

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xigduo 5 mg/850 mg comprimate filmate
Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Xigduo 5 mg/850 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține dapagliflozin propandiol monohidrat, echivalent cu dapagliflozin 5 mg și metformin clorhidrat 850 mg.

Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține dapagliflozin propandiol monohidrat, echivalent cu dapagliflozin 5 mg și metformin clorhidrat 1.000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Xigduo 5 mg/850 mg comprimate filmate

Comprimate filmate maron, biconvexe, cu diametrele de 9,5 x 20 mm, ovale, inscripționate cu "5/850" pe o parte și "1067" pe cealaltă parte.

Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimate filmate

Comprimate filmate galbene, biconvexe, cu diametrele de 10,5 x 21,5 mm, ovale, inscripționate cu "5/1000" pe o parte și "1069" pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xigduo este indicat ca tratament adjuvant la dietă și exercițiu fizic pentru a ameliora controlul glicemic la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste cu diabet zaharat de tip 2:

- la pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie
- în asociere cu alte medicamente pentru scăderea glicemiei, inclusiv insulină, la pacienții controlați inadecvat cu metformin și aceste medicamente (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1 pentru datele disponibile privind diferitele asocieri)
- pentru pacienții tratați deja cu asocierea dapagliflozin și metformin sub formă de comprimate separate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți cu funcție renală normală (RFG \geq 90 ml/min)

Pentru pacienții controlați inadecvat cu metformin în monoterapie sau metformin în asociere cu alte medicamente pentru scăderea glicemiei, inclusiv insulină

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi. Fiecare comprimat conține o doză fixă de dapagliflozin și metformin (vezi pct. 2). Pacienții care nu au un control adecvat cu metformin în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente care scad concentrația plasmatică de glucoză, inclusiv insulina, trebuie să utilizeze o doză zilnică totală de Xigduo echivalentă cu 10 mg dapagliflozin, plus doza zilnică totală de metformin sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată, deja administrată. În cazul în care Xigduo este utilizat în asociere cu insulină, sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Pentru pacienții care trec de la comprimate separate de dapagliflozin și metformin

Pacienții care trec de la comprimate separate de dapagliflozin (10 mg doză zilnică totală) și metformin la Xigduo trebuie să utilizeze aceleași doze zilnice de dapagliflozin și metformin pe care le utilizau deja sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată de metformin.

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, RFG 60-89 ml/min. Doza zilnică maximă de metformin este de 3000 mg și este de preferat trebuie să fie împărțită în 2-3 doze pe zi. Cu toate acestea, poate fi luată în considerare reducerea dozei în raport cu scăderea funcției renale. Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Xigduo, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformin și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni.

Xigduo nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu RFG < 60 ml/min (vezi pct. 4.4).

Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcția renală, dar eficacitatea este redusă la pacienții cu insuficiență renală moderată și este probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Acest medicament nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Vârstnici (≥ 65 ani)

Deoarece metformin este eliminat parțial prin excreție renală și deoarece este foarte probabil ca pacienții vârstnici să aibă o funcție renală diminuată, acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienți odată cu creșterea în vârstă. Monitorizarea funcției renale este necesară pentru a preveni acidoza lactică asociată cu administrarea metformin, mai ales la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.3 și 4.4). De asemenea, trebuie avut în vedere riscul de depleție volumică (vezi pct. 4.4 și 5.2). Din cauza experienței terapeutice limitate cu dapagliflozin la pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste, inițierea tratamentului nu este recomandată la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Xigduo la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și < 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Xigduo se administrează de două ori pe zi, în timpul meselor, pentru a reduce reacțiile adverse gastrointestinale asociate cu metformin.

4.3 Contraindicații

Xigduo este contraindicat la pacienții cu:

- hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- pre-comă diabetică;
- insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min) (vezi pct. 4.4 și 5.2);
- condiții medicale acute cu potențial de afectare a funcției renale, precum:
 - deshidratare,
 - infecție severă,
 - șoc;
- afecțiuni acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, precum:
 - insuficiență cardiacă sau respiratorie,
 - infarct miocardic recent,
 - șoc;
- insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2);
- intoxicație acută cu alcool etilic, etilism (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Xigduo nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Acidoză lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale, de boală cardiorespiratorie sau sepsis. Acumularea de metformin survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea Xidguo trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (de exemplu antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformin. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau îngrijitorii acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie, urmate de comă. În caz de simptome suspectate, pacientul trebuie să oprească administrarea Xidguo și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin (< 7,35), creștere a concentrațiilor plasmatice de lactat (> 5 mmol/l) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

Funcția renală

Eficacitatea dapagliflozin, un component al acestui medicament, este dependentă de funcția renală iar eficacitatea este redusă la pacienții care au insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. De aceea, utilizarea acestui medicament nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (pacienți cu RFGe <60 ml/min) (vezi pct. 4.2).

Metformin este excretat prin rinichi, iar insuficiența renală moderată până la severă crește riscul acidozei lactice (vezi pct. 4.4).

Funcția renală trebuie evaluată:

- Înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2)
- În cazul unei funcții renale cu valori ale RFG apropiate de cele observate în stadiul moderat al insuficienței renale și la pacienții vârstnici, de cel puțin de 2-4 ori pe an.
- Înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și apoi periodic
- Dacă funcția renală scade sub RFG < 60 ml/min, tratamentul trebuie întrerupt.
- Metformin este contraindicat la pacienții cu RFG < 30 ml/min și administrarea acestuia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală, vezi pct. 4.3.

Diminuarea funcției renale la pacienții vârstnici este frecventă și asimptomatică. Este necesară o precauție deosebită în situațiile în care funcția renală poate fi afectată, de exemplu la inițierea unui tratament antihipertensiv sau diuretic sau la inițierea unui tratament cu un AINS.

Utilizare la pacienți cu risc de depleție volemică, hipotensiune arterială și/sau dezechilibre electrolitice

Din cauza mecanismului său de acțiune, dapagliflozin crește diureza, fapt asociat cu scăderea moderată a tensiunii arteriale (vezi pct. 5.1), care poate fi mai pronunțată la pacienții cu concentrații mari ale glucozei sanguine.

Acest medicament nu este recomandat la pacienții la care se administrează tratament cu diuretice de ansă (vezi pct. 4.5) sau care au depleție volemică, de exemplu din cauza afecțiunilor acute (cum sunt afecțiunile gastrointestinale).

Se recomandă precauție în cazul pacienților la care o scădere a tensiunii arteriale indusă de dapagliflozin predispuie la un risc, cum sunt pacienții cu afecțiunivascularare cunoscute, pacienții aflați sub tratament cu medicamente anti-hipertensive, cu antecedente de hipotensiune arterială sau pacienții vârstnici.

Pentru pacienții tratați cu acest medicament, în cazul unor afecțiuni intercurrente care pot duce la depleție volemică, se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu prin examen clinic, măsurători ale tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit) și a electrolitilor. Întreruperea temporară a tratamentului cu acest medicament se recomandă la pacienții care dezvoltă depleție volemică până la corectarea acesteia (vezi pct. 4.8).

Cetoacidoza diabetică

Cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri amenințătoare de viață, au fost raportate în studiile clinice și după punerea pe piață la pacienții aflați în timpul tratamentului cu inhibitori SGLT2, inclusiv dapagliflozin. Într-un număr de cazuri, manifestarea a fost atipică cu doar o creștere moderată a valorilor glucozei în sânge, sub 14 mmol/l (250mg/dl). Nu există date dacă CAD este mai susceptibilă să apară la doze mai mari de dapagliflozin.

