprimido contém uma dose fixa de dapagliflozina e metformina (ver secção 2). Doentes não controlados de forma adequada com metformina em monoterapia ou em associação com outros medicamentos hipoglicemiantes, incluindo insulina, devem receber uma dose diária total de Xigduo equivalente a 10 mg de dapagliflozina, mais a dose diária total de metformina, ou a dose terapêutica adequada mais próxima, já em utilização. Quando Xigduo é utilizado em associação com a insulina ou um secretagogo de insulina como a sulfonilureia, deve ser considerada uma dose mais baixa de insulina ou da sulfonilureia para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secções 4.5 e 4.8).

*Para doentes que mudam de dapagliflozina e metformina em comprimidos separados*

Doentes que mudam de dapagliflozina (dose diária total 10 mg) e metformina em comprimidos separados para Xigduo, devem receber as mesmas doses diárias de dapagliflozina e metformina já utilizadas ou a dose terapêutica mais próxima e adequada de metformina.

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

Não se recomenda ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro, TFG 60-89 ml/min. A dose máxima diária de metformina é 3.000 mg e deve ser preferencialmente dividida em 2-3 doses diárias. Contudo, redução de dose pode ser considerada em relação ao declínio da função renal. Caso não esteja disponível uma dosagem adequada de Xigduo, devem utilizar-se os componentes individuais em separado em vez da combinação de dose fixa.

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento com medicamentos contendo metformina e, a partir daí, com uma frequência mínima anual. Nos doentes com maior risco de o compromisso renal continuar a evoluir e nos idosos, a função renal deve ser avaliada com maior frequência, p.ex., a cada 3-6 meses.

Não se recomenda a utilização de Xigduo em doentes com TFG  $<$  60 ml/min (ver secção 4.4). A eficácia de dapagliflozina é dependente da função renal, e a eficácia é reduzida em doentes que têm compromisso renal moderado e provavelmente ausente em doentes com compromisso renal grave.

#### *Compromisso hepático*

Este medicamento não pode ser utilizado em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

#### *Idosos ( $\geq$ 65 anos)*

Uma vez que a metformina é eliminada em parte pelos rins, e porque os doentes idosos são mais suscetíveis a ter a função renal diminuída, este medicamento deve ser usado com precaução à medida que a idade aumenta. É necessário monitorizar a função renal para prevenir a ocorrência de acidose láctica associada à metformina, em particular nos doentes idosos (ver secções 4.3 e 4.4). Deverá ser considerado o risco de depleção de volume com a dapagliflozina (ver secções 4.4 e 5.2).

A experiência terapêutica com dapagliflozina em doentes com idade igual ou superior a 75 anos é limitada, pelo que não se recomenda iniciar a terapêutica nesta população.

#### População pediátrica

A segurança e eficácia de Xigduo em crianças e adolescentes dos 0 até < 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Xigduo deve ser administrado duas vezes por dia, com as refeições, para reduzir as reações adversas gastrointestinais associadas com metformina.

### **4.3 Contraindicações**

Xigduo é contraindicado em doentes com:

- hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- qualquer tipo de acidose metabólica aguda (tal como acidose láctica ou cetoacidose diabética);
- pré-coma diabético;
- insuficiência renal aguda (TFG < 30 ml/min) (ver secções 4.4 e 5.2);
- situações agudas com potencial para alterar a função renal, tais como:
  - desidratação,
  - infeção grave,
  - choque;
- doença aguda ou crónica passível de causar hipoxia tecidual, tais como:
  - insuficiência cardíaca ou respiratória,
  - enfarte do miocárdio recente,
  - choque;
- compromisso hepático (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2);
- intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo (ver secção 4.5).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Geral

Xigduo não deve ser utilizado em doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 nem no tratamento da cetoacidose diabética.

#### Acidose láctica

A acidose láctica, é uma complicação metabólica muito rara, mas grave, que ocorre habitualmente com o agravamento agudo da função renal, com a doença cardiorrespiratória ou com a sepsia. Com o agravamento agudo da função renal, dá-se uma acumulação de metformina que aumenta o risco de acidose láctica.

Em caso de desidratação (diarreia ou vômitos graves, febre ou redução da ingestão de líquidos), o Xigduo deve ser temporariamente interrompido, recomendando-se contactar um profissional de saúde.

Os medicamentos que podem comprometer a função renal de forma aguda (tais como anti-hipertensores, diuréticos e AINE) devem ser iniciados com precaução nos doentes tratados com

metformina. Outros fatores de risco de acidose láctica são o consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática, diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado e quaisquer situações associadas a hipóxia, assim como a utilização concomitante de medicamentos que possam provocar acidose láctica (ver secções 4.3 e 4.5).

Os doentes e/ou os cuidadores devem ser informados do risco de acidose láctica. A acidose láctica caracteriza-se por dispneia acidótica, dor abdominal, câibras musculares, astenia e hipotermia, seguidas de coma. Se ocorrerem sintomas suspeitos, o doente deve parar de tomar Xigduo e procurar assistência médica imediata. Os resultados laboratoriais que permitem o diagnóstico são a diminuição do pH do sangue ( $< 7,35$ ), o aumento das concentrações plasmáticas de lactato ( $> 5$  mmol/l) e o aumento do hiato aniónico e do quociente lactato/piruvato.

#### Função renal

A eficácia de dapagliflozina, um componente deste medicamento, é dependente da função renal, e a eficácia é reduzida em doentes com compromisso renal moderado e provavelmente ausente em doentes com compromisso renal grave. Por conseguinte, este medicamento não é recomendado para utilização em doentes com compromisso renal moderado a grave (doentes com TFG  $< 60$  ml/min) (ver secção 4.2).

A metformina é excretada pelos rins, e a insuficiência renal moderada a grave aumenta o risco de acidose láctica (ver secção 4.4).

A função renal deve ser avaliada:

- Antes do início do tratamento e, depois, com regularidade (ver secções 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).
- Para função renal com níveis de TFG próximas de compromisso renal moderado e em doentes idosos, pelo menos 2 a 4 vezes por ano.
- Antes de iniciar medicação concomitante que pode reduzir a função renal e depois periodicamente.
- Se a função renal diminuir abaixo de TFG  $< 60$  ml/min, o tratamento deve ser interrompido.
- A metformina está contraindicada em doentes com TFG  $< 30$  ml/min e deve ser temporariamente interrompida na presença de situações que alterem a função renal (ver secção 4.3).

A diminuição da função renal em doentes idosos é frequente e assintomática. Recomenda-se precaução especial em situações em que a função renal pode ficar comprometida, por exemplo quando se inicia terapêutica anti-hipertensiva ou diurética ou quando se inicia tratamento com um AINE.

#### Utilização em doentes em risco de depleção de volume, hipotensão e/ou desequilíbrio eletrolítico

Devido ao seu mecanismo de ação, a dapagliflozina aumenta a diurese associada a uma diminuição modesta da tensão arterial (ver secção 5.1), que pode ser mais pronunciada em doentes com concentrações glicémicas aumentadas.

Não se recomenda a utilização deste medicamento em doentes tratados com diuréticos da ansa (ver secção 4.5) ou que tenham depleção de volume, p.ex. devido a doença aguda (como doença gastrointestinal).

Deverá ser tomada precaução em doentes para os quais a dapagliflozina ao induzir redução na tensão arterial pode representar um risco, tais como doentes com doença cardiovascular conhecida, doentes em terapêutica anti-hipertensiva com uma história de hipotensão ou doentes idosos.

Para doentes tratados com este medicamento, no caso de situações intercorrentes que podem levar à depleção de volume, recomenda-se monitorização cuidadosa do estado do volume (p.ex. exame físico, medições da tensão arterial, análises laboratoriais incluindo hematócrito) e eletrólitos. Recomenda-se interrupção temporária do tratamento com este medicamento para doentes que desenvolvam depleção de volume até a depleção estar corrigida (ver secção 4.8).

#### Cetoacidose diabética

Foram notificados casos raros de cetoacidose diabética (CAD), incluindo casos apresentando risco de vida, em doentes tratados com inibidores do SGLT2, incluindo dapagliflozina, em ensaios clínicos e pós-comercialização. Em alguns dos casos a condição apresentada foi atípica observando-se um aumento apenas moderado dos níveis glicémicos, abaixo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Desconhece-se se é mais provável ocorrer CAD com doses mais elevadas de dapagliflozina.

Deverá ser considerado risco de cetoacidose diabética no caso de ocorrerem sintomas inespecíficos como náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade respiratória, confusão, fadiga ou sonolência involuntárias. Se ocorrerem estes sintomas os doentes devem ser imediatamente avaliados para cetoacidose, independentemente do nível de glicemia.

Nos doentes em que se suspeita ou se confirma CAD, o tratamento com dapagliflozina deve ser imediatamente descontinuado.

O tratamento deve ser interrompido em doentes hospitalizados para realizar procedimentos cirúrgicos *major* ou no caso de doenças agudas graves. Em ambos os casos, o tratamento com dapagliflozina pode ser reiniciado uma vez estabilizada a condição do doente.

Antes de iniciar dapagliflozina, devem ser tidos em consideração na história clínica do doente os fatores que possam predispor a cetoacidose.

Os doentes que podem estar em maior risco de CAD incluem doentes com uma baixa reserva funcional da célula-beta (p.ex. doentes com diabetes tipo 2 com péptido-C diminuído ou diabetes latente autoimune do adulto (LADA) ou doentes com história de pancreatite), doentes com condições que conduzam a restrição de ingestão alimentar ou desidratação grave, doentes para os quais as doses de insulina são reduzidas e doentes com aumentos nas necessidades de insulina devido a doença aguda, cirurgia ou abuso de álcool. Os inibidores do SGLT2 devem ser utilizados com precaução nestes doentes.

Não se recomenda reiniciar o tratamento com inibidores do SGLT2 em doentes com CAD prévia enquanto tomavam inibidor do SGLT2, a menos que claramente se identifique e se resolva outro fator precipitante.

A segurança e a eficácia de dapagliflozina em doentes com diabetes tipo 1 não foram estabelecidas e dapagliflozina não deve ser utilizada para o tratamento de doentes com diabetes tipo 1. Dados limitados de ensaios clínicos sugerem que a CAD ocorre com frequência quando doentes com diabetes tipo 1 são tratados com inibidores do SGLT2.

#### Infeções do trato urinário

Numa análise agrupada até às 24 semanas, foram notificadas com mais frequência infeções do trato urinário para a dapagliflozina comparativamente a placebo (ver secção 4.8). A pielonefrite foi pouco frequente e ocorreu numa frequência semelhante ao controlo. A excreção urinária de glucose

pode estar associada com um aumento do risco de infeção do trato urinário; pelo que, a interrupção temporária do tratamento deve ser considerada quando se tratam pielonefrite ou urosepsis.

#### Idosos ( $\geq 65$ anos)

Os doentes idosos são mais suscetíveis de ter compromisso da função renal, e/ou de serem tratados com medicamentos anti-hipertensores que podem causar alterações na função renal tais como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os bloqueadores tipo I do recetor da angiotensina II (ARA). Aplicam-se as mesmas recomendações para a função renal aos doentes idosos bem como a todos os doentes (ver secções 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

Em indivíduos com idade  $\geq 65$  anos, uma proporção maior de indivíduos tratados com dapagliflozina teve reações adversas relacionadas com compromisso ou insuficiência renal em comparação com placebo. A reação adversa notificada com mais frequência relacionada com a função renal foi a creatinina sérica aumentada, a maioria das quais foi transitória e reversível (ver secção 4.8).

Os doentes idosos podem estar em maior risco de depleção de volume e é mais provável serem tratados com diuréticos. Em indivíduos com idade  $\geq 65$  anos, uma proporção maior de indivíduos tratados com dapagliflozina teve reações adversas relacionadas com a depleção de volume (ver secção 4.8).

A experiência terapêutica em doentes com idade igual ou superior a 75 anos é limitada. Não se recomenda iniciar a terapêutica nesta população (ver secções 4.2 e 5.2).

#### Insuficiência cardíaca

A experiência na classe I-II da *New York Heart Association* (NYHA) é limitada, e não existe experiência em estudos clínicos com a dapagliflozina nas classes III-IV da NYHA.

#### Utilização em doentes tratados com pioglitazona

Enquanto uma relação de causalidade entre a dapagliflozina e o cancro da bexiga for pouco provável (ver secções 4.8 e 5.3), como medida de precaução, não se recomenda a utilização deste medicamento em doentes tratados concomitantemente com pioglitazona. Os dados epidemiológicos disponíveis para a pioglitazona sugerem um pequeno aumento do risco de cancro da bexiga em doentes diabéticos tratados com pioglitazona.