Riscul cetoacidozei diabetice trebuie luat în considerare în cazul simptomelor nespecifice cum sunt greață, vărsături, anorexie, durere abdominală, senzație de sete intensă, dificultate în respirație, confuzie, stare

neobișnuită de oboseală sau somnolență. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă aceste simptome, indiferent de concentrația glucozei în sânge.

La pacienții unde CAD a fost suspectată sau diagnosticată, tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. În ambele cazuri, tratamentul cu dapagliflozin poate fi reînceput de îndată ce starea pacientului a fost stabilizată.

Înainte de inițierea tratamentului cu dapagliflozin, antecedentele pacientului care pot predispuce la cetoacidoză trebuie luate în considerare.

Pacienții care pot prezenta un risc mai mare de CAD sunt pacienții cu funcție beta-celulară scăzută, (de exemplu pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu nivele scăzute ale peptidului C sau diabet autoimun latent la adulți (LADA) sau pacienți cu antecedente de pancreatită), pacienții cu afecțiuni care limitează aportul alimentar sau deshidratare severă, pacienții pentru care dozele de insulină sunt reduse și pacienții cu necesar crescut de insulină din cauza afecțiunilor medicale acute, intervenției chirurgicale sau abuzului de alcool etilic. Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizați cu precauție la acești pacienți.

La pacienții cu CAD în antecedente aflați în timpul tratamentului cu inhibitor de SGLT2 reînceperea tratamentului cu inhibitor SGLT2 nu este recomandată, în cazul în care un alt factor clar de precipitare a fost identificat și rezolvat.

Siguranța și eficacitatea dapagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 nu au fost stabilite iar dapagliflozin nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 1. Datele limitate din studiile clinice sugerează că CAD apare în mod frecvent atunci când pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sunt tratați cu inhibitori SGLT2.

Infecții ale tractului urinar

Infecțiile tractului urinar au fost raportate mai frecvent pentru dapagliflozin comparativ cu placebo într-o analiză cumulativă cu durată de până la 24 săptămâni (vezi pct. 4.8). Pielonefrita a fost mai puțin frecventă și a apărut cu o frecvență similară la comparator. Excreția urinară a glucozei se poate asocia cu un risc crescut de infecții ale tractului urinar; de aceea, întreruperea temporară a tratamentului trebuie luată în considerare atunci când se tratează pielonefrita sau urosepsisul.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Pacienții vârstnici au o probabilitate mai mare de a avea disfuncție renală și/sau de a fi tratați cu medicamente anti-hipertensive care pot cauza modificări ale funcției renale, cum sunt inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și antagoniștii receptorilor de tip 1 pentru angiotensina II (ARA). Aceleași recomandări, referitoare la funcția renală sunt valabile pentru pacienții vârstnici ca în cazul tuturor pacienților (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.8 și 5.1).

La subiecții cu vârsta ≥ 65 ani, o proporție mai mare de subiecți tratați cu dapagliflozin au prezentat reacții adverse asociate cu disfuncție renală sau insuficiență renală comparativ cu grupul placebo. Reacția adversă cel mai frecvent raportată referitor la funcția renală a fost creșterea concentrației de creatinină serică, majoritatea acestor reacții fiind trecătoare și reversibile (vezi pct. 4.8).

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc mai mare de depleție volumică și o probabilitate mai mare de a primi tratament cu diuretice. La subiecții cu vârsta ≥ 65 ani, o proporție mai mare de subiecți tratați cu dapagliflozin au prezentat reacții adverse asociate cu depleția volumică (vezi pct. 4.8).

Experiența terapeutică la pacienți cu vârsta de 75 ani și peste această vârstă este limitată. Inițierea tratamentului la acest grup de pacienți nu este recomandată (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență cardiacă

Experiența în insuficiența cardiacă clasa I-II NYHA este limitată și nu există experiență obținută în studiile clinice efectuate cu dapagliflozin administrat în insuficiența cardiacă clasa III-IV NYHA.

Utilizarea la pacienții tratați cu pioglitazonă

În timp ce o relație cauzală între tratamentul cu dapagliflozin și neoplasmul vezicii urinare este puțin probabilă (vezi pct. 4.8 și 5.3), ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea acestui medicament la pacienții tratați concomitent cu pioglitazonă. Datele epidemiologice disponibile pentru pioglitazonă sugerează un risc ușor crescut de apariție a neoplasmului vezicii urinare la pacienții diabetici tratați cu pioglitazonă.

Hematocrit crescut

Creșterea hematocritului a fost observată în timpul tratamentului cu dapagliflozin (vezi pct. 4.8); de aceea, trebuie administrat cu precauție la pacienții cu hematocrit deja crescut.

Amputații ale membrelor inferioare

O creștere a cazurilor de amputație a membrelor inferioare (în principal, a degetului de la picior) a fost observată în studiile clinice pe termen lung în curs de desfășurare, cu un alt inhibitor al SGLT2. Nu se cunoaște dacă acest lucru constituie un efect de clasă. Este importantă consilierea tuturor pacienților diabetici în ceea ce privește îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

Asocieri nestudiate

Dapagliflozin nu a fost studiat în asociere cu analogi ai peptidului 1 asemănător glucagonului (GLP-1).

Determinari urinare de laborator

Testul glucozei în urină va fi pozitiv pentru pacienții care iau acest medicament, din cauza mecanismului de acțiune al medicamentului.

Administrarea de substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformin și creșterea riscului de acidoză lactică.

Administrarea Xigduo trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.5.

Intervenție chirurgicală

Administrarea Xigduo trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

Modificări ale stării clinice a pacienților cu diabet zaharat tip 2 anterior controlat

Deoarece acest medicament conține metformin, un pacient cu diabet zaharat tip 2 anterior bine controlat cu el, care dezvoltă anomalii de laborator sau afecțiuni clinice (mai ales o afecțiune vagă și slab definită) trebuie să fie prompt evaluat cu căutarea semnelor de cetoacidoză sau acidoză lactică. Evaluarea trebuie să includă electroliții și cetonele serice, glicemia și, dacă este indicat, pH-ul sanguin și concentrațiile plasmatice de lactat, piruvat și metformin. Dacă este prezentă acidoza sub oricare formă, tratamentul trebuie oprit imediat și trebuie inițiate măsurile corective adecvate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a unor doze multiple de dapagliflozin și metformin nu a modificat în mod semnificativ nici farmacocinetica dapagliflozin, nici pe cea a metformin la subiecții sănătoși.

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile pentru Xigduo. Următoarele afirmații reflectă informațiile disponibile pentru fiecare substanță activă în parte.

Dapagliflozin

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice

Acest medicament poate potența efectul diuretic al tiazidei și diureticelor de ansă și poate crește riscul de deshidratare și hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4).

Insulina și secretagogii ai insulinei

Insulina și secretagogii insulinei de tipul sulfonilureicelor, provoacă hipoglicemie. De aceea, poate fi necesară o doză mai mică de insulină sau secretagog al insulinei pentru reducerea riscului de hipoglicemie, în cazul administrării în asocieră cu dapagliflozin (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Interacțiuni farmacocinetice

Metabolizarea dapagliflozin are loc în principal prin glucurononconjugare mediată de UDP glucuronoziltransferaza 1A9 (UGT1A9).