#### Hematócrito elevado

Durante o tratamento com dapagliflozina foi observado um hematócrito aumentado (ver secção 4.8); assim, justifica-se precaução em doentes já com hematócrito elevado.

#### Amputações dos membros inferiores

Em ensaios clínicos de longa duração a decorrer com outro inibidor SGLT2, foi observado um aumento dos casos de amputação de membros inferiores (principalmente dos dedos dos pés). Desconhece-se se isto constitui um efeito de classe. Tal como é recomendado para todos os doentes com diabetes é importante aconselhar os doentes sobre os cuidados preventivos de rotina dos pés.

#### Associações não estudadas

A dapagliflozina não foi estudada em associação com análogos do peptídeo 1 semelhantes ao glucagon (GLP-1).

#### Avaliações laboratoriais de urina

Devido ao seu mecanismo de ação, doentes a tomar este medicamento irão apresentar testes positivos para a glucose na sua urina.

#### Administração de agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados pode provocar nefropatia induzida pelo contraste, resultando na acumulação de metformina e no aumento do risco de acidose láctica. A utilização de Xigduo deve ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.2 e 4.5).

#### Cirurgia

A utilização de Xigduo deve ser interrompida no momento da cirurgia com anestesia geral, espinal ou epidural. A terapêutica só se pode reiniciar pelo menos 48 horas após a cirurgia ou retoma da alimentação por via oral e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.

#### Alteração do estado clínico dos doentes com diabetes tipo 2 previamente controlada

Uma vez que este medicamento contém metformina, um doente com diabetes tipo 2 anteriormente bem controlado que desenvolva anomalias laboratoriais ou doença clínica (especialmente doença vaga e mal definida) deve ser imediatamente avaliado para evidência de cetoacidose ou de acidose láctica. A avaliação deverá incluir níveis de eletrólitos séricos e cetonas, glicemia e, se indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato e metformina. Se ocorrer qualquer forma de acidose, o tratamento deve ser imediatamente suspenso e iniciadas outras medidas corretivas apropriadas.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A administração concomitante de doses múltiplas de dapagliflozina e metformina não alterou significativamente o perfil farmacocinético quer da dapagliflozina ou da metformina em indivíduos saudáveis.

Não foram realizados estudos de interação para Xigduo. Os textos seguintes refletem a informação disponível sobre cada uma das substâncias ativas individualmente.

#### Dapagliflozina

##### Interações farmacodinâmicas

##### *Diuréticos*

Este medicamento pode aumentar o efeito diurético da tiazida e dos diuréticos da ansa e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão (ver secção 4.4).

##### *Insulina e secretagogos de insulina*

A insulina e os secretagogos de insulina, como as sulfonilureias, provocam hipoglicemia. Assim, pode ser necessária uma dose mais baixa de insulina ou secretagogos de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia quando utilizados em associação com dapagliflozina (ver secções 4.2 e 4.8).

##### Interações farmacocinéticas

O metabolismo da dapagliflozina é principalmente via conjugação do glicuronídeo mediado pela UDP-glicuronosiltransferase 1A9 (UGT1A9).

Em estudos *in vitro*, a dapagliflozina não inibiu o citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, nem induziu o CYP1A2, CYP2B6 ou



CYP3A4. Assim, não é esperado que este medicamento altere a depuração metabólica de medicamentos administrados concomitantemente e que são metabolizados por estas enzimas.

#### Efeitos de outros medicamentos na dapagliflozina

Estudos de interação realizados em indivíduos saudáveis, utilizando essencialmente um desenho de dose única, sugerem que a farmacocinética da dapagliflozina não é alterada pela pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibose, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartan ou sinvastatina.

Após administração concomitante de dapagliflozina com rifampicina (um indutor de vários transportadores ativos e enzimas metabolizadoras de fármacos) foi observada uma diminuição de 22% na exposição sistêmica (AUC) de dapagliflozina, mas sem efeito clinicamente significativo na excreção urinária de glucose nas 24-horas. Não se recomenda qualquer ajuste posológico. Não é esperado um efeito clinicamente relevante com outros indutores (p.ex. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Após administração concomitante de dapagliflozina com ácido mefenâmico (um inibidor da UGT1A9), foi observado um aumento de 55% na exposição sistêmica de dapagliflozina, mas sem efeito clinicamente relevante na excreção urinária de glucose nas 24-horas. Não se recomenda qualquer ajuste posológico.

#### Efeitos da dapagliflozina noutros medicamentos

Em estudos de interação realizados em indivíduos saudáveis, utilizando essencialmente um desenho de dose única, a dapagliflozina não alterou a farmacocinética da pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartan, digoxina (um substrato da P-gp) ou varfarina (S-varfarina, um substrato do CYP2C9), ou os efeitos anticoagulantes da varfarina medidos pelo INR (Razão Internacional Normalizada). A associação de uma dose única de dapagliflozina 20 mg e sinvastatina (um substrato do CYP3A4) resultou num aumento de 19% na AUC da sinvastatina e num aumento de 31% na AUC do ácido da sinvastatina. Os aumentos da exposição da sinvastatina e do ácido da sinvastatina não foram considerados clinicamente relevantes.

#### Outras interações

Não foram estudados os efeitos do tabagismo, dieta, produtos à base de plantas e consumo de álcool na farmacocinética da dapagliflozina.

#### Interferência com o teste 1,5-anidroglicitol (1,5-AG)

Não se recomenda a monitorização do controlo glicémico com o teste 1,5-AG dado que as determinações do 1,5-AG não são fiáveis na avaliação do controlo glicémico em doentes a tomar inibidores SGLT2. Utilize métodos alternativos para monitorizar o controlo glicémico.

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

#### Metformina

##### Utilização concomitante não recomendada

As substâncias catiónicas que são eliminadas por secreção renal tubular (p.ex. cimetidina) poderão interagir com a metformina competindo pelos sistemas de transporte renais tubulares comuns. Um estudo realizado em sete voluntários saudáveis normais demonstrou que a cimetidina, administrada a 400 mg duas vezes por dia, aumentou em cerca de 50% a exposição sistêmica (AUC) à metformina e em cerca de 81% a  $C_{max}$ . Assim, quando são administrados concomitantemente medicamentos catiónicos que são eliminados por secreção renal tubular, deve ser considerada uma

monitorização cuidadosa do controlo glicémico, o ajuste da dose dentro da posologia recomendada e a introdução de alterações no tratamento diabético.

#### *Álcool*

A intoxicação alcoólica está associada a um risco acrescido de acidose láctica, particularmente em casos de jejum, má nutrição ou compromisso hepático devido à metformina, a substância ativa deste medicamento (ver secção 4.4). Deve evitar-se o consumo de álcool e de medicamentos que contenham álcool.

#### *Agentes de contraste iodados*

A administração intravascular de agentes de contraste iodados pode provocar nefropatia induzida pelo contraste, resultando na acumulação de metformina e no aumento do risco de acidose láctica. A utilização de Xigduo deve ser interrompida antes, ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.2 e 4.4).

#### Associações que requerem precauções de utilização

Os glucocorticoides (administrados pelas vias sistémica e local), agonistas beta-2 e diuréticos possuem uma atividade hiperglicémica intrínseca. O doente deve ser informado e submetido a uma monitorização mais frequente da glicemia, especialmente no início do tratamento com esses medicamentos. Se necessário, deve ajustar-se a dose do medicamento hipoglicemiante durante a terapêutica com o outro medicamento e na sua interrupção.

Alguns medicamentos podem afetar negativamente a função renal, o que pode aumentar o risco de acidose láctica; p.ex.: AINEs, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX) 2, inibidores da ECA, inibidores do recetor da angiotensina II e diuréticos, sobretudo diuréticos da ansa. Quando se iniciam ou utilizam esses medicamentos em associação com metformina, é necessária uma monitorização atenta da função renal.

#### *Insulina e secretagogos de insulina*

A insulina e os secretagogos de insulina, tal como as sulfonilureias, provocam hipoglicemia. Assim, pode ser necessária uma dose mais baixa de insulina ou secretagogos de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia quando utilizados em associação com metformina (ver secções 4.2 e 4.8).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Xigduo ou dapagliflozina em mulheres grávidas. Os estudos em ratos tratados com dapagliflozina revelaram toxicidade no desenvolvimento dos rins no período de tempo correspondente ao segundo e terceiro trimestres de gravidez humana (ver secção 5.3). Pelo que, não se recomenda a utilização deste medicamento durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez. Um número limitado de dados disponíveis da utilização de metformina em mulheres grávidas não indica um aumento do risco de malformações congénitas. Os estudos em animais com metformina não indicam efeitos nocivos com respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário ou fetal, parto ou desenvolvimento pós-parto (ver secção 5.3).

Quando uma doente planeie engravidar, e durante a gravidez, recomenda-se que a diabetes não seja tratada com este medicamento, mas seja utilizada insulina para manter os níveis de glicemia o mais próximo possível do normal, para reduzir o risco de malformações do feto associadas com níveis de glicemia anormais.

### Amamentação

Desconhece-se se este medicamento ou dapagliflozina (e/ou os seus metabolitos) são excretados no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de dapagliflozina/metabolitos no leite, bem como efeitos mediados farmacologicamente na descendência em amamentação (ver secção 5.3). A metformina é excretada no leite humano em pequenas quantidades. Não pode ser excluído o risco para os recém-nascidos/lactentes.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a amamentação.

### Fertilidade

Não foi estudado o efeito deste medicamento ou de dapagliflozina na fertilidade dos humanos. A dapagliflozina não revelou efeitos na fertilidade de ratos macho e fêmea, em qualquer dose testada. Para a metformina, os estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de dapagliflozina ou metformina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando este medicamento é utilizado em associação com medicamentos hipoglicemiantes conhecidos por causarem hipoglicemia.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

Foi demonstrada bioequivalência de Xigduo com a administração concomitante de dapagliflozina e metformina (ver secção 5.2). Não foram realizados ensaios clínicos terapêuticos com comprimidos de Xigduo.

### Dapagliflozina mais metformina

#### Resumo do perfil de segurança

Numa análise de 5 estudos controlados com placebo, de dapagliflozina em associação com metformina, os resultados de segurança foram similares aos da análise agrupada pré-especificada de 12 estudos controlados com placebo, de dapagliflozina (ver abaixo Dapagliflozina, *Resumo do perfil de segurança*). Não foram identificadas reações adversas adicionais no grupo da associação de dapagliflozina e metformina comparativamente às notificadas para os componentes isoladamente. Na análise agrupada realizada em separado de dapagliflozina em associação à metformina, 623 indivíduos foram tratados com dapagliflozina 10 mg em associação à metformina e 523 foram tratados com placebo mais metformina.

### Dapagliflozina

#### Resumo do perfil de segurança

Numa análise agrupada pré-especificada de 13 estudos controlados com placebo, 2.360 indivíduos foram tratados com dapagliflozina 10 mg e 2.295 foram tratados com placebo.

A reação adversa notificada com mais frequência foi a hipoglicemia, sendo dependente do tipo de terapêutica base utilizada em cada estudo. A frequência de episódios *minor* de hipoglicemia foi semelhante entre os grupos de tratamento, incluindo placebo, com exceção dos estudos de terapêutica adjuvante à sulfonilurea (SU) e adjuvante à insulina. Terapêuticas de associação com sulfonilureia e adjuvante à insulina tiveram taxas mais elevadas de hipoglicemia (ver *Hipoglicemia* abaixo).

### Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas foram identificadas em ensaios clínicos controlados com placebo de dapagliflozina mais metformina, ensaios clínicos de dapagliflozina e ensaios clínicos de metformina e experiência pós-comercialização. Nenhuma foi identificada como relacionada com a dose. As reações adversas abaixo mencionadas estão listadas de acordo com a frequência e classes de sistemas de órgãos. As categorias de frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 1. Reações adversas em ensaios clínicos com dapagliflozina e metformina de liberação imediata e dados pós-comercialização<sup>a</sup>**

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Muito raros</b>
<i>Infeções e infestações</i>		Vulvovaginite, balanite e infecções genitais relacionadas <sup>*,b,c</sup> Infecção do trato urinário <sup>*,b,d</sup>	Infeção fúngica <sup>**</sup>		
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Hipoglicemia (quando utilizado com SU ou insulina) <sup>b</sup>		Depleção de volume <sup>**,b,e</sup> Sede <sup>**</sup>	Cetoacidose diabética <sup>k</sup>	Acidose láctica <sup>§</sup> Carência de vitamina B12 <sup>h,§</sup>
<i>Doenças do sistema nervoso</i>		Alteração do paladar <sup>§</sup> Tonturas			
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Sintomas gastrointestinais <sup>i,§</sup>		Obstipação <sup>**</sup> Boca seca <sup>**</sup>		
<i>Afeções hepatobiliares</i>					Afeções da função hepática <sup>§</sup> Hepatite <sup>§</sup>
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>					Urticária <sup>§</sup> Eritema <sup>§</sup> Prurido <sup>§</sup>
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>		Dorsalgia <sup>*</sup>			
<i>Doenças renais e urinárias</i>		Disúria <sup>*</sup> Poliúria <sup>*,f</sup>	Noctúria <sup>**</sup> Compromisso renal <sup>**,b</sup>		

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>			Prurido vulvovaginal** Prurido genital**		
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		Hematócrito aumentado <sup>g</sup> Clearance renal da creatina diminuída <sup>b</sup> Dislipidemia <sup>j</sup>	Creatininemia aumentada <sup>**b</sup> Ureia no sangue aumentada <sup>**</sup> Peso diminuído <sup>**</sup>		

<sup>a</sup>A tabela mostra as reações adversas identificadas até às 24-semanas (curta duração) independentemente do resgate glicémico, exceto as marcadas com <sup>§</sup>, para as quais as reações adversas e as categorias de frequência são baseadas em informação do Resumo das Características do Medicamento da metformina disponível na União Europeia.