În studiile *in vitro*, dapagliflozin nu a avut acțiune inhibitoare asupra izoenzimelor (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ale citocromului P450, și nici acțiune inductoare asupra izoenzimelor CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4. De aceea, nu se anticipează ca acest medicament să modifice eliminarea metabolică a medicamentelor administrate concomitent care sunt metabolizate prin intermediul acestor enzime.

Efectul altor medicamente asupra dapagliflozin

Studiile privind interacțiunile efectuate la subiecți sănătoși, care au utilizat în principal o schemă de tratament cu doză unică, sugerează că farmacocinetica dapagliflozin nu este modificată de către pioglitazonă, sitagliptin, glimepirid, vogliboză, hidroclorotiazidă, bumetanid, valsartan sau simvastatină.

După administrarea dapagliflozin concomitent cu rifampicină (un inductor al mai multor transportori activi și al unor enzime care contribuie la metabolizarea medicamentelor) s-a observat o scădere cu 22 % a expunerii sistemice la dapagliflozin (ASC), dar fără efect semnificativ clinic asupra excreției urinare a glucozei în 24 ore. Nu se recomandă ajustarea dozelor. Nu se așteaptă un efect clinic relevant cu alți inductori (de exemplu carbamazepină, fenitoină, fenobarbital).

După administrarea dapagliflozin concomitent cu acid mefenamic (un inhibitor al UGT1A9) s-a observat o creștere cu 55 % a expunerii sistemice la dapagliflozin, dar fără efect semnificativ clinic asupra excreției urinare a glucozei în 24 ore. Nu se recomandă ajustarea dozelor.

Efectul dapagliflozin asupra altor medicamente

În studiile privind interacțiunile efectuate la subiecți sănătoși, care au utilizat în principal o schemă de tratament cu doză unică, dapagliflozin nu a modificat farmacocinetica pioglitazonei, sitagliptinului, glimepiridei, hidroclorotiazidei, bumetanidului, valsartanului, digoxinei (un substrat al P-gp) sau warfarinei (S-warfarină, un substrat al izoenzimei CYP2C9), dar nici efectele anticoagulante ale warfarinei, măsurate prin INR. Administrarea asociată a unei singure doze de dapagliflozin 20 mg și simvastatină (un substrat al izoenzimei CYP3A4) a determinat o creștere de 19 % a ASC pentru simvastatină și o creștere de 31 % a ASC pentru simvastatină acidă. Creșterea expunerilor la simvastatină și simvastatină acidă nu a fost considerată relevantă din punct de vedere clinic.

Alte interacțiuni

Efectele fumatului, regimului alimentar, produselor pe bază de plante și ale consumului de alcool etilic asupra farmacocineticii dapagliflozin nu au fost studiate.

Interferența cu testul 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

Monitorizarea controlului glicemic cu testul 1,5-AG nu este recomandată deoarece valorile 1,5 AG sunt incerte în evaluarea controlului glicemic la pacienții care iau inhibitori SGLT2. Se recomandă utilizarea metodelor alternative pentru monitorizarea controlului glicemic.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Metformin

Utilizarea concomitentă nu este recomandată

Substanțele cationice care se elimină prin secreție tubulară renală (de exemplu cimetidină) pot interacționa cu metformin prin competiție la nivelul sistemelor de transport tubular renal. Un studiu efectuat la șapte voluntari sănătoși a arătat că cimetidina, administrată în doză de 400 mg de două ori pe zi, a crescut expunerea sistemică la metformin (ASC) cu 50 % și C_{max} cu 81 %. De aceea, atunci când sunt administrate concomitent medicamente cationice care se elimină prin secreție renală tubulară, trebuie luate în considerare monitorizarea atentă a controlului glicemic, ajustarea dozei în cadrul schemei terapeutice recomandate și modificări ale tratamentului antidiabetic.

Alcool etilic

Intoxicația cu alcool etilic se asociază cu un risc crescut de acidoză lactică, mai ales în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică din cauza substanței active metformin din acest medicament (vezi pct. 4.4). Consumul de alcool etilic și de medicamente care conțin alcool etilic trebuie evitat.

Substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară a substanțelor de contrast iodate poate determina nefropatie indusă de substanțele de contrast, ducând la acumularea de metformin și creșterea riscului acidozei lactice. Administrarea de Xigduo trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Asocieri care necesită prudență la utilizare

Glucocorticoizii (administrați pe cale sistemică și locală), beta-2-agoniștii și diureticele au activitate hiperglicemiantă intrinsecă. Pacientul trebuie informat și controlul glicemic trebuie monitorizat mai frecvent, mai ales la începutul tratamentului cu astfel de medicamente. Dacă este necesar, doza de medicament antidiabetic trebuie ajustată în timpul terapiei cu celălalt medicament și la oprirea acestuia.

Unele medicamente pot avea efecte adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază (COX) II, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu metformin, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

Insulina și secretagogii ai insulinei

Insulina și secretagogii insulinei de tipul sulfonilureicelor, provoacă hipoglicemia. De aceea, poate fi necesară o doză mai mică de insulină sau un secretagog al insulinei pentru reducerea riscului de hipoglicemie, în cazul administrării în asociere cu metformin (vezi pct. 4.2 și 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date despre utilizarea Xigduo sau dapagliflozin la gravide. Studiile efectuate la șobolani tratați cu dapagliflozin au evidențiat efect toxic asupra dezvoltării rinichilor în intervalul de timp care corespunde trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină la om (vezi pct. 5.3). De aceea, utilizarea acestui medicament nu este recomandată în cel de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină. O cantitate limitată de date provenite din utilizarea metformin la gravide nu indică un risc crescut de malformații congenitale. Studiile efectuate cu metformin la animale nu indică efecte toxice dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrionare sau fetale, parturii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Atunci când pacienta dorește să rămână gravidă, și în timpul sarcinii, este recomandat ca diabetul zaharat să nu fie tratat cu acest medicament, dar să fie utilizată insulina pentru a menține concentrațiile glucozei din sânge cât mai aproape de limitele normale, pentru a reduce riscul malformațiilor la făt asociate cu concentrațiile anormale ale glucozei din sânge.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acest medicament sau dapagliflozin (și/sau metaboliții săi) se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat eliminarea dapagliflozin/metaboliților în lapte, precum și existența unor efecte mediate farmacologic asupra puilor alăptați (vezi pct. 5.3). Metformin se excretă în cantități mici în laptele uman. Riscul pentru nou-născuți/sugari nu poate fi exclus.

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Efectul acestui medicament sau dapagliflozin asupra fertilității nu a fost studiat la om. La șobolani masculi și femele, dapagliflozin nu a demonstrat niciun efect asupra fertilității la niciuna dintre dozele testate. Pentru metformin, studiile la animale nu au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dapagliflozin sau metformin nu au nicio influență sau au influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie preveniți în legătură cu riscul de hipoglicemie atunci când acest medicament este utilizat în asociere cu alte medicamente antidiabetice cu efect hipoglicemiant recunoscut.

4.8 Reacții adverse

S-a demonstrat bioechivalența Xigduo cu dapagliflozin și metformin administrate concomitent (vezi pct. 5.2). Nu au fost efectuate studii clinice terapeutice cu comprimatele de Xigduo.

Dapagliflozin plus metformin

Rezumatul profilului de siguranță

Într-o analiză ce a inclus 5 studii controlate cu placebo, ca terapie adjuvantă în asociere cu metformin, rezultatele privind siguranța au fost similare celor ale analizei cumulate specificată anterior ce a inclus 12 studii cu dapagliflozin controlate cu placebo (vezi mai jos Dapagliflozin, *Rezumatul profilului de siguranță*). Nu au fost identificate reacții adverse suplimentare pentru grupul tratat cu dapagliflozin plus metformin comparativ cu cele raportate pentru componentele individuale. În analiza cumulată separată cu dapagliflozin ca terapie adjuvantă în asociere cu metformin, 623 subiecți au fost tratați cu dapagliflozin 10 mg ca terapie adjuvantă la metformin, iar 523 au fost tratați cu placebo plus metformin.

Dapagliflozin

Rezumatul profilului de siguranță

Într-o analiză cumulativă specificată anterior care a inclus 13 studii controlate cu placebo, 2360 subiecți au fost tratați cu dapagliflozin 10 mg și la 2295 s-a administrat placebo.

Cea mai frecvent raportată reacție adversă a fost hipoglicemia, care a depins de tipul tratamentului de fond utilizat în fiecare studiu. Frecvența episoadelor minore de hipoglicemie a fost similară între grupurile de tratament, inclusiv pentru placebo, cu excepția studiilor care au folosit tratamente adjuvante asociate cu sulfonilureice (SU) și tratamente adjuvante asociate cu insulină. Tratamentele asociate cu sulfonilureice și tratamentele adjuvante asociate cu insulină au fost însoțite de rate mai mari ale hipoglicemiei (vezi mai jos *Hipoglicemia*).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost identificate în studiile clinice cu dapagliflozin plus metformin controlate cu placebo, studiile clinice cu dapagliflozin, studiile clinice cu metformin și în experiența după punerea pe piață. Niciuna dintre acestea nu a fost legată de doza administrată. Reacțiile adverse enumerate în continuare sunt clasificate în funcție de frecvență și clasa de aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1. Reacții adverse în studiul clinic cu dapagliflozin și metformin cu eliberare imediată și date după punerea pe piață^a

Clasa de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
<i>Infecții și infestări</i>		Vulvo-vaginită, balanită și infecții genitale corelate ^{*,b,c} Infecție a tractului urinar ^{*,b,d}	Infecție fungică ^{**}		
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Hipoglicemie (când este utilizat împreună cu sulfoniluree		Depleție volumică ^{b,e} Sete ^{**}	Cetoacidoza diabetică ^k	Acidoză lactică Deficiență de vitamina B12 ^{h,§}

Clasa de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
	sau insulină) ^b				
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		Tulburări ale gustului [§] Amețeală			
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Simptome gastro-intestinale ^{i,§}		Constipație ^{**} Xerostomie ^{**}		
<i>Tulburări hepatobiliare</i>					Tulburări ale funcției hepatice [§] Hepatită [§]
<i>Afecțiuni cutanate și țesutului subcutanat</i>					Urticarie [§] Eritem [§] Prurit [§]
<i>Tulburări muscoscheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		Dorsalgie [*]			
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>		Disurie [*] Poliurie ^{*,f}	Nicturie ^{**} Insuficiență renală ^{**,b}		
<i>Tulburări ale sistemului de reproducere și ale sânului</i>			Prurit vulvo-vaginal ^{**} Prurit genital ^{**}		
<i>Investigații diagnostice</i>		Creștere a valorii hematocritului ^g Scăderea clearance-ului creatininei ^b Dislipidemie ^j	Creștere a concentrației plasmatice a creatininei ^{**,b} Creștere a concentrației plasmatice a ureei ^{**} Scăderea în greutate ^{**}		

^aTabelul prezintă reacțiile adverse identificate din datele până la 24 săptămâni (pe termen scurt) indiferent de tratamentul de salvare pentru menținerea glicemiei, cu excepția celor marcate cu §, pentru care categoriile de reacții adverse și frecvența acestora se bazează pe informații provenite din Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru metformin disponibil în Uniunea Europeană.

^bVezi subpunctele corespunzătoare de mai jos pentru informații suplimentare.

^cVulvo-vaginita, balanita și infecțiile genitale asociate includ, de exemplu, termenii preferați predefiniți: infecție micotică vulvo-vaginală, infecție vaginală, balanită, infecție genitală fungică, candidoză vulvo-vaginală, vulvo-vaginită, balanita candidozică, candidoză genitală, infecție genitală, infecție genitală masculină, infecție peniană, vulvită, vaginită bacteriană, abces vulvar.

^dInfecția tractului urinar include următorii termenii preferați, listați în ordinea frecvenței raportate: infecție a tractului urinar, cistită, infecție a tractului urinar cu Escherichia, infecție a tractului genito-urinar, pielonefrită, trigonită, uretrită, infecție renală și prostatită.

^eDepleția volumică include, de ex. termenii preferați predefiniți: deshidratare, hipovolemie, hipotensiune arterială.

^fPoliuria include termenii preferați; polachiurie, poliurie, creștere a cantității de urină.

^gModificările medii ale hematocritului față de nivelul inițial au fost de 2,30 % pentru dapagliflozin 10 mg versus -0,33 % pentru placebo. Valori ale hematocritului >55 % au fost raportate la 1,3 % din subiecții tratați cu dapagliflozin 10 mg versus 0,4 % pentru subiecții tratați cu placebo.

^hTratamentul pe termen lung cu metformin a fost asociat cu o diminuare a absorbției vitaminei B12, care poate determina foarte rar o deficiență a vitaminei B12 semnificativă din punct de vedere clinic (de exemplu, anemie megaloblastică).

ⁱSimptomele gastro-intestinale, precum greața, vărsăturile, diareea, durerile abdominale și scăderea apetitului alimentar apar cel mai frecvent în cursul inițierii tratamentului și se remit spontan în majoritatea cazurilor.

^jModificarea medie procentuală față de momentul inițial pentru dapagliflozin 10 mg comparativ cu placebo, respectiv, a fost: colesterol total 2,5 % versus 0,0 %; colesterol HDL 6,0 % versus 2,7 %; colesterol LDL 2,9 % versus -1,0%; trigliceride -2,7 % versus -0,7 %.

^kVezi pct 4.4

^{*}Raportate la ≥ 2 % din subiecții și ≥ 1 % mai mult și la cel puțin 3 subiecți în plus tratați cu dapagliflozin 10 mg comparativ cu placebo.

^{**}Raportate de investigator ca fiind posibil legate, probabil legate sau legate de tratamentul studiului și raportate la $\geq 0,2$ % din subiecții și cu $\geq 0,1$ % mai mult și la cel puțin 3 subiecți în plus tratați cu dapagliflozin 10 mg comparativ cu placebo.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Dapagliflozin plus metformin

Hipoglicemie

În studiile cu dapagliflozin ca tratament adjuvant asociat cu metformin, episoade minore de hipoglicemie au fost raportate la frecvențe similare în grupul tratat cu dapagliflozin 10 mg plus metformin (6,9 %) și în grupul placebo plus metformin (5,5 %). Nu s-au raportat episoade majore de hipoglicemie.

Într-un studiu cu tratament adjuvant asociat cu metformin și o sulfoniluree, cu durata de până la 24 de săptămâni, episoade minore de hipoglicemie au fost raportate la 12,8 % dintre subiecții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg plus metformin și o sulfoniluree și la 3,7 % dintre subiecții la care s-a administrat placebo plus metformin și o sulfoniluree. Nu au fost raportate episoade majore de hipoglicemie

Dapagliflozin

Hipoglicemie

Frecvența hipoglicemiei a depins de tipul de terapie de fond utilizată în fiecare studiu.