<sup>b</sup>Ver abaixo subsecção correspondente para informação adicional.

<sup>c</sup>Vulvovaginite, balanite e infeções genitais relacionadas inclui, p.ex. os termos preferenciais pré-definidos: infeção vulvovaginal micótica, infeção vaginal, balanite, infeção fúngica genital, candidíase vulvovaginal, vulvovaginite, balanite por *Candida*, candidíase genital, infeção genital, infeção genital masculina, infeção peniana, vulvite, vaginite bacteriana, abcesso vulvar.

<sup>d</sup>Infeção do trato urinário inclui os seguintes termos preferenciais, listados por ordem de frequência notificada: infeção do trato urinário, cistite, infeção do trato urinário por *Escherichia*, infeção das vias geniturinárias, pielonefrite, trigonite, uretrite, infeção renal e prostatite.

<sup>e</sup>Depleção de volume inclui, p.ex. os termos preferenciais pré-definidos: desidratação, hipovolémia, hipotensão.

<sup>f</sup>Poliúria inclui os termos preferenciais: poliaquiúria, poliúria, aumento do débito urinário.

<sup>g</sup>Variações médias desde o início no hematócrito foram de 2,30% para dapagliflozina 10 mg *versus* -0,33% para placebo. Valores de hematócrito > 55% foram notificados em 1,3% dos indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg *versus* 0,4% dos indivíduos placebo.

<sup>h</sup>O tratamento de longa duração com metformina tem sido associado a uma diminuição da absorção de vitamina B12 o que pode resultar muito raramente numa deficiência de vitamina B12 (p.ex. anemia megaloblastica) clinicamente significativa.

<sup>i</sup>Sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite ocorrem mais frequentemente durante o início da terapêutica e resolvem-se espontaneamente na maioria dos casos.

<sup>j</sup>Porcentagem média de variação desde o início para dapagliflozina 10 mg *versus* placebo, foi respetivamente: colesterol total 2,5% *versus* 0,0%; colesterol HDL 6,0% *versus* 2,7%; colesterol LDL 2,9% *versus* -1,0%; triglicéridos -2,7% *versus* -0,7%.

<sup>k</sup>Ver secção 4.4

\*Notificadas em  $\geq 2\%$  dos indivíduos e mais  $\geq 1\%$  e pelo menos mais 3 indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg em comparação com placebo.

\*\*Notificadas pelo investigador como possivelmente relacionadas, provavelmente relacionadas ou relacionadas com o tratamento do estudo e notificadas em  $\geq 0,2\%$  dos indivíduos e mais  $\geq 0,1\%$  e pelo menos mais 3 indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg em comparação com placebo.

## Descrição de reações adversas selecionadas

### Dapagliflozina mais metformina

#### Hipoglicemia

Em estudos com dapagliflozina em associação combinada com metformina, foram notificados episódios *minor* de hipoglicemia com frequências semelhantes no grupo tratado com dapagliflozina

10 mg mais metformina (6,9%) e no grupo placebo mais metformina (5,5%). Não foram notificados acontecimentos *major* de hipoglicemia.

Num estudo em associação combinada à metformina e uma sulfonilureia, até às 24 semanas, foram notificados episódios *minor* de hipoglicemia em 12,8% dos indivíduos que receberam dapagliflozina 10 mg mais metformina e uma sulfonilureia e em 3,7% dos indivíduos que receberam placebo mais metformina e uma sulfonilureia. Não foram notificados episódios *major* de hipoglicemia.

#### Dapagliflozina

##### Hipoglicemia

A frequência de hipoglicemia depende do regime terapêutico de base utilizado em cada estudo.

Nos estudos da dapagliflozina em associação com metformina ou em associação com sitagliptina (com ou sem metformina), a frequência de episódios *minor* de hipoglicemia foi semelhante (< 5%) entre grupos de tratamento, incluindo placebo, até às 102 semanas de tratamento. Em todos os estudos, os acontecimentos *major* de hipoglicemia foram pouco frequentes e comparáveis entre grupos tratados com dapagliflozina ou placebo. Num estudo de terapêutica adjuvante à insulina foram observadas taxas mais elevadas de hipoglicemia (ver secção 4.5).

Num estudo adjuvante à insulina até às 104 semanas, foram notificados episódios *major* de hipoglicemia em 0,5% e 1,0% dos indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg mais insulina nas Semanas 24 e 104, respetivamente, e em 0,5% dos indivíduos dos grupos tratados com placebo mais insulina nas Semanas 24 e 104. Nas Semanas 24 e 104 foram notificados episódios *minor* de hipoglicemia, respetivamente, em 40,3% e 53,1% dos indivíduos que receberam dapagliflozina 10 mg mais insulina e em 34,0% e 41,6% dos indivíduos que receberam placebo mais insulina.

##### Depleção de volume

Foram notificadas reações relacionadas com a depleção de volume (incluindo, notificações de desidratação, hipovolémia ou hipotensão) em 1,1% e 0,7% dos indivíduos que foram tratados com dapagliflozina 10 mg e placebo, respetivamente; ocorreram reações graves em < 0,2% dos indivíduos distribuídas entre a dapagliflozina 10 mg e placebo (ver secção 4.4).

##### Vulvovaginites, balanites e infeções genitais relacionadas

Foram notificadas vulvovaginites, balanites e infeções genitais relacionadas em 5,5% e 0,6% dos indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg e placebo, respetivamente. A maioria das infeções foram ligeiras a moderadas, e os indivíduos responderam ao ciclo inicial de tratamento convencional e raramente resultaram em interrupção do tratamento com dapagliflozina. Estas infeções foram mais frequentes em mulheres (8,4% e 1,2% para dapagliflozina e placebo, respetivamente), e indivíduos com história prévia foram mais propensos a ter uma infeção recorrente.

##### Infeções do trato urinário

Foram notificadas mais frequentemente infeções do trato urinário para a dapagliflozina em comparação com placebo (4,7% *versus* 3,5%, respetivamente; ver secção 4.4). A maioria das infeções foram ligeiras a moderadas, e os indivíduos responderam ao ciclo inicial de tratamento convencional e raramente resultaram em interrupção do tratamento com dapagliflozina. Estas infeções foram mais frequentes em mulheres, e indivíduos com história prévia foram mais propensos a ter uma infeção recorrente.

### Creatinina aumentada

Reações adversas ao fármaco relacionadas com creatinina aumentada foram agrupadas (p.ex. clearance renal da creatina diminuída, compromisso renal, creatininemia aumentada e taxa de filtração glomerular diminuída). Este agrupamento de reações foi notificado em 3,2% e 1,8% de doentes que receberam dapagliflozina 10 mg e placebo, respetivamente. Em doentes com função renal normal ou compromisso renal ligeiro (TFGe inicial  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) este agrupamento de reações foi notificado em 1,3% e 0,8% dos doentes que receberam dapagliflozina 10 mg e placebo, respetivamente. Estas reações foram mais frequentes em doentes com TFGe inicial  $\geq 30$  e  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (18,5% dapagliflozina 10 mg vs 9,3% placebo).

Uma avaliação adicional de doentes que tiveram acontecimentos adversos renais relacionados mostrou que a maioria teve variações na creatinina sérica  $\leq 0,5$  mg/dl desde o início. Os aumentos na creatinina foram geralmente transitórios durante o tratamento contínuo ou reversíveis após interrupção do tratamento.

### Hormona paratiroide (HPT)

Foram observados ligeiros aumentos nos níveis séricos de HPT sendo os aumentos maiores em indivíduos com concentrações iniciais de HPT mais elevadas. Medições da densidade mineral óssea em doentes com função renal normal ou com compromisso ligeiro da função renal não indicaram perda de massa óssea durante um período de tratamento de dois anos.

### Neoplasias malignas

Durante os ensaios clínicos, a proporção global de indivíduos com tumores malignos ou não especificados foi semelhante entre os tratados com dapagliflozina (1,50%) e placebo/comparador (1,50%), e nos dados em animais não existiram sinais de carcinogenicidade ou mutagenicidade (ver secção 5.3). Ao considerar os casos de tumores que ocorrem nos diferentes sistemas de órgãos, o risco relativo associado a dapagliflozina foi superior a 1 para alguns tumores (bexiga, próstata, mama) e inferior a 1 para outros (p.ex. sangue e sistema linfático, ovários, trato renal), não resultando num aumento do risco global de tumor associado a dapagliflozina. O aumento/diminuição do risco não foi estatisticamente significativo em qualquer um dos sistemas de órgãos. Considerando a falta de dados tumorais em estudos não clínicos, bem como a curta latência entre a primeira exposição ao fármaco e o diagnóstico de tumor, uma relação causal é considerada improvável. Uma vez que o desequilíbrio numérico de tumores da mama, bexiga e próstata deve ser cuidadosamente considerado, este será investigado em estudos pós-autorização.

### Populações especiais

#### Idosos ( $\geq 65$ anos)

Em indivíduos com idade  $\geq 65$  anos, as reações adversas relacionadas com compromisso ou insuficiência renal foram notificadas em 7,7% dos indivíduos tratados com dapagliflozina e 3,8% dos indivíduos tratados com placebo (ver secção 4.4). A reação adversa, relacionada com a função renal, notificada com mais frequência foi a creatinina sérica aumentada. A maioria destas reações foram transitórias e reversíveis. Em indivíduos com idade  $\geq 65$  anos, as reações adversas de depleção de volume, notificadas mais frequentemente como hipotensão, foram notificadas em 1,7% e 0,8% dos indivíduos tratados com dapagliflozina e indivíduos tratados com placebo, respetivamente (ver secção 4.4).

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### **4.9 Sobredosagem**

Não foi estudada a remoção de dapagliflozina por hemodiálise. A hemodiálise é o método mais eficaz para remover o lactato e a metformina.

##### Dapagliflozina

A dapagliflozina não revelou qualquer toxicidade em indivíduos saudáveis com doses orais únicas até 500 mg (50 vezes a dose humana máxima recomendada). Estes indivíduos apresentavam glucose detetável na urina relacionada com a dose para um período de tempo (pelo menos 5 dias para a dose de 500 mg), sem notificações de desidratação, hipotensão ou desequilíbrio eletrolítico, e sem efeito clinicamente relevante no intervalo QTc. A incidência de hipoglicemia foi semelhante ao placebo. Em estudos clínicos, em que doses diárias de toma única até 100 mg (10 vezes a dose humana máxima recomendada) foram administradas durante 2 semanas em indivíduos saudáveis e em indivíduos com diabetes tipo 2, a incidência de hipoglicemia foi ligeiramente superior à do placebo e não foi relacionada com a dose. As taxas de acontecimentos adversos incluindo desidratação ou hipotensão foram semelhantes ao placebo e não houve alterações relacionadas com a dose, clinicamente significativas, nos parâmetros laboratoriais, incluindo eletrólitos séricos e biomarcadores da função renal.

Em caso de um acontecimento de sobredosagem, devem ser iniciadas medidas de suporte adequadas de acordo com o estado clínico do doente.

##### Metformina

Sobredosagem elevada ou riscos concomitantes de metformina poderão causar acidose láctica. A acidose láctica é considerada uma emergência médica e deve ser tratada no hospitalar.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes, Associações de fármacos hipoglicemiantes orais, código ATC: A10BD15

##### Mecanismo de ação

Xigduo associa dois medicamentos anti-hiperglicémicos com mecanismos de ação diferentes e complementares para melhorar o controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2: a dapagliflozina, um inibidor do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT2) e o cloridrato de metformina, um membro da classe das biguanidas.

##### Dapagliflozina

A dapagliflozina é um inibidor altamente potente ( $K_i$ : 0,55 nM), seletivo e reversível, do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT2).