Pentru studiile cu dapagliflozin ca tratament adjuvant la metformin sau ca tratament adjuvant la sitagliptin (cu sau fără metformin), frecvența episoadelor minore de hipoglicemie a fost similară (< 5 %) între grupurile de tratament, inclusiv în cel cu placebo până la 102 săptămâni de tratament. În toate studiile, episoadele majore de hipoglicemie au fost mai puțin frecvente și comparabile între grupurile tratate cu dapagliflozin și cele la care s-a administrat placebo. În studiile în care a fost utilizat tratamentul adjuvant asociat cu insulină, au fost observate incidențe mai mari ale hipoglicemiei (vezi pct. 4.5).

Într-un studiu cu tratament adjuvant asociat cu insulină cu durată de până la 104 săptămâni, episoade majore de hipoglicemie au fost raportate la 0,5 % și 1,0 % dintre subiecții tratați cu dapagliflozin 10 mg plus insulină la săptămânile 24 și, respectiv, 104, și la 0,5% dintre subiecții din grupurile la care s-a administrat placebo plus insulină la săptămânile 24 și 104. Episoadele minore de hipoglicemie au fost raportate la săptămânile 24 și 104, la 40,3 % și, respectiv, 53,1 % dintre subiecții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg plus insulină și la 34,0 % și 41,6 % dintre subiecții la care s-a administrat placebo plus insulină.

Depleție volumică

Reacțiile legate de depleția volumică (inclusiv cazurile de deshidratare, hipovolemie sau hipotensiune arterială) au fost raportate la 1,1 % și 0,7 % dintre subiecții cărora li s-a administrat dapagliflozin 10 mg și respectiv placebo; reacții grave au apărut la < 0,2 % din subiecți, cu o distribuție echilibrată între grupurile la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și placebo (vezi pct. 4.4).

Vulvo-vaginita, balanita și infecții genitale înrudite

Vulvo-vaginita, balanita și infecțiile genitale asociate au fost raportate la 5,5 % și 0,6 % dintre subiecții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. Majoritatea infecțiilor au fost de intensitate ușoară până la moderată, iar subiecții au răspuns la tratamentul standard administrat inițial și au determinat numai în cazuri rare întreruperea tratamentului cu dapagliflozin. Aceste infecții au fost mai frecvente la femei (8,4 % și 1,2 % pentru dapagliflozin și, respectiv, placebo), iar subiecții cu antecedente au fost mai susceptibili de a avea o infecție recurentă.

Infecții ale tractului urinar

Infecțiile tractului urinar au fost raportate mai frecvent pentru dapagliflozin în comparație cu placebo (4,7 % față de 3,5 %; vezi pct. 4.4). Majoritatea infecțiilor au fost ușoare până la moderate, iar subiecții au răspuns la tratamentul standard administrat inițial, și au determinat numai în cazuri rare întreruperea tratamentului cu dapagliflozin. Aceste infecții au fost mai frecvente la femei, iar subiecții cu antecedente au fost mai susceptibili de a avea o infecție recurentă.

Creșterea creatininei

Reacțiile adverse referitoare la creșterea concentrației creatininei au fost grupate (de exemplu scăderea clearance-ului creatininei renale, insuficiență renală, creșterea concentrației de creatinină serică și scăderea ratei filtrării glomerulare). Acest grup de reacții a fost raportat la 3,2 % și 1,8 % din pacienții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. La pacienții cu funcție renală ușoară sau insuficiență renală moderată (RFGe la momentul inițial ≥ 60 ml/min/1,73 m²) acest grup de reacții fost raportat la 1,3 % și 0,8 % din pacienții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. Aceste reacții au fost mai frecvente la pacienții cu RFGe la momentul inițial ≥ 30 și < 60 ml/min/1.73m² (18.5 % dapagliflozin 10 mg versus 9.3 % placebo).

Evaluarea suplimentară a pacienților care au avut reacții adverse legate de funcția renală a demonstrat că cei mai mulți dintre ei au avut modificări ale concentrației creatininei serice de ≤ 0.5 mg/dl față de valoarea inițială. Creșterile valorilor creatininei au fost în general trecătoare în timpul tratamentului continuu sau reversibile după întreruperea tratamentului.

Hormonul paratiroidian (PTH)

S-au observat mici creșteri ale nivelelor serice ale PTH, creșterile fiind mai mari la subiecții cu concentrații ale PTH mai mari la nivelul inițial. Măsurătorile densității minerale osoase la pacienții cu funcție renală normală sau ușoară afectare a funcției renale nu au indicat scăderea densității osoase pe o perioadă de tratament de doi ani.

Afecțiuni maligne

În timpul studiilor clinice, procentul global de subiecți prezentând tumori maligne sau nespecifice a fost similar între cei la care s-a administrat dapagliflozin (1,50 %) și cei la care s-a administrat placebo/comparator (1,50 %) și nu au existat semnale de carcinogenicitate sau mutagenitate în datele obținute la animale (vezi pct. 5.3). Când se iau în considerare cazurile de tumori aparute la nivelul diferitelor aparate, sisteme și organe, riscul relativ asociat cu dapagliflozin a fost mai mare de 1 pentru unele tumori (vezică urinară, prostată, sân) și sub 1 pentru altele (de exemplu, hematologice și limfatice, ovar, tract reno-urinar), nerezultând un risc global crescut de apariție a tumorilor asociat cu administrarea dapagliflozin. La nivelul niciunuia dintre aparate, sisteme și organe riscul nu a fost crescut/scăzut statistic semnificativ. Luând în considerare lipsa depistării de tumori în studiile non-clinice, precum și latența scurtă între prima expunere la medicament și diagnosticarea tumorii, o relație cauzală este considerată

puțin probabilă. Deoarece dezechilibrul numeric în cazul cancerelor de vezică urinară, de sân și de prostată trebuie luat în considerare cu precauție, acesta va fi studiat suplimentar în studiile post-autorizare.

Grupuri speciale de pacienți

Vârșnici (≥ 65 ani)

La subiecții cu vârsta ≥ 65 ani, reacțiile adverse legate de disfuncția sau insuficiența renală au fost raportate la 7,7 % dintre subiecții tratați cu dapagliflozin și 3,8 % din subiecții la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4). Cea mai frecventă reacție adversă raportată legată de funcția renală a fost creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice ale creatininei. Majoritatea acestor reacții au fost trecătoare și reversibile. La subiecții cu vârsta ≥ 65 ani, reacțiile adverse legate de depleția volemică, cel mai frecvent raportate ca hipotensiune arterială, au fost raportate la 1,7 % și 0,8 % dintre subiecții tratați cu dapagliflozin și, respectiv, subiecții la care s-a administrat placebo (vezi pct 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Eliminarea dapagliflozin prin hemodializă nu a fost studiată. Metoda cea mai eficientă de eliminare a metformin și a lactatului este hemodializa.

Dapagliflozin

Dapagliflozin nu a determinat efecte toxice la subiecți sănătoși după administrare în doze orale unice de până la 500 mg (de 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om). Acești subiecți au prezentat glucoză decelabilă în urină pentru un interval de timp a cărui durată a depins de doză (cel puțin 5 zile în cazul dozei de 500 mg), fără să fie raportate episoade de deshidratare, hipotensiune arterială sau dezechilibre electrolitice, și fără un efect semnificativ clinic asupra intervalului QTc. Incidența hipoglicemiei a fost similară cu placebo. În studiile clinice în care s-au administrat doze zilnice unice de până la 100 mg (de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om) timp de 2 săptămâni la subiecți sănătoși și la subiecți cu diabet zaharat de tip 2, incidența hipoglicemiei a fost puțin mai mare decât cea înregistrată pentru placebo și nu a depins de doza administrată. Ratele de apariție ale reacțiilor adverse, inclusiv a deshidratării sau hipotensiunii arteriale, au fost similare cu cele observate după administrarea placebo și nu s-au înregistrat modificări semnificative clinic, dependente de doză, ale parametrilor de laborator, inclusiv ale electroliților plasmatice și ale biomarkerilor funcției renale.