O SGLT2 é expresso seletivamente no rim sem expressão detetável em mais de 70 outros tecidos incluindo fígado, músculo esquelético, tecido adiposo, mama, bexiga e cérebro. O SGLT2 é o transportador predominantemente responsável pela reabsorção da glucose proveniente da filtração



glomerular de volta para a circulação. Apesar da presença de hiperglicemia na diabetes tipo 2, a reabsorção da glucose filtrada persiste. A dapagliflozina melhora os níveis de glicemia em jejum e pós-prandial ao reduzir a reabsorção renal da glucose, o que conduz à excreção urinária da glucose. Esta excreção da glucose (efeito glicosúrico) é observada após a primeira dose, e continua ao longo do intervalo de administração de 24-horas e mantém-se durante o tratamento. A quantidade de glucose eliminada pelo rim através deste mecanismo é dependente da concentração glicêmica e da TFG. A dapagliflozina não prejudica a produção normal de glucose endógena em resposta à hipoglicemia. A dapagliflozina atua independentemente da secreção de insulina e da ação da insulina. Em estudos clínicos com dapagliflozina foi observada melhoria no modelo de avaliação da homeostase para a função das células beta (HOMA células-beta).

A excreção urinária de glucose (glicosúria) induzida pela dapagliflozina está associada a perda calórica e redução de peso. A inibição do co-transportador de sódio e glucose pela dapagliflozina está também associada a diurese ligeira e natriurese transitória.

A dapagliflozina não inibe outros transportadores da glucose importantes no transporte da glucose para o interior dos tecidos periféricos e é > 1.400 vezes mais seletiva para o SGLT2 *versus* o SGLT1, o principal transportador responsável pela absorção da glucose no intestino.

### Metformina

A metformina é uma biguanida com efeitos anti-hiperglicemiantes que reduz a glucose plasmática tanto basal como pós-prandial. Não estimula a secreção da insulina e por conseguinte não induz hipoglicemia.

A metformina pode atuar através de três mecanismos:

- por diminuição da produção hepática de glucose inibindo a gluconeogénese e a glicogenólise;
- aumentando modestamente a sensibilidade à insulina, melhorando a captação periférica de glucose e utilização no músculo;
- retardando a absorção intestinal da glucose.

A metformina estimula a síntese do glicogénio intracelular atuando sobre a glicogénio sintase. A metformina aumenta a capacidade de transporte de tipos específicos de transportadores de membrana da glucose (GLUT-1 e GLUT-4).

### Efeitos farmacodinâmicos

#### Dapagliflozina

Em indivíduos saudáveis e em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2, foi observado um aumento da quantidade de glucose excretada na urina após administração de dapagliflozina. Em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2, numa dose de 10 mg/dia de dapagliflozina durante 12 semanas, foram excretadas aproximadamente 70 g de glucose na urina por dia (correspondentes a 280 kcal/dia). Foram observadas evidências de excreção de glucose sustentada em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 aos quais foi administrado 10 mg/dia de dapagliflozina até 2 anos.

Esta excreção urinária de glucose com dapagliflozina também resulta em diurese osmótica e no aumento do volume urinário em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2. O aumento do volume urinário em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com dapagliflozina 10 mg manteve-se até às 12 semanas e aproximou-se dos 375 ml/dia. O aumento do volume urinário foi associado a um aumento pequeno e transitório na excreção urinária de sódio, o qual não esteve associado com alterações nas concentrações de sódio sérico.

A excreção urinária de ácido úrico também aumentou transitoriamente (durante 3-7 dias) e foi acompanhada por uma redução sustentada na concentração ácido úrico sérico. Às 24 semanas, as reduções nas concentrações de ácido úrico séricas variaram entre -48,3 até -18,3 micromoles/l (-0,87 até -0,33 mg/dl).

Comparou-se a farmacodinâmica da dapagliflozina 5 mg duas vezes por dia e da dapagliflozina 10 mg uma vez por dia em indivíduos saudáveis. A inibição no estado estacionário, da reabsorção renal de glucose e a quantidade de glucose excretada na urina ao longo de um período de 24-horas foi a mesma para os dois regimes posológicos.

### Metformina

Nos humanos, independentemente da sua ação sobre a glicemia, a metformina exerce efeitos favoráveis no metabolismo dos lípidos. Este facto foi demonstrado com doses terapêuticas em estudos clínicos controlados, realizados a médio prazo ou a longo prazo: a metformina reduz os níveis de colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos.

Em estudos clínicos, a utilização de metformina foi associada a um peso corporal estável ou perda de peso modesta.

### Eficácia e segurança clínicas

Foi estudada a administração concomitante de dapagliflozina e metformina em indivíduos com diabetes tipo 2, inadequadamente controlados com metformina em monoterapia ou em associação com um inibidor da DPP-4 (sitagliptina), sulfonilureia ou insulina. O tratamento com dapagliflozina mais metformina em todas as doses originou melhorias clinicamente relevantes e estatisticamente significativas na HbA1c e na glucose plasmática em jejum em comparação com placebo associado a metformina. Estes efeitos glicémicos clinicamente relevantes mantiveram-se nas extensões a longo prazo até às 104 semanas. As reduções na HbA1c foram observadas em todos os subgrupos incluindo género, idade, raça, duração da doença e índice de massa corporal (IMC) basal. Adicionalmente, na 24 semana, foram observadas melhorias clinicamente relevantes e estatisticamente significativas nas variações médias do peso corporal desde o valor inicial com a associação de dapagliflozina e metformina em comparação com o controlo. As reduções do peso corporal mantiveram-se nas extensões a longo prazo até às 208 semanas. Adicionalmente, o tratamento com dapagliflozina duas vezes por dia em associação à metformina mostrou ser eficaz e seguro em indivíduos com diabetes tipo 2. Além disso, dois estudos de 12 semanas, controlados com placebo foram realizados em doentes com controlo inadequado da diabetes tipo 2 e hipertensão.

### Controlo glicémico

Num estudo de não-inferioridade, controlado ativamente, de 52 semanas (com períodos de extensão de 52 e 104 semanas), avaliou-se a dapagliflozina 10 mg como terapêutica adjuvante à metformina em comparação com uma sulfonilureia (glipizida) como terapêutica adjuvante à metformina em indivíduos com controlo glicémico inadequado ( $HbA1c > 6,5\%$  e  $\leq 10\%$ ). Os resultados demonstraram uma redução média semelhante na HbA1c desde o valor inicial até à 52 Semana, em comparação com a glipizida, demonstrando assim a não-inferioridade (Tabela 2). Na 104 Semana, a variação média ajustada de HbA1c desde o valor inicial foi de -0,32% para a dapagliflozina e -0,14% para a glipizida, respetivamente. Na 208 Semana, a variação média ajustada desde o valor inicial de HbA1c foi de -0,10% para dapagliflozina e 0,20% para glipizida, respetivamente. Nas 52, 104 e 208 semanas, uma proporção significativamente menor de indivíduos no grupo tratado com dapagliflozina (3,5%, 4,3% e 5,0%, respetivamente) experimentou pelo menos um acontecimento de hipoglicemia em comparação com o grupo tratado com glipizida (40,8%, 47,0% e 50,0%,

respetivamente). A proporção de indivíduos que permaneceram no estudo na 104 Semana e 208 Semana foi de 56,2% e 39,7% no grupo tratado com dapagliflozina e de 50,0% e 34,6% no grupo tratado com glipizida.

**Tabela 2. Resultados na 52 Semana (LOCF<sup>a</sup>) dum estudo controlado ativamente comparando a dapagliflozina à glipizida em associação à metformina**

Parâmetro	Dapagliflozina + metformina	Glipizida + metformina
N <sup>b</sup>	400	401
<b>HbA1c (%)</b>		
Valor inicial (média)	7,69	7,74
Variação desde o valor inicial <sup>c</sup>	-0,52	-0,52
Diferença da glipizida + metformina <sup>c</sup> (IC 95%)	0,00 <sup>d</sup> (-0,11; 0,11)	
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Valor inicial (média)	88,44	87,60
Variação desde o valor inicial <sup>c</sup>	-3,22	1,44
Diferença da glipizida + metformina <sup>c</sup> (IC 95%)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

<sup>a</sup> LOCF: Última observação efetuada

<sup>b</sup> Indivíduos aleatorizados e tratados, com avaliação de eficácia no início e pelo menos 1 avaliação pós-início

<sup>c</sup> Média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial

<sup>d</sup> Não-inferior à glipizida + metformina

\* valor-p < 0,0001

A dapagliflozina em terapêutica adjuvante à metformina isolada, metformina em associação com sitagliptina, sulfonilureia ou insulina (com ou sem adição de medicamentos hipoglicemiantes orais, incluindo metformina) resultou às 24 semanas em reduções médias estatisticamente significativas na HbA1c em comparação com indivíduos tratados com placebo (p < 0,0001; Tabelas 3, 4 e 5). A dapagliflozina 5 mg duas vezes por dia originou reduções estatisticamente significativas na HbA1c às 16 semanas em comparação com indivíduos a receber placebo (p < 0,0001; Tabela 3).

As reduções na HbA1c observadas na 24 Semana mantiveram-se nos estudos de associação combinada. No estudo de associação à metformina, as reduções na HbA1c mantiveram-se até à 102 Semana (-0,78% e 0,02% variação média ajustada desde o valor inicial para 10 mg e placebo, respetivamente). Na 48 Semana, para metformina mais sitagliptina, a variação média ajustada desde o valor inicial para a dapagliflozina 10 mg e placebo foi de -0,44% e 0,15%, respetivamente. Na 104 Semana para a insulina (com ou sem adição de medicamentos hipoglicemiantes orais, incluindo a metformina), as reduções na HbA1c foram de -0,71% e -0,06% da variação média ajustada desde o valor inicial para a dapagliflozina 10 mg e placebo, respetivamente. Nas Semanas 48 e 104, a dose de insulina permaneceu estável comparativamente aos valores iniciais em indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg com uma dose média de 76 UI/dia. No grupo placebo houve um aumento de 10,5 UI/dia e 18,3 UI/dia desde o valor inicial (dose média de 84 e 92 UI/dia) nas Semanas 48 e 104, respetivamente. A proporção de indivíduos que permaneceram no estudo na 104 Semana foi de 72,4% para o grupo de tratado com dapagliflozina 10 mg e 54,8% para o grupo placebo.

Numa análise separada de indivíduos a fazerem insulina mais metformina, foram observadas reduções semelhantes na HbA1c às observadas na população total do estudo em indivíduos tratados

com dapagliflozina e insulina mais metformina. Na Semana 24, a variação na HbA1c desde o valor inicial em indivíduos tratados com dapagliflozina mais insulina com metformina foi -0,93%.

**Tabela 3. Resultados até à 24 semana (LOCF<sup>a</sup>) de estudos controlados com placebo de dapagliflozina em associação combinada com metformina ou metformina mais sitagliptina**

	Associação combinada					
	Metformina <sup>1</sup>		Metformina <sup>1,b</sup>		Metformina <sup>1</sup> +Sitagliptina <sup>2</sup>	
	Dapagliflozina 10 mg QD	Placebo QD	Dapagliflozina 5 mg BID	Placebo BID	Dapagliflozina 10 mg QD	Placebo QD
N <sup>c</sup>	135	137	99	101	113	113
<b>HbA1c (%)</b>						
Valor inicial (média)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Variação desde o valor inicial <sup>d</sup>	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	0,02
Diferença do placebo <sup>d</sup> (IC 95%)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,35* (-0,52; -0,18)		-0,40* (-0,58; -0,23)	
<b>Indivíduos (%) atingiram: HbA1c &lt; 7%</b>						
Ajustada para valor inicial	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
<b>Peso corporal (kg)</b>						
Valor inicial (média)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Variação desde o valor inicial <sup>d</sup>	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Diferença do placebo <sup>d</sup> (IC 95%)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,88*** (-2,52; -1,24)		-1,87* (-2,61; -1,13)	

Abreviaturas: QD: uma vez por dia; BID: duas vezes por dia

<sup>1</sup>Metformina  $\geq$  1500 mg/dia;

<sup>2</sup>Sitagliptina 100 mg/dia

<sup>a</sup>LOCF: Última observação (antes do resgate para indivíduos resgatados) efetuada

<sup>b</sup>Estudo controlado com placebo de 16-semanas

<sup>c</sup>Todos os indivíduos aleatorizados que tomaram pelo menos uma dose de medicamento em estudo durante o período de curta duração em dupla ocultação

<sup>d</sup>Média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial

\* valor-p < 0,0001 versus placebo + medicamento hipoglicemiante oral

\*\* valor-p < 0,05 versus placebo + medicamento hipoglicemiante oral

\*\*\* A variação percentual no peso corporal foi analisada como objetivo secundário chave (p < 0,0001); variação absoluta do peso corporal (em kg) foi analisada com valor-p nominal (p < 0,0001).