În cazul unui supradozaj, trebuie inițiat un tratament suportiv adecvat, în conformitate cu starea clinică a pacientului.

Metformin

Supradozajul important sau riscurile concomitente administrării metformin pot determina acidoză lactică. Acidoza lactică constituie o urgență medicală și trebuie tratată în spital.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente folosite în diabet, Combinații de antidiabetice orale, codul ATC: A10BD15

Mecanism de acțiune

Xigduo combină două medicamente antihiperglicemice cu mecanisme de acțiune diferite și complementare, pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: dapagliflozin, un inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu/glucoză (SGLT2) și metformin clorhidrat, un membru al clasei biguanidelor.

Dapagliflozin

Dapagliflozin este un inhibitor foarte puternic (K_i : 0,55 nM), selectiv și reversibil al co-transportorului 2 de sodiu/glucoză (SGLT2).

SGLT2 este exprimat selectiv în rinichi și expresia nu a fost detectată în mai mult de 70 de alte țesuturi, incluzând ficat, mușchi scheletici, țesut adipos, sân, vezică urinară și creier. SGLT2 este transportorul principal responsabil de reabsorbția glucozei din filtratul glomerular înapoi în circulație. În ciuda hiperglicemiei prezente în diabetul zaharat de tip 2, reabsorbția glucozei filtrate continuă. Dapagliflozin îmbunătățește atât glicemia în condiții de repaus alimentar, cât și pe cea post-prandială prin reducerea reabsorbției renale a glucozei, determinând excreția urinară a acesteia. Această excreție a glucozei (efect glicozuric) se observă după administrarea primei doze, continuă în întregul interval de 24 de ore dintre administrări și este susținută pe toată durata tratamentului. Cantitatea de glucoză eliminată de către rinichi prin acest mecanism depinde de concentrația plasmatică a glucozei și de RFG. Dapagliflozin nu afectează producția normală endogenă de glucoză ca răspuns la hipoglicemie. Dapagliflozin acționează independent de secreția și acțiunea insulinei. Îmbunătățirea evaluării modelului homeostatic pentru funcția celulelor beta (HOMA beta-cell) a fost observată în studiile clinice efectuate cu dapagliflozin.

Excreția urinară a glucozei (glicozuria) indusă de dapagliflozin se asociază cu pierderi calorice și reducerea greutății corporale. De asemenea, inhibarea transportului concomitent al glucozei și sodiului de către dapagliflozin se asociază cu un ușor efect diuretic și natriureză tranzitorie.

Dapagliflozin nu inhibă alți transportori ai glucozei importanți pentru transportul acesteia spre țesuturile periferice și este de > 1400 ori mai selectiv pentru SGLT2 comparativ cu SGLT1, principalul transportor intestinal responsabil pentru absorbția glucozei.

Metformin

Metformin este o biguanidă cu efecte antihiperglicemice, ce scade atât glicemia bazală cât și pe cea postprandială. Nu stimulează secreția de insulină și de aceea nu produce hipoglicemie.

Metforminul poate acționa prin trei mecanisme:

- prin reducerea producției hepatice de glucoză prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei;
- prin creșterea modestă a sensibilității la insulină, ameliorând captarea și utilizarea periferică în mușchi a glucozei;
- prin întârzierea absorbției intestinale a glucozei.

Metformin stimulează sinteza intracelulară de glicogen acționând asupra glicogen-sintetazei. Metformin crește capacitatea de transport a tipurilor specifice de transportori membranari de glucoză (GLUT-1 și GLUT-4).

Efecte farmacodinamice

Dapagliflozin

Creșteri ale cantității de glucoză excretată în urină au fost observate la subiecții sănătoși și la cei cu diabet zaharat de tip 2 după administrarea dapagliflozin. Aproximativ 70 g glucoză au fost excretate zilnic prin urină (corespunzătoare la 280 kcal/zi) după administrarea unei doze de dapagliflozin de 10 mg/zi la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 timp de 12 săptămâni. Dovezi ale excreției susținute de glucoză au fost observate la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg/zi timp de 2 ani.

De asemenea, această excreție urinară a glucozei indusă de dapagliflozin determină o diureză osmotică și creșteri ale volumului urinar la subiecții cu diabet zaharat de tip 2. Creșterile volumului urinar observate la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu dapagliflozin 10 mg s-au menținut la 12 săptămâni și au ajuns până la aproximativ 375 ml/zi. Creșterea volumului urinar s-a asociat cu o creștere ușoară și tranzitorie a excreției urinare a sodiului, dar care nu s-a asociat cu modificarea concentrațiilor plasmaticice ale acestui electrolit.

De asemenea, excreția urinară a acidului uric a crescut tranzitor (pentru 3-7 zile) și a fost însoțită de o reducere susținută a concentrației plasmaticice de acid uric. La 24 săptămâni, reducerile concentrațiilor plasmaticice de acid uric au fost cuprinse între -48,3 și -18,3 micromoli/l (-0,87 și -0,33 mg/dl).

S-a comparat farmacodinamica administrării a 5 mg dapagliflozin de două ori pe zi și 10 mg dapagliflozin în doză unică zilnică la subiecții sănătoși. Inhibarea la starea de echilibru a reabsorbției renale a glucozei și cantitatea de glucoză excretată în urină într-un interval de 24 ore au fost identice pentru ambele regimuri terapeutice.

Metformin

La om, independent de acțiunea sa asupra glicemiei, metformin are efecte favorabile asupra metabolismului lipidelor. Acest efect a fost observat la doze terapeutice în studii clinice controlate, pe termen mediu sau lung: metformin scade concentrațiile plasmaticice ale colesterolului total, colesterolului LDL și trigliceridelor.

În studiile clinice, utilizarea metformin a fost asociată fie cu o greutatea corporală stabilă sau cu pierderea modestă în greutate

Eficacitate și siguranță clinică

Administrarea concomitentă de dapagliflozin și metformin a fost studiată la subiecții cu diabet zaharat tip 2 inadecvat controlați cu metformin în monoterapie sau în asociere cu un inhibitor DPP-4 (sitagliptin), sulfoniluree sau insulină. Tratamentul cu dapagliflozin plus metformin în toate dozele a determinat îmbunătățiri relevante clinic și semnificative statistic ale valorilor HbA1c și glicemiei în condiții de repaus alimentar în comparație cu placebo în asociere cu metformin. Aceste efecte asupra glicemiei relevante din punct de vedere clinic au fost menținute în perioadele de extindere pe termen lung până la 104 săptămâni. Reduceri ale HbA1c au fost observate în subgrupuri, incluzând subgrupurile clasificate în funcție de sex, vârstă, rasă, durata afecțiunii și valoarea de la momentul inițial a indicelui de masă corporală (IMC). În plus, în săptămâna 24 au fost observate îmbunătățiri relevante clinic și semnificative statistic ale modificărilor medii față de nivelul inițial ale greutății corporale cu tratamente care asociază dapagliflozin și metformin comparativ cu grupul de control. Scăderea greutății corporale a fost menținută în perioadele de extindere pe termen lung până la 208 săptămâni. În plus, s-a demonstrat că tratamentul cu dapagliflozin de două ori pe zi ca terapie adjuvantă la metformin este eficient și sigur pentru subiecții cu diabet zaharat de tip 2. În plus, două studii controlate cu placebo, cu durata de 12 săptămâni au fost efectuate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 fără un control adecvat și hipertensiune arterială.