**Tabela 4. Resultados de estudos de 24 semanas controlados com placebo de dapagliflozina em associação combinada com metformina e uma sulfonilureia**

	<b>Associação combinada</b>	
	<b>Sulfonilureia + Metformina<sup>1</sup></b>	
	<b>Dapagliflozina 10 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>N<sup>a</sup></b>	108	108
<b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b>		
Valor inicial (média)	8,08	8,24
Variação desde o valor inicial <sup>c</sup>	-0,86	-0,17
Diferença do placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-0,69* (-0,89; -0,49)	
<b>Indivíduos (%) atingiram: HbA1c &lt; 7%</b>		
Ajustada para valor inicial	31,8*	11,1
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Valor inicial (média)	88,57	90,07
Variação desde o valor inicial <sup>c</sup>	-2,65	-0,58
Diferença do placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-2,07* (-2,79; -1,35)	

<sup>1</sup>Metformina (formulações de liberação imediata ou prolongada)  $\geq$  1500 mg/dia mais a dose máxima tolerada, que tem de ser pelo menos metade da dose máxima, de uma sulfonilureia durante pelo menos 8 semanas antes da aleatorização.

<sup>a</sup>Doentes aleatorizados e tratados, com avaliação de eficácia no início e pelo menos 1 avaliação pós-início

<sup>b</sup>HbA1c analisada usando LRM (análise longitudinal de medidas repetidas)

<sup>c</sup>Média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial

\*valor-p < 0,0001 *versus* placebo + medicamentos hipoglicemiantes orais

**Tabela 5. Resultados na 24 Semana (LOCF<sup>a</sup>) de um estudo controlado com placebo de dapagliflozina em associação com insulina (isolada ou com outros medicamentos hipoglicemiantes orais, incluindo metformina)**

<b>Parâmetro</b>	<b>Dapagliflozina 10 mg + insulina ± medicamentos hipoglicemiantes orais<sup>2</sup></b>	<b>Placebo + insulina ± medicamentos hipoglicemiantes orais<sup>2</sup></b>
<b>N<sup>b</sup></b>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
Valor inicial (média)	8,58	8,46
Variação desde o valor inicial <sup>c</sup>	-0,90	-0,30
Diferença do placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Valor inicial (média)	94,63	94,21
Variação desde o valor inicial <sup>c</sup>	-1,67	0,02
Diferença do placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
<b>Dose média diária de insulina (UD)<sup>1</sup></b>		
Valor inicial (média)	77,96	73,96
Variação desde o valor inicial <sup>c</sup>	-1,16	5,08
Diferença do placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Indivíduos com redução de pelo menos 10% (%) da dose média diária de insulina	19,7**	11,0

<sup>a</sup>LOCF: Última observação (anterior ou na data da primeira titulação da insulina, se necessário) efetuada

<sup>b</sup>Todos os indivíduos aleatorizados que tomaram pelo menos uma dose de medicamento em estudo durante o período de curta duração em dupla ocultação

<sup>c</sup>Média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial e presença de medicamento hipoglicemiante oral

\* valor-p < 0,0001 *versus* placebo + insulina ± medicamento hipoglicemiante oral

\*\* valor-p < 0,05 *versus* placebo + insulina ± medicamento hipoglicemiante oral

<sup>1</sup>Regimes de titulação de insulina (incluindo ação rápida, intermédia, e insulina basal) apenas permitido no caso dos indivíduos que cumpriam os critérios de GPJ pré-definidos.

<sup>2</sup>Inicialmente, cinquenta por cento dos indivíduos estavam em monoterapia com insulina; 50% estavam a fazer 1 ou 2 medicamentos hipoglicemiantes orais em adição à insulina: Deste último grupo, 80% estava a fazer metformina isolada, 12% estava a fazer metformina mais terapêutica com sulfonilureia, e os restantes estavam a fazer outros medicamentos hipoglicemiantes orais.

#### *Glucose plasmática em jejum*

O tratamento com dapagliflozina em associação quer à metformina isolada (dapagliflozina 10 mg QD ou dapagliflozina 5 mg BID) quer à metformina mais sitagliptina, sulfonilureia ou insulina resultou em reduções estatisticamente significativas de glucose plasmática em jejum (-1,90 a -1,20 mmol/l [-34,2 a -21,7 mg/dl]) em comparação com placebo (-0,58 a 0,18 mmol/l [-10,4 a 3,3 mg/dl]) na 16 Semana (5 mg BID) ou na 24 Semana. Este efeito foi observado na 1 Semana de tratamento e manteve-se nos estudos com extensão até à 104 Semana.

#### *Glucose pós-prandial*

O tratamento com dapagliflozina 10 mg em associação à sitagliptina mais metformina resultou em reduções de glicose pós-prandial em 2-horas, às 24 semanas e manteve-se até à 48 Semana.

#### Peso corporal

A dapagliflozina em associação à metformina isolada ou metformina mais sitagliptina, sulfonilureia ou insulina (com ou sem adição de medicamentos hipoglicemiantes orais, incluindo metformina) resultou em reduções estatisticamente significativas de peso corporal até às 24 semanas ( $p < 0,0001$ , Tabelas 3, 4 e 5). Estes efeitos foram mantidos nos ensaios de longa duração. Às 48 semanas, a diferença para a dapagliflozina em associação com metformina mais sitagliptina em comparação com placebo foi de -2,07 kg. Às 102 semanas, a diferença para a dapagliflozina em associação à metformina em comparação com placebo, ou em associação à insulina em comparação com placebo foi de -2,14 e -2,88 kg, respetivamente.

Em terapêutica de associação à metformina, num estudo de não-inferioridade controlado com substância ativa, a dapagliflozina originou variações estatisticamente significativas do peso corporal em comparação com glipizida de -4,65 kg às 52 semanas ( $p < 0,0001$ , Tabela 2) que se mantiveram até às 104 e 208 semanas (-5,06 kg e -4,38 kg, respetivamente).

Um estudo de 24 semanas, em 182 indivíduos diabéticos utilizando a absorciometria raios-X de dupla energia (DXA) para avaliar a composição corporal demonstrou reduções com dapagliflozina 10 mg mais metformina em comparação com placebo mais metformina, respetivamente, no peso corporal e na massa gorda corporal medidas por DXA ao invés de tecido magro ou perda de líquido. Num subestudo com imagiologia por ressonância magnética, o tratamento com dapagliflozina 10 mg mais metformina levou a uma diminuição numérica no tecido adiposo visceral em comparação com o tratamento com placebo mais metformina.

#### Tensão arterial

Numa análise agrupada pré-especificada de 13 estudos controlados com placebo, o tratamento com dapagliflozina 10 mg originou uma variação da tensão arterial sistólica desde o valor inicial de -3,7 mmHg e da tensão arterial diastólica de -1,8 mmHg *versus* tensão arterial sistólica de -0,5 mmHg e tensão arterial diastólica de -0,5 mmHg para o grupo placebo na 24 Semana. Reduções semelhantes foram observadas até às 104 semanas.

Em dois estudos de 12 semanas, controlados com placebo um total de 1.062 doentes com controlo inadequado da diabetes tipo 2 e hipertensão (apesar da pré-existência de tratamento estável com um IECA ou ARA num estudo e de um IECA ou ARA associado a tratamento anti-hipertensor adicional noutro estudo) foram tratados com dapagliflozina 10 mg ou placebo. Na Semana 12 para ambos os estudos, dapagliflozina 10 mg mais tratamento antidiabético habitual proporcionaram melhoria na HbA1c e diminuição da tensão arterial sistólica corrigida do placebo em média em 3,1 e 4,3 mmHg, respetivamente.

#### Segurança cardiovascular

Foi realizada uma meta-análise de acontecimentos cardiovasculares no programa clínico. No início do programa clínico 34,4% dos indivíduos tinham história de doença cardiovascular (excluindo hipertensão) e 67,9% tinham hipertensão. Os episódios cardiovasculares foram avaliados por um comité de adjudicação independente. O objetivo primário foi o tempo até ao primeiro acontecimento de um dos seguintes desfechos: morte cardiovascular, acidente vascular cerebral (AVC), enfarte do miocárdio (EM) ou hospitalização por angina instável. Os primeiros episódios ocorreram a uma taxa de 1,62% por doente-ano em indivíduos tratados com dapagliflozina e 2,06% em indivíduos no tratamento comparador, por doente-ano. A taxa de risco (*hazard ratio*)

comparando dapagliflozina ao comparador foi de 0,79 (Intervalo de confiança [IC] 95%: 0,58; 1,07), indicando que nesta análise a dapagliflozina não está associada com um aumento do risco cardiovascular em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2. A morte cardiovascular, EM e AVC foram observados com uma taxa de risco (*hazard ratio*) de 0,77 (IC 95%: 0,54; 1,10).

#### Doentes com HbA1c inicial $\geq$ 9%

Numa análise pré-especificada de indivíduos com valor inicial de HbA1c  $\geq$  9,0%, o tratamento com dapagliflozina 10 mg em associação à metformina resultou em reduções estatisticamente significativas na HbA1c na 24 Semana (variação média ajustada desde o valor inicial: -1,32% e -0,53% para a dapagliflozina e placebo, respetivamente).

#### Metformina

O estudo prospetivo aleatorizado (UKPDS) estabeleceu o benefício a longo prazo do controlo intensivo da glucose na diabetes tipo 2. A análise dos resultados obtidos em doentes com excesso de peso tratados com metformina após insucesso de dieta isolada demonstrou:

- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer complicação relacionada com a diabetes no grupo da metformina (29,8 acontecimentos/1.000 doentes-anos) *versus* dieta isolada (43,3 acontecimentos/1.000 doentes-anos),  $p=0,0023$ , e *versus* a combinação dos grupos de sulfonilureia e insulina em monoterapia (40,1 acontecimentos/1.000 doentes-anos),  $p=0,0034$ ;
- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer mortalidade relacionada com a diabetes: 7,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina, 12,7 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isolada,  $p=0,017$ ;
- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade global: 13,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina *versus* 20,6 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isolada, ( $p=0,011$ ) e *versus* a combinação dos grupos de sulfonilureia e insulina em monoterapia 18,9 acontecimentos/1.000 doentes-anos ( $p=0,021$ );
- uma redução significativa do risco absoluto de enfarte do miocárdio: 11 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina, 18 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isolada, ( $p=0,01$ ).

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Xigduo em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da diabetes tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A associação dos comprimidos Xigduo é considerada bioequivalente à administração concomitante das doses correspondentes de dapagliflozina e cloridrato de metformina administradas conjuntamente em comprimidos individuais.

Comparou-se a farmacocinética da dapagliflozina 5 mg duas vezes por dia e da dapagliflozina 10 mg uma vez por dia em indivíduos saudáveis. A administração da dapagliflozina 5 mg duas vezes por dia resultou em exposições ( $AUC_{ss}$ ) globais semelhantes às da dapagliflozina 10 mg uma vez por dia durante o período de 24-horas. Como esperado, a dapagliflozina 5 mg administrada duas vezes por dia em comparação com a dapagliflozina 10 mg uma vez por dia resultou num pico mais baixo das concentrações ( $C_{max}$ ) plasmáticas da dapagliflozina e mais elevado das concentrações ( $C_{min}$ ) plasmáticas da dapagliflozina.



### Interação com os alimentos

A comparação da administração deste medicamento em voluntários saudáveis após uma refeição rica em gorduras ou após o estado de jejum resultou na mesma extensão de exposição para ambas dapagliflozina e metformina. A refeição originou um atraso de 1 a 2 horas no pico das concentrações e uma diminuição da concentração plasmática máxima de 29% para a dapagliflozina e 17% para a metformina. Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

### População pediátrica

A farmacocinética não foi estudada na população pediátrica.

Os textos seguintes refletem as propriedades farmacocinéticas das substâncias ativas individuais deste medicamento.

### Dapagliflozina

#### Absorção

A dapagliflozina foi rapidamente e bem absorvida após administração oral. As concentrações plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) da dapagliflozina foram geralmente atingidas num período de 2 horas após administração no estado de jejum. No estado estacionário, a média geométrica dos valores  $C_{max}$  e  $AUC_{\tau}$  para dapagliflozina após administração uma vez por dia de doses de 10 mg de dapagliflozina foi de 158 ng/ml e 628 ng h/ml, respetivamente. A biodisponibilidade oral absoluta da dapagliflozina após a administração de uma dose de 10 mg é de 78%.

#### Distribuição

A dapagliflozina liga-se às proteínas em aproximadamente 91%. A ligação às proteínas não se modificou em vários estados de doença (p.ex. compromisso renal ou hepático). No estado estacionário o volume de distribuição médio da dapagliflozina foi 118 litros.

#### Biotransformação

A dapagliflozina é extensamente metabolizada, principalmente para produzir dapagliflozina 3-O-glicuronídeo, que é um metabolito inativo. Nem a dapagliflozina 3-O-glicuronídeo nem outros metabolitos contribuem para os efeitos hipoglicemiantes. A formação de dapagliflozina 3-O-glicuronídeo é mediada pela UGT1A9, uma enzima presente no fígado e rim, e o metabolismo mediado pelo CYP foi uma via menor de eliminação nos humanos.

#### Eliminação

Em indivíduos saudáveis, após uma dose oral única de dapagliflozina 10 mg, a semivida ( $t_{1/2}$ ) terminal plasmática média para a dapagliflozina foi de 12,9 horas. A depuração sistémica total média da dapagliflozina administrada por via intravenosa foi de 207 ml/min. A dapagliflozina e os metabolitos relacionados são eliminados essencialmente via excreção urinária, sendo menos de 2% na forma de dapagliflozina inalterada. Após a administração de uma dose de 50 mg de dapagliflozina- $[C^{14}]$ , recuperou-se 96%, 75% na urina e 21% nas fezes. Nas fezes, aproximadamente 15% da dose foi excretada na forma de fármaco de origem.

#### Linearidade

A exposição à dapagliflozina aumentou proporcionalmente com o aumento da dose da dapagliflozina ao longo do intervalo 0,1 a 500 mg e a sua farmacocinética não sofreu alterações ao longo do tempo após doses diárias repetidas durante 24 semanas.

### Populações especiais

#### Compromisso renal

No estado estacionário (dapagliflozina 20 mg, uma vez por dia, durante 7 dias), os indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 e compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (determinado por depuração plasmática de iohexol) tiveram exposições sistémicas médias à dapagliflozina que foram 32%, 60% e 87% superiores, respetivamente, aos indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 e função renal normal. No estado estacionário, a excreção urinária de glucose nas 24-horas foi altamente dependente da função renal e foram excretadas 85, 52, 18 e 11 g de glucose/dia por indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 e função renal normal ou compromisso renal ligeiro, moderado ou grave, respetivamente. O impacto da hemodiálise na exposição à dapagliflozina não é conhecido.

#### *Compromisso hepático*

Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro ou moderado (classes Child-Pugh A e B), os valores médios da  $C_{max}$  e da AUC da dapagliflozina foram 12% e 36% mais elevados, respetivamente, em comparação com indivíduos controlo saudáveis. Estas diferenças não foram consideradas clinicamente significativas. Em indivíduos com compromisso hepático grave (classe Child-Pugh C) a  $C_{max}$  e a AUC médias da dapagliflozina foram 40% e 67% mais elevadas do que os controlos saudáveis, respetivamente.

#### *Idosos ( $\geq 65$ anos)*

Não existe um aumento clinicamente significativo na exposição baseado apenas na idade em indivíduos até aos 70 anos de idade. Contudo, pode ser esperado um aumento na exposição devido à diminuição da função renal relacionado com a idade. Não existem dados suficientes para permitir conclusões relativamente à exposição em doentes com idade  $> 70$  anos.

#### Género

Calcula-se que a AUC<sub>ss</sub> média da dapagliflozina em mulheres seja aproximadamente 22% mais elevada do que nos homens.

#### Raça

Não existiram diferenças clinicamente relevantes nas exposições sistémicas entre as raças caucasiana, negra ou asiática.

#### Peso corporal

Foi observado que a exposição à dapagliflozina diminui com o aumento de peso. Consequentemente, os doentes com baixo peso podem apresentar uma exposição ligeiramente aumentada e os doentes com elevado peso uma exposição ligeiramente diminuída. Contudo, as diferenças na exposição não foram consideradas clinicamente significativas.

#### População pediátrica

A farmacocinética não foi estudada na população pediátrica.

#### Metformina

##### Absorção

Após uma dose oral de metformina, a  $t_{max}$  é atingida em 2,5 h. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 500 mg ou 850 mg de metformina é de aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%.

Após administração oral, a absorção da metformina é saturável e incompleta. Presume-se que a farmacocinética da absorção da metformina é não linear. Com as doses e regimes posológicos habituais de metformina, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas no período de 24-48 horas, sendo geralmente inferiores a 1  $\mu\text{g/ml}$ . Em ensaios clínicos controlados

verificou-se que os níveis plasmáticos máximos da metformina ( $C_{max}$ ) não excederam 4 µg/ml, mesmo nas doses máximas.

#### Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é desprezável. A metformina distribui-se pelos eritrócitos. O pico sanguíneo é inferior ao pico plasmático, registando-se aproximadamente ao mesmo tempo. Os eritrócitos representam, muito provavelmente, um compartimento de distribuição secundário. O  $V_d$  médio oscilou entre 63-276 l.

#### Biotransformação

A metformina é excretada na urina sob forma inalterada. Não foram identificados metabolitos no ser humano.

#### Eliminação

A depuração renal da metformina é > 400 ml/min, indicando que a metformina é eliminada por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a semivida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 horas.

#### Populações especiais

##### Compromisso renal

Nos doentes com função renal diminuída (baseada na medição da depuração da creatinina), ocorre prolongamento da semivida plasmática e sanguínea da metformina, e a redução da depuração renal é proporcional à redução da creatinina, dando origem a um aumento dos níveis plasmáticos de metformina.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Administração concomitante de dapagliflozina e metformina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida.

Os textos seguintes refletem os dados de segurança pré-clínica das substâncias ativas individuais de Xigduo.

#### Dapagliflozina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo os estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e fertilidade. A dapagliflozina não induziu tumores quer em murganhos ou ratos em quaisquer das doses avaliadas nos estudos de carcinogenicidade a dois-anos.

#### Toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento

A administração direta de dapagliflozina a ratos jovens recém-desmamados, e a exposição indireta no fim da gravidez (período de tempo correspondente ao segundo e terceiro trimestres de gravidez no que respeita a maturação renal humana) e aleitamento, estão associados a um aumento da incidência e/ou gravidade das dilatações da pelve renal e tubulares nos descendentes.

Num estudo de toxicidade juvenil, quando a dapagliflozina foi diretamente administrada a ratos jovens desde o dia 21 pós-parto até ao dia 90 pós-parto, foram notificadas dilatações da pelve renal e tubulares para todos os níveis de dose; a exposição das crias à dose mais baixa testada foi  $\geq 15$  vezes a dose humana máxima recomendada. Estas observações foram associadas a um

aumento do peso do rim relacionado com a dose e a um aumento macroscópico do rim observado em todas as doses. As dilatações da pelve renal e tubulares observadas em animais juvenis não foram completamente reversíveis no período de recuperação de aproximadamente 1 mês.

Num estudo independente de desenvolvimento pré e pós-parto, ratos reprodutores foram tratados desde o dia 6 de gestação até ao dia 21 pós-parto, e as crias foram expostas indiretamente *in utero* e ao longo do aleitamento. (Um estudo satélite foi realizado para avaliar a exposição à dapagliflozina no leite e crias.) Foi observado um aumento da incidência ou gravidade da dilatação da pelve renal na descendência adulta das mães tratadas embora apenas com a dose máxima testada (a exposição à dapagliflozina do conjunto de mães e crias foi 1.415 vezes e 137 vezes, respetivamente, os valores humanos na dose humana máxima recomendada). Adicionalmente a toxicidade no desenvolvimento foi limitada a reduções no peso corporal das crias relacionadas com a dose, e apenas observadas para doses  $\geq 15$  mg/kg/dia (associadas com exposições das crias que são  $\geq 29$  vezes os valores humanos da dose humana máxima recomendada). Toxicidade materna foi evidente apenas para a dose máxima testada, e limitada a reduções transitórias no peso corporal e consumo de alimentos com a dose. O nível sem efeito adverso observado (NOAEL) para toxicidade de desenvolvimento, na dose mais baixa testada, está associado à exposição sistémica múltipla materna que é aproximadamente 19 vezes o valor humano da dose humana máxima recomendada.

Adicionalmente em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, a dapagliflozina foi administrada em intervalos coincidentes com os períodos de maior organogénese em cada espécie. Não foi observada toxicidade materna nem de desenvolvimento em coelhos em qualquer dose testada; a dose máxima testada está associada com uma exposição sistémica múltipla de aproximadamente 1.191 vezes a dose humana máxima recomendada. Nos ratos, a dapagliflozina não foi nem embriofetal nem teratogénica para exposições até 1.441 vezes a dose humana máxima recomendada.

### Metformina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Hidroxipropilcelulose (E463)  
Celulose microcristalina (E460(i))  
Estearato de magnésio (E470b)  
Carboximetilamido sódico tipo A

#### Revestimento:

Álcool polivinílico (E1203)  
Macrogol 3350 (E1520(iii))  
Talco (E553b)  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Óxido de ferro vermelho (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de PVC/PCTFE/Alu.

Dimensão das embalagens:

14, 28, 56 e 60 comprimidos revestidos por película em blisters não destacáveis.

60x1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis de dose unitária.

Embalagem múltipla contendo 196 (2 embalagens de 98) comprimidos revestidos por película em blisters não destacáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

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

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

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

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

EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 comprimido (dose unitária)

EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) comprimidos (embalagem múltipla)

Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1.000 mg 14 comprimidos

EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1.000 mg 28 comprimidos

EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1.000 mg 56 comprimidos

EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1.000 mg 60 comprimidos  
EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1.000 mg 60 x 1 comprimido (dose unitária)  
EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1.000 mg 196 (2 x 98) comprimidos (embalagem múltipla)

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

16 janeiro, 2014

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Alemanha

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).



**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR – COM *BLUE BOX***

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
dapagliflozina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 5 mg de dapagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película  
60 comprimidos revestidos por película  
60x1 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

xigduo 5 mg/850 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR – COMPONENTE DE EMBALAGEM MÚLTIPLA – COM  
*BLUE BOX***

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
dapagliflozina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 5 mg de dapagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla: 196 (2 embalagens de 98) comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/900/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

xigduo 5 mg/850 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO**

**EMBALAGEM INTERIOR – COMPONENTE DE EMBALAGEM MÚLTIPLA – SEM BLUE BOX**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película dapagliflozina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 5 mg de dapagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

98 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/900/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

xigduo 5 mg/850 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:

NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR – COM *BLUE BOX***

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película  
dapagliflozina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 5 mg de dapagliflozina e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película  
60 comprimidos revestidos por película  
60x1 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

xigduo 5 mg/1.000 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR – COMPONENTE DE EMBALAGEM MÚLTIPLA – COM  
BLUE BOX**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película  
dapagliflozina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 5 mg de  
dapagliflozina e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla: 196 (2 embalagens de 98) comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/900/012

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

xigduo 5 mg/1.000 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO**

**EMBALAGEM INTERIOR – COMPONENTE DE EMBALAGEM MÚLTIPLA – SEM  
BLUE BOX**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película  
dapagliflozina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 5 mg de  
dapagliflozina e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

98 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser  
vendido em separado.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/900/012

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

xigduo 5 mg/1.000 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS (DESTACÁVEIS)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos  
dapagliflozina/cloridrato de metformina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS (NÃO DESTACÁVEIS)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos  
dapagliflozina/cloridrato de metformina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Blister 10 comprimidos: {símbolo Sol/Lua}  
Blister 14 comprimidos: Seg Ter Qua Qui Sex Sab Dom  
{Símbolo Sol/Lua}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS (DESTACÁVEIS)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos  
dapagliflozina/cloridrato de metformina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS (NÃO DESTACÁVEIS)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos  
dapagliflozina/cloridrato de metformina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Blister 10 comprimidos: {símbolo Sol/Lua}  
Blister 14 comprimidos: Seg Ter Qua Qui Sex Sab Dom  
{Símbolo Sol/Lua}

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### **Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película** **Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película** dapagliflozina/cloridrato de metformina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Xigduo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Xigduo
3. Como tomar Xigduo
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Xigduo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Xigduo e para que é utilizado**

Este medicamento contém duas substâncias diferentes chamadas dapagliflozina e metformina. Ambas pertencem a um grupo de medicamentos chamados antidiabéticos orais.

Este medicamento é utilizado em doentes adultos (18 anos de idade ou mais) com um tipo de diabetes chamada “diabetes tipo 2” que geralmente tem início numa idade mais avançada. Se tem diabetes tipo 2, o seu pâncreas não produz insulina suficiente ou o seu corpo não consegue usar a insulina que produz corretamente. Isto origina níveis elevados de açúcar (glucose) no seu sangue. A dapagliflozina atua removendo o excesso de açúcar do seu corpo através da sua urina e baixa a quantidade de açúcar no seu sangue. A metformina atua principalmente pela inibição da produção de glucose no fígado.