Controlul glicemic

Într-un studiu cu durata de 52 săptămâni, cu control activ, de non-inferioritate (cu o perioadă de extindere de 52 și 104 săptămâni) s-a evaluat utilizarea dapagliflozin 10 mg ca tratament adjuvant la metformin comparativ cu o sulfoniluree (glipizidă) ca tratament adjuvant la metformin la subiecți cu control glicemic inadecvat (HbA1c > 6,5 % și ≤ 10 %). Rezultatele au demonstrat o reducere medie similară a valorii HbA1c înregistrată între momentul inițial și săptămâna 52, comparativ cu glipizidă, dovedindu-se astfel non-inferioritatea (Tabelul 2). La săptămâna 104, modificarea medie ajustată față de valorile inițiale a HbA1c a fost de -0,32 % pentru dapagliflozin și, respectiv, -0,14 % pentru glipizidă. La săptămâna 208 modificarea medie ajustată față de valorile inițiale a HbA1c a fost de -0,10 % pentru dapagliflozin și, respectiv, 0,20 % pentru glipizidă. La 52, 104 și 208 săptămâni, un procent semnificativ mai mic de subiecți din grupul tratat cu dapagliflozin (3,5 %, 4,3 % și, respectiv, 5,0 %) a prezentat cel puțin un

episod de hipoglicemie comparativ cu grupul tratat cu glipizidă (40,8 %, 47 % și, respectiv, 50,0 %). Proporția subiecților rămași în studiu la săptămâna 104 și săptămâna 208 a fost de 56,2 % și 39,7 % pentru grupul tratat cu dapagliflozin și de 50,0 % și 34,6 % pentru grupul tratat cu glipizidă.

Tabelul 2. Rezultatele din săptămâna 52 (LOCF^a) ale unui studiu controlat activ care a comparat dapagliflozin cu glipizidă ca tratament adjuvant la metformin

Parametru	Dapagliflozin + metformin	Glipizidă + metformin
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Valoare inițială (medie)	7,69	7,74
Modificare față de valorile inițiale ^c	-0,52	-0,52
Diferență față de glipizidă + metformin ^c (Î 95%)	0,00 ^d (-0,11, 0,11)	
Greutate corporală (kg)		
Valoare inițială (medie)	88,44	87,60
Modificare față de valorile inițiale ^c	-3,22	1,44
Diferență față de glipizidă + metformin ^c (Î 95%)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

^aLOCF: Extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (Last observation carried forward)

^bSubiecți randomizați și tratați la care s-au efectuat evaluarea inițială și cel puțin o evaluare ulterioară a eficacității

^cMedia pătratică minimă ajustată în funcție valoarea inițială

^dNon-inferior comparativ cu glipizidă + metformin

*valoare $p < 0,0001$

Dapagliflozin administrat ca tratament adjuvant fie la metformin în monoterapie, cu metformin în combinație cu sitagliptin, sulfoniluree sau insulină (cu sau fără alte medicamente orale pentru scăderea glicemiei, inclusiv metformin) a determinat scăderi medii semnificative statistic ale HbA1c în săptămâna 24 comparativ cu subiecții cărora li s-a administrat placebo ($p < 0,0001$; Tabelele 3, 4 și 5). Dapagliflozin 5 mg de două ori pe zi a determinat scăderi semnificative statistic ale HbA1c în săptămâna 16 comparativ cu subiecții cărora li s-a administrat placebo ($p < 0,0001$; Tabel 3).

Reducerile HbA1c observate în săptămâna 24 s-au menținut în studiile cu tratament adjuvant în combinație. Pentru studiul cu tratament adjuvant la metformin, reducerile HbA1c s-au menținut până la săptămâna 102 (modificare medie ajustată față de valorile inițiale de -0,78 % și 0,02 % pentru dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo). În săptămâna 48, pentru metformin plus sitagliptin, modificarea medie ajustată față de nivelul inițial pentru dapagliflozin 10 mg și placebo a fost de de -0,44 % și respectiv 0,15 %. Pentru insulină (cu sau fără medicamente hipoglicemice administrate oral, inclusiv metformin), reducerile HbA1c în săptămâna 104 au fost de -0,71 % și -0,06 % modificare medie ajustată față de valorile inițiale pentru dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. La săptămânile 48 și 104, doza de insulină a rămas stabilă în comparație cu valorile inițiale la subiecții tratați cu dapagliflozin 10 mg la o doză medie de 76 UI/zi. În grupul la care s-a administrat placebo s-a observat o creștere de 10,5 UI/zi și 18,3 UI/zi față de valorile inițiale (doza medie 84 și 92 UI/zi) la săptămânile 48 și respectiv 104. Proporția subiecților rămași în studiu la săptămâna 104 a fost de 72,4 % pentru grupul tratat cu dapagliflozin 10 mg și 54,8 % pentru grupul la care s-a administrat placebo.

Într-o analiză separată a subiecților tratați cu insulină plus metformin, s-au observat scăderi ale HbA1c similare celor observate în rândul populației totale a studiului la subiecții tratați cu dapagliflozin cu insulină plus metformin. La săptămâna 24, modificarea valorii HbA1c față de valorile inițiale la subiecții tratați cu dapagliflozin plus insulină cu metformin a fost de -0,93 %.

Tabelul 3. Rezultatele (LOCF^a) studiilor controlate cu placebo până la 24 săptămâni cu dapagliflozin ca terapie adjuvantă în asociere cu metformin sau metformin plus sitagliptin

N ^c	Terapie adjuvantă asociată					
	Metformin ¹		Metformin ^{1, b}		Metformin ¹ + Sitagliptin ²	
	Dapagliflozin 10 mg o dată pe zi	Placebo o dată pe zi	Dapagliflozin 5 mg de două ori pe zi	Placebo de două ori pe zi	Dapagliflozin 10 mg o dată pe zi	Placebo o dată pe zi
	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Valoare inițială (medie)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Modificare față de valorile inițiale ^d	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Diferență față de placebo ^d (Î 95 %)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,35* (-0,52, -0,18)		-0,40* (-0,58, -0,23)	
Subiecți (%) care au obținut: HbA1c < 7 %						
Ajustată pentru valorile inițiale	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
Greutate corporală (kg)						
Valoare inițială (medie)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Modificare față de valorile inițiale ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Diferență față de placebo ^d (Î 95 %)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,88*** (-2,52, -1,24)		-1,87* (-2,61, -1,13)	

Abrevieri: QD: o dată pe zi; BID: de două ori pe zi

¹Metformin \geq 1500 mg/zi;

²Sitagliptin 100 mg/zi

^aLOCF: Extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (înainte de stabilizare pentru subiecții stabilizați)

^bStudiu de 16 săptămâni controlat cu placebo

^cToți subiecții randomizați cărora li s-a administrat cel puțin o doză din medicația dublu-orb a studiului în timpul perioadei dublu-orb de evaluare pe termen scurt

^dMedia pătratică minimă ajustată în funcție de valoarea inițială

* valoare $p < 0,0001$ față de placebo + medicament hipoglicemiant oral

** valoare $p < 0,05$ față de placebo + medicament hipoglicemiant oral

*** Ca un obiectiv secundar cheie, s-a analizat modificarea procentuală a greutateii corporale ($p < 0,0001$); modificarea absolută a greutateii corporale (în kg) a fost analizată la o valoare nominală p ($p < 0,0001$).