- Estes medicamentos são tomados por via oral para a diabetes.
- Este medicamento é tomado em combinação com dieta e exercício.
- Este medicamento é utilizado se a sua diabetes não puder ser controlada com outros medicamentos utilizados para tratar a diabetes, juntamente com dieta e exercício.

- O seu médico poderá pedir-lhe que tome este medicamento isoladamente ou em conjunto com outros medicamentos para tratar a diabetes. Estes podem ser outros medicamentos tomados por via oral e/ou insulina administrada por injeção.
- Se já está a tomar comprimidos de dapagliflozina e metformina isoladamente, o seu médico poderá pedir-lhe para mudar para este medicamento. Para evitar sobredosagem, não continue a tomar os comprimidos de dapagliflozina e metformina se está a tomar este medicamento.

É importante que continue a seguir as recomendações do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro sobre a dieta e o exercício.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Xigduo

### **Não tome Xigduo**

- se tem alergia à dapagliflozina, metformina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se alguma vez esteve em coma diabético.
- se tem diabetes não controlada, com, por exemplo, hiperglicemia grave (glicose elevada no sangue), náuseas, vômitos, diarreia, rápida perda de peso, acidose láctica (ver “Risco de acidose láctica” abaixo) ou cetoacidose. A cetoacidose é um problema que ocorre quando substâncias chamadas “corpos cetónicos” se acumulam no sangue, podendo provocar pré-coma diabético. Os sintomas incluem dor de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou aparecimento no hálito de um cheiro frutado invulgar.
- se tem função renal gravemente reduzida.
- se tem uma infeção grave.
- se perdeu uma grande quantidade de água do seu corpo (desidratação), por exemplo devido a diarreia de longa duração ou grave, ou se vomitou várias vezes seguidas.
- se teve recentemente um ataque cardíaco ou se tem insuficiência cardíaca, ou graves problemas com a sua circulação sanguínea ou dificuldade em respirar.
- se tem problemas no seu fígado.
- se ingere grandes quantidades de álcool (quer diariamente quer ocasionalmente) (ver secção “Xigduo com álcool”).

Não tome este medicamento se alguma das situações acima se aplicar a si.

### **Advertências e precauções**

#### **Risco de acidose láctica**

Xigduo pode causar um efeito secundário muito raro, mas muito grave, chamado acidose láctica, particularmente se os seus rins não funcionam bem. O risco de sofrer acidose láctica aumenta também em caso de diabetes não controlada, infeção grave, jejum prolongado ou consumo de álcool, desidratação (ver mais informações abaixo), problemas de fígado, e quaisquer problemas médicos em que uma zona do corpo receba menos oxigénio (como nas doenças graves e agudas do coração).

Se estiver em alguma destas situações, fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.

**Pare de tomar Xigduo durante um curto intervalo de tempo se tiver algum problema que possa estar associado a desidratação** (grande perda de líquidos), tal como vômitos graves, diarreia, febre, exposição ao calor ou se beber menos líquidos do que o normal. Fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.



**Pare de tomar Xigduo e contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo se tiver um ou mais sintomas de acidose láctica,** pois este problema pode levar ao coma.

Os sintomas de acidose láctica incluem:

- vômitos
- dor de barriga (dor abdominal)
- câibras musculares
- sensação de mal-estar geral com grande cansaço
- dificuldade em respirar
- diminuição da temperatura do corpo e dos batimentos cardíacos

A acidose láctica é uma emergência médica e tem de ser tratada no hospital.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento, e durante o tratamento:

- se tem “diabetes tipo 1” – o tipo que habitualmente tem início quando se é jovem, e o seu corpo não produz qualquer insulina.
- se perder peso rapidamente, sensação de mal-estar geral ou sentir-se doente, dor de estômago, sede excessiva, respiração rápida e profunda, confusão, sonolência ou cansaço involuntários, um cheiro doce do seu hálito, um sabor doce ou metálico na sua boca ou um odor diferente na sua urina ou suor contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo. Estes sintomas podem ser um sinal de “cetoacidose diabética” – um problema que pode aparecer com a diabetes devido aos níveis elevados de “corpos cetónicos” na sua urina ou sangue, encontrados nas análises. O risco de desenvolver cetoacidose diabética pode estar aumentado num jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, desidratação, reduções súbitas nas doses de insulina, ou um aumento da necessidade de insulina devido a uma grande cirurgia ou doença grave.
- se tem problemas nos seus rins. O seu médico irá verificar o funcionamento dos seus rins.
- se tem valores muito elevados de glucose no seu sangue que podem fazer com que fique desidratado (perder muito líquido do seu corpo). Possíveis sinais de desidratação estão listados no início da secção 4. Informe o seu médico antes de começar a tomar este medicamento se tiver algum destes sinais.
- se está a tomar medicamentos para baixar a sua tensão arterial (anti-hipertensores) e tem história de tensão arterial baixa (hipotensão). Encontra mais informação abaixo em “Outros medicamentos e Xigduo”.
- se tem história de doença grave no coração ou se teve um acidente vascular cerebral (AVC).
- se costuma ter infeções nas vias urinárias. Este medicamento pode causar infeções nas vias urinárias e o seu médico pode querer monitorizá-lo mais atentamente. O seu médico poderá considerar temporariamente uma alteração no seu tratamento se desenvolver uma infeção grave.
- se tem 75 anos de idade ou mais, não deve começar a tomar este medicamento. Isto porque pode ser mais suscetível de ter alguns efeitos secundários.
- se estiver a tomar outro medicamento para a diabetes que contém “pioglitazona”, não deve começar a tomar este medicamento.
- se apresentar um aumento na quantidade de glóbulos vermelhos no seu sangue, detetado em análises ao sangue.

Se necessitar de efetuar uma grande cirurgia, tem de parar de tomar Xigduo durante a intervenção e por algum tempo depois desta. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir o seu tratamento com Xigduo.

Para todos os doentes com diabetes é importante verificar os seus pés regularmente e aderir a qualquer outro conselho sobre cuidados dos pés dado pelo seu profissional de saúde.

Se alguma das situações acima se aplica a si (ou se não tem a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

### **Função renal**

Durante o tratamento com Xigduo, o médico irá verificar o funcionamento dos seus rins uma vez por ano, ou com mais frequência se for idoso e/ou se os seus rins estiverem a funcionar pior.

### **Glucose na urina**

Devido ao modo de ação deste medicamento, a sua urina dará resultados positivos para açúcar enquanto tomar este medicamento.

### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, porque não foi estudado nestes doentes.

### **Outros medicamentos e Xigduo**

Se necessitar de levar uma injeção na corrente sanguínea de um meio de contraste que contenha iodo, por exemplo, no contexto de uma radiografia ou cintigrafia, tem de parar de tomar Xigduo antes ou no momento da injeção. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir o seu tratamento com Xigduo.

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Pode necessitar de análises mais frequentes da glicemia e da função renal, ou o médico pode necessitar de ajustar a dosagem de Xigduo. É especialmente importante mencionar o seguinte:

- se está a tomar medicamentos que aumentam a produção de urina (diuréticos). O seu médico pode pedir-lhe para parar de tomar este medicamento. Possíveis sinais de excessiva perda de líquido pelo seu corpo estão listados no início da secção 4 “Efeitos secundários possíveis”.
- se está a tomar outros medicamentos que baixam a quantidade de açúcar no seu sangue tal como a insulina ou o medicamento “sulfonilureia”. O seu médico pode querer reduzir a dose destes medicamentos, para evitar que fique com níveis de açúcar no sangue que são muito baixos (hipoglicemia).
- se está a tomar cimetidina, um medicamento utilizado para tratar problemas de estômago.
- se está a utilizar broncodilatadores (agonistas beta-2) que são utilizados para tratar a asma.
- se está a utilizar corticosteroides, que são utilizados para tratar a inflamação em doenças como asma e a artrite.
- se está a utilizar medicamentos utilizados para tratar a dor e a inflamação (AINE e inibidores da COX-2, tais como o ibuprofeno e celecoxib).
- se está a utilizar determinados medicamentos para o tratamento da tensão arterial elevada (inibidores da ECA e antagonistas do recetor da angiotensina II).

### **Xigduo com álcool**

Evite o consumo excessivo de álcool enquanto estiver a tomar Xigduo, uma vez que tal pode aumentar o risco de acidose láctica (ver “Advertências e precauções”).

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Deve parar de tomar este medicamento se ficar grávida, uma vez que não é recomendado durante o segundo e terceiro trimestres (os últimos seis meses) de gravidez. Fale com o seu médico sobre a melhor forma de controlar o açúcar no seu sangue durante a gravidez.

Fale com o seu médico se pretende amamentar ou está a amamentar antes de tomar este medicamento. Não deve utilizar este medicamento se está a amamentar. Desconhece-se se este medicamento passa para o leite materno.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Tomá-lo com outros medicamentos que baixam a quantidade de açúcar no seu sangue, tal como a insulina ou o medicamento “sulfonilureia”, pode provocar níveis muito baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia), que podem causar sintomas como fraqueza, tonturas, suor em excesso, batimento cardíaco acelerado, alterações na visão ou dificuldades de concentração, e podem afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas, se começar a sentir estes sintomas.

### **3. Como tomar Xigduo**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### **Quanto tomar**

- A quantidade deste medicamento que irá tomar vai depender da sua doença e das doses de metformina que já está a tomar e/ou dos comprimidos individuais de dapagliflozina e metformina. O seu médico irá dizer-lhe exatamente qual a dose deste medicamento a tomar.
- A dose recomendada é um comprimido duas vezes por dia.

#### **Como tomar este medicamento**

- Engula o comprimido inteiro com meio copo de água.
- Tome o seu comprimido com alimentos. Isto é para reduzir o risco de efeitos secundários no estômago.
- Tome o seu comprimido duas vezes por dia, uma vez de manhã (pequeno almoço) e uma vez à noite (jantar).

O seu médico pode receitar este medicamento em associação com outros medicamentos para baixar a quantidade de açúcar no seu sangue. Estes podem ser medicamentos a tomar por via oral ou insulina administrada por injeção. Lembre-se de tomar estes outros medicamentos conforme indicado pelo seu médico. Isto irá ajudá-lo a obter os melhores resultados para a sua saúde.

#### **Dieta e exercício**

Para controlar a sua diabetes, deverá prosseguir com a dieta e exercício, mesmo enquanto está a tomar este medicamento. Por conseguinte, é importante que continue a seguir as recomendações sobre dieta e exercício do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Em particular, se está a seguir uma dieta de controlo de peso para diabéticos, continue a segui-la enquanto estiver a tomar este medicamento.

### **Se tomar mais Xigduo do que deveria**

Se tomar mais comprimidos de Xigduo do que deveria, poderá ocorrer acidose láctica. Os sintomas de acidose láctica incluem mal-estar geral (náuseas) ou estar muito enjoado, vômitos, dor de estômago, câibras nos músculos, fadiga grave ou dificuldade em respirar. Se lhe acontecer a si, pode necessitar tratamento hospitalar imediato, dado que a acidose láctica pode levar ao coma. Pare de tomar este medicamento imediatamente e consulte um médico ou o hospital mais próximo de imediato (ver secção 2). Leve a embalagem do medicamento consigo.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Xigduo**

Não tome uma dose a dobrar deste medicamento para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Xigduo**

Não pare de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico. O seu nível de açúcar no sangue pode aumentar sem este medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Pare de tomar Xigduo e consulte um médico assim que possível se detetar qualquer um dos seguintes efeitos secundários graves ou potencialmente graves:**

- **Acidose láctica**, observado muito raramente (pode afetar até 1 utilizador em cada 10.000). Xigduo pode causar um efeito secundário muito raro, mas muito grave chamado acidose láctica (ver secção “Advertências e precauções”). Se isto acontecer, **tem de parar de tomar Xigduo e contactar imediatamente um médico ou o hospital mais próximo**, pois a acidose láctica pode provocar coma.

- **Desidratação: perder muito líquido do seu corpo**, visto com pouca frequência (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).

Estes são sinais de desidratação:

- boca muito seca ou pegajosa, sentir muita sede
- sensação de muito sono ou cansaço
- urinar pouco ou nada
- batimentos cardíacos acelerados.

- **Infeção das vias urinárias**, visto frequentemente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas).

Estes são sinais de uma infeção grave das vias urinárias:

- febre e/ou arrepios
- sensação de ardor ao urinar (micção)
- dor nas costas ou de lado.

Embora pouco frequente, se vir sangue na sua urina, informe o seu médico imediatamente.

**Contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo se sentir algum dos seguintes efeitos secundários:**

- cetoacidose diabética, raramente observada (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

Estes são sinais de cetoacidose diabética (ver também secção 2 Advertências e precauções):

- aumento dos níveis de “corpos cetónicos” na sua urina ou sangue
- rápida perda de peso
- sensação de mal-estar geral ou sentir-se doente
- dor de estômago
- sede excessiva
- respiração rápida e profunda
- confusão
- sonolência ou cansaço invulgares
- um cheiro doce do seu hálito, um sabor doce ou metálico na sua boca ou um odor diferente na sua urina ou suor

Isto pode ocorrer independentemente dos níveis de glucose no sangue. O seu médico pode decidir interromper temporariamente ou permanentemente o seu tratamento com Xigduo.

**Contacte o seu médico assim que possível se sentir qualquer um dos seguintes efeitos secundários:**

- **Níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia)**, visto muito frequentemente (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) – quando tomar este medicamento com uma sulfonilureia ou outros medicamentos que baixam a quantidade de açúcar no seu sangue, como a insulina.

Estes são os sinais de açúcar no sangue baixo:

- tremer, suar, sentir-se muito ansioso, batimentos cardíacos acelerados
- sensação de fome, dor de cabeça, alterações na visão
- uma mudança no seu humor ou sensação de confusão.

O seu médico irá explicar-lhe como tratar os níveis baixos de açúcar no sangue e o que fazer se tiver algum dos sinais acima.

**Outros efeitos secundários incluem:**

**Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)**

- náuseas, vômitos
- diarreia ou dor de estômago
- perda de apetite.

**Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)**

- infeção genital (candidíase) no seu pénis ou vagina (sinais podem incluir irritação, comichão, corrimento anormal ou odor)
- dor nas costas
- urinar mais do que o habitual ou sentir necessidade de urinar com mais frequência
- alterações na quantidade de colesterol ou gorduras no seu sangue (detetado nas análises)
- alterações na quantidade de glóbulos vermelhos no seu sangue (detetado nas análises)
- alterações do paladar
- tonturas

**Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)**

- sede
- prisão de ventre
- desconforto ao urinar

- acordar durante a noite para urinar
- boca seca
- diminuição de peso
- alterações nas análises laboratoriais ao sangue (por exemplo creatinina ou ureia)
- função renal diminuída

**Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas)**

- diminuição dos níveis de vitamina B12 no sangue
- provas anormais da função hepática, inflamação do fígado (hepatite)
- vermelhidão na pele (eritema), comichão ou erupção na pele com comichão (urticária).

**Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Xigduo**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister ou embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de Xigduo**

- As substâncias ativas são dapagliflozina e cloridrato de metformina (metformina HCl). Cada comprimido revestido por película (comprimido) de Xigduo 5 mg/850 mg contém dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 5 mg de dapagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

Cada comprimido revestido por película (comprimido) de Xigduo 5 mg/1.000 mg contém dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 5 mg de dapagliflozina e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

- Os outros componentes são
  - núcleo do comprimido: hidroxipropilcelulose (E463), celulose microcristalina (E460(i)), estearato de magnésio (E470b), carboximetilamido sódico.
  - revestimento: álcool polivinílico (E1203), macrogol 3350 (E1520(iii)), talco (E553b), dióxido de titânio (E171), óxidos de ferro (E172).

### **Qual o aspeto de Xigduo e conteúdo da embalagem**

- Os comprimidos revestidos por película de Xigduo 5 mg/850 mg são castanhos, ovais com 9,5 x 20 mm. Têm “5/850” numa face e “1067” na outra face.
- Os comprimidos revestidos por película de Xigduo 5 mg/1.000 mg são amarelos, ovais com 10,5 x 21,5 mm. Têm “5/1000” numa face e “1069” na outra face.

Os comprimidos revestidos por película de Xigduo 5 mg/850 mg e os comprimidos revestidos por película de Xigduo 5 mg/1.000 mg estão disponíveis em blisters de PVC/PCTFE/Alu. As embalagens são de 14, 28, 56 e 60 comprimidos revestidos por película em blisters não destacáveis, 60x1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis de dose unitária e embalagem múltipla contendo 196 (2 embalagens de 98) comprimidos revestidos por película em blisters não destacáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

### **Fabricante**

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Alemanha

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

### **Danmark**

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

### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**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

**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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**



Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

**Anexo IV**

**Conclusões científicas**

## **Conclusões científicas**

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) são utilizados, juntamente com dieta e exercício físico, em doentes com diabetes de tipo 2, em monoterapia ou em associação com outros medicamentos para a diabetes.

Em março de 2016, a EMA foi informada pelo titular da autorização de introdução no mercado (titular da AIM) da canagliflozina acerca da quase duplicação dos casos de amputações dos membros inferiores em indivíduos tratados com canagliflozina em comparação com o placebo, no estudo em curso CANVAS, promovido pelo titular da AIM, relativo a acontecimentos cardiovasculares (CV). Além disso, uma análise do estudo renal em curso CANVAS-R com uma população semelhante à do CANVAS revelou uma desproporção numérica relativamente aos acontecimentos de amputação.

Na sequência da informação recebida pela EMA, o Comité Independente de Monitorização de Dados (CIMD) para os estudos CANVAS e CANVAS-R, que tem acesso a todos os dados desocultados de segurança e resultados CV, recomendou a continuação do estudo, a tomada de medidas para minimizar este potencial risco e que os participantes devem ser adequadamente informados acerca deste risco.

Em 15 de abril de 2016, a Comissão Europeia (CE) desencadeou um procedimento nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004; foi solicitado ao PRAC que avaliasse o impacto na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm canagliflozina, que determinasse se é um problema da classe e que emitisse uma recomendação até 31 de março de 2017 sobre se as autorizações de introdução no mercado relevantes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas e se são necessárias medidas provisórias para garantir o uso seguro e eficaz destes medicamentos.

Em 2 de maio de 2016, foi distribuída uma Comunicação Direta aos Profissionais de Saúde (CDPS) para informar os profissionais de saúde de que foi observada, num ensaio clínico com canagliflozina, uma incidência duas vezes maior de amputação dos membros inferiores (principalmente dos dedos dos pés); além disso, foi realçada a necessidade de aconselhar os doentes sobre a importância de cuidados podológicos preventivos de rotina. A comunicação também pedia aos profissionais de saúde para considerarem a descontinuação do tratamento em doentes que desenvolvam acontecimentos precedentes de amputação.

Além disso, o PRAC considerou que não era possível excluir um efeito de classe, pois todos os inibidores do SGLT2 partilham o mesmo mecanismo de ação, o potencial mecanismo que leva a um risco aumentado de amputação não é conhecido e não foi possível, até ao momento, identificar nenhuma causa subjacente específica apenas dos medicamentos que contêm canagliflozina. Consequentemente, a CE solicitou, em 6 de julho de 2016, a extensão do atual procedimento de modo a incluir todos os medicamentos autorizados da classe dos inibidores do SGLT2.

## **Resumo da avaliação científica pelo PRAC**

Após considerar todos os dados disponíveis, o PRAC foi da opinião de que os dados crescentes relativos a amputações nos ensaios CANVAS e CANVAS-R confirmam um risco aumentado de

amputação para a canagliflozina; é improvável que a diferença no risco de amputação verificada com a canagliflozina em comparação com o placebo seja um fruto do acaso. O PRAC também considerou que os dados provenientes de ensaios clínicos e da vigilância pós-comercialização relativos a acontecimentos de amputação para os medicamentos que contêm dapagliflozina e empagliflozina não estão disponíveis na mesma medida que para os medicamentos que contêm canagliflozina ou existiam algumas limitações na recolha de dados.

O PRAC foi também da opinião de que, atualmente, não é possível identificar uma causa subjacente para as desproporções observadas no risco de amputação que seja atribuível especificamente aos medicamentos que contêm canagliflozina e não aos outros medicamentos da classe. Todos os membros da classe partilham o mesmo modo de ação e não existe nenhum mecanismo subjacente confirmado que seja específico da canagliflozina. Por conseguinte, o mecanismo de ação que permitiria compreender que doentes estão em risco ainda não é claro.

O PRAC observou que, até agora, só se tornou aparente um risco aumentado de amputação com a canagliflozina; contudo, ainda está a decorrer um estudo de resultados cardiovasculares de grandes dimensões (DECLARE) relativamente à dapagliflozina e os acontecimentos de amputação não foram recolhidos de modo sistemático no estudo de resultados cardiovasculares de grandes dimensões concluído relativamente à empagliflozina (EMPA-REG). Portanto, de momento, não é possível determinar se o risco aumentado de amputação é um efeito de classe ou não.

Por conseguinte, tendo considerado todos os dados submetidos, face ao acima exposto, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos supramencionados permanece positiva, mas considerou que são necessárias alterações à informação do medicamento de todos os inibidores do SGLT2 autorizados, adicionando informação relativa ao risco de amputações dos membros inferiores, bem como atividades de farmacovigilância adicionais a refletir no PGR. Prevê-se que os estudos CANVAS e CANVAS-R e os estudos CREDENCE e DECLARE sejam concluídos em 2017 e 2020, respetivamente. A análise final destes estudos, após desocultação, irá fornecer mais informações acerca da relação benefício-risco dos inibidores do SGLT2, em particular do risco de amputações dos membros inferiores.

## **Fundamentos para a recomendação do PRAC**

Considerando o seguinte:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 para os medicamentos indicados no Anexo A;
- O PRAC analisou a totalidade dos dados apresentados pelos titulares das autorizações de introdução no mercado relativamente ao risco de amputações dos membros inferiores em doentes tratados com inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2 (SGLT2) para a diabetes mellitus de tipo 2;
- O PRAC considerou que os dados disponíveis relativos a amputações nos ensaios CANVAS e CANVAS-R confirmam que o tratamento com canagliflozina pode contribuir para um risco aumentado de amputações dos membros inferiores, principalmente dos dedos dos pés;

- O PRAC foi também da opinião de que ainda não é claro um mecanismo de ação que permita compreender que doentes estão em risco;
- O PRAC foi da opinião de que, atualmente, não é possível identificar uma causa subjacente para as desproporções observadas no risco de amputação que seja atribuível especificamente aos medicamentos que contêm canagliflozina e não aos outros medicamentos da classe;
- O PRAC observou que os dados provenientes de ensaios clínicos e da vigilância pós-comercialização relativos a acontecimentos de amputação para os medicamentos que contêm dapagliflozina e empagliflozina não estão disponíveis na mesma medida que para os medicamentos que contêm canagliflozina ou existiam algumas limitações na recolha de dados desses acontecimentos;
- Por conseguinte, o PRAC considerou que o risco poderá constituir um possível efeito de classe;
- Dado que não foi possível identificar fatores de risco específicos à exceção dos fatores de risco gerais de amputação que podem contribuir para os acontecimentos, o PRAC recomendou que os doentes sejam aconselhados sobre cuidados podológicos preventivos de rotina e a manter uma hidratação adequada como conselho geral para prevenir amputações;
- Por conseguinte, o PRAC foi da opinião de que o risco de amputações dos membros inferiores deve ser incluído na informação do medicamento para todos os medicamentos indicados no Anexo A, com uma advertência a realçar para os profissionais de saúde e para os doentes a importância de cuidados podológicos preventivos de rotina. A advertência para a canagliflozina também inclui a informação de que, em doentes que desenvolvam acontecimentos precedentes de amputação, pode ser considerada a descontinuação do tratamento. Para a canagliflozina, as amputações dos membros inferiores (principalmente dos dedos dos pés) também foram incluídas na informação do medicamento como uma reação adversa medicamentosa;
- O PRAC também considerou que deve ser recolhida informação adicional sobre acontecimentos de amputação através de formulários de notificação de casos (CRF) apropriados para ensaios clínicos, questionários de seguimento para casos pós-comercialização, uso de listas comuns de termos preferidos (TP) MedDRA para acontecimentos precedentes de amputação e meta-análises apropriadas de estudos de grandes dimensões, incluindo estudos de resultados cardiovasculares. Todos os PGR devem ser atualizados em conformidade através de uma alteração apropriada a submeter não mais do que um mês após a decisão da Comissão Europeia;

O PRAC concluiu, por conseguinte, que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm inibidores do SGLT2 identificados no Anexo A permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas da informação do medicamento e das atividades adicionais de farmacovigilância a refletir no PGR.

Por conseguinte, o PRAC recomendou que era necessária a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos supramencionados identificados no Anexo A, para

os quais as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo estão definidas no Anexo III da recomendação do PRAC.

### **Parecer do CHMP**

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

### ***Conclusão geral***

Consequentemente, o CHMP considera que a relação benefício-risco de Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance e Synjardy permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento descritas anteriormente.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance e Synjardy.