Tabelul 4. Rezultatele studiilor controlate cu placebo, cu durata de 24 săptămâni, care au urmărit dapagliflozin în asociere cu metformin și o sulfoniluree

	Tratament combinat	
	Dapagliflozin 10 mg	Sulfoniluree + Metformin ¹ Placebo
N^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Valoare inițială (medie)	8,08	8,24
Modificare față de valorile inițiale ^c	-0,86	-0,17
Diferență față de placebo ^c (IÎ 95%)	-0,69*	
	(-0,89, -0,49)	
Subiecți (%) care au obținut:		
HbA1c < 7%		
Ajustat în funcție de valorile inițiale	31,8*	11,1
Greutate corporală (kg)		
Valoare inițială (medie)	88,57	90,07
Modificare față de valorile inițiale ^c	-2,65	-0,58
Diferență față de placebo ^c (IÎ 95%)	-2,07*	
	(-2,79, -1,35)	

¹Metformin (forme farmaceutice cu eliberare imediată sau prelungită) ≥ 1500 mg/zi plus doza maximă tolerată, care trebuie să fie cel puțin jumătate din doza maximă, a unei sulfoniluree pentru cel puțin 8 săptămâni înainte.

^a Subiecți randomizați și tratați, la care s-au efectuat evaluarea inițială și cel puțin o evaluare ulterioară a eficacității

^b HbA1c a fost analizată utilizând LRM (Analiza măsurătorilor longitudinal repetate)

^cMedia pătratică minimă ajustată în funcție de valoarea inițială

* valoarea $p < 0,0001$ față de placebo + medicament(e) hipoglicemiant(e) oral(e)

Tabelul 5. Rezultatele în săptămâna 24 (LOCF^a) într-un studiu controlat cu placebo cu dapagliflozin în combinație cu insulină (administrată în monoterapie sau împreună cu medicamente hipoglicemiente orale, inclusiv metformin)

Parametru	Dapagliflozin 10 mg + insulină ± medicamente orale pentru scăderea glicemiei²	Placebo + insulină ± medicamente orale pentru scăderea glicemiei²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Valoare inițială (medie)	8,58	8,46
Modificare față de valorile inițiale ^c	-0,90	-0,30
Diferență față de placebo ^c (Î 95 %)	(-0,74, -0,45)	
Greutate corporală (kg)		
Valoare inițială (medie)	94,63	94,21
Modificări față de valorile inițiale ^c	-1,67	0,02
Diferență față de placebo ^c (Î 95 %)	(-2,19, -1,18)	
Doza zilnică medie de insulină (UI)¹		
Valoare inițială (medie)	77,96	73,96
Modificări față de valorile inițiale ^c	-1,16	5,08
Diferență față de placebo ^c (Î 95 %)	(-8,84, -3,63)	
Subiecți cu o reducere a dozei zilnice medii de insulină de cel puțin 10 % (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: Extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (last observation carried forward) (înainte de sau la data primei creșteri a dozei de insulină, dacă a fost necesar)

^bToți subiecții randomizați cărora li s-a administrat cel puțin o doză din medicația dublu-orb a studiului în timpul perioadei dublu-orb de evaluare pe termen scurt

^cMedia pătratică minimă ajustată în funcție de valoarea inițială și prezența medicamentului hipoglicemiant oral

* valoare $p < 0,0001$ față de placebo + insulină ± medicament hipoglicemiant oral

** valoare $p < 0,05$ față de placebo + insulină ± medicament hipoglicemiant oral

¹Creșterea dozei de insulină (inclusiv a insulinei cu durată scurtă de acțiune, intermediară și bazală) a fost permisă doar dacă subiecții au îndeplinit criteriile prestabilite privind glicemia à jeun.

²Cincizeci la sută% dintre subiecți erau tratați inițial cu insulină în monoterapie; 50 % erau tratați pe lângă insulină cu unul sau două medicamente hipoglicemiente orale. Din acest al doilea grup, 80 % erau tratați cu metformin în monoterapie, 12 % erau tratați cu metformin și un medicament sulfonilureic, iar restul erau tratați cu alte medicamente hipoglicemiente orale.

Glicemia în condiții de repaus alimentar

Tratamentul cu dapagliflozin ca tratament adjuvant fie la metformin în monoterapie (dapagliflozin 10 mg doză unică zilnică sau dapagliflozin 5 mg de două ori pe zi) sau metformin plus sitagliptin, sulfoniluree sau insulină a determinat reduceri semnificative statistice ale glicemiei în condiții de repaus alimentar (între -1,90 și -1,20 mmol/l [între -34,2 și -21,7 mg/dl]) comparativ cu placebo (între -0,58 și 0,18 mmol/l [între -10,4 și 3,3 mg/dl]) în săptămâna 16 (5 mg de două ori pe zi) sau săptămâna 24. Acest efect a fost observat în săptămâna 1 de tratament și s-a menținut în studiile care s-au prelungit până în săptămâna 104.

Glicemia post-prandială

Tratamentul cu dapagliflozin 10 mg ca tratament adjuvant la sitagliptin plus metformin a determinat reduceri ale glicemiei înregistrate la 2 ore post-prandial, la 24 săptămâni, care s-au menținut până în săptămâna 48.

Greutatea corporală

Dapagliflozin ca tratament adjuvant la metformin în monoterapie sau metformin plus sitagliptin, sulfoniluree sau insulină (cu sau fără medicamente hipoglicemice orale, inclusiv metformin) a dus la reduceri semnificative statistice ale greutății corporale până la 24 săptămâni ($p < 0,0001$, Tabelele 3,4 și 5). Aceste efecte au fost menținute în studiile desfășurate pe termen lung. La 48 săptămâni, diferența pentru dapagliflozin administrat ca tratament adjuvant la metformin plus sitagliptin comparativ cu placebo a fost de -2,07 kg. La 102 săptămâni, diferența pentru dapagliflozin administrat ca tratament adjuvant la metformin comparativ cu placebo sau administrat ca tratament adjuvant la insulină comparativ cu placebo a fost de -2,14 și, respectiv, -2,88 kg.

Ca tratament adjuvant cu metformin într-un studiu controlat activ, de non-inferioritate, dapagliflozin a determinat o modificare semnificativă statistic a greutății corporale comparativ cu glipizidă de -4,65 kg la 52 săptămâni ($p < 0,0001$, Tabelul 2) care s-a menținut la 104 și 208 săptămâni (-5,06 kg și, respectiv -4,38 kg).

Un studiu cu durată de 24 săptămâni care a inclus 182 subiecți diabetici care utilizau absorbtometria duală cu raze X (DXA) pentru evaluarea compoziției organismului a demonstrat, la utilizarea dapagliflozin 10 mg plus metformin comparativ cu placebo plus metformin, mai degrabă scăderi ale greutății corporale și masei de țesut adipos conform măsurărilor efectuate cu DXA decât reducerea masei musculare sau pierderile de fluide. Tratamentul cu dapagliflozin 10 mg plus metformin a demonstrat o reducere numerică a țesutului adipos visceral față de tratamentul cu placebo plus metformin într-un substudiu care a folosit imagistica prin rezonanță magnetică nucleară.

Tensiunea arterială

Într-o analiză pre-specificată cumulată a 13 studii clinice controlate cu placebo, tratamentul cu dapagliflozin 10 mg a dus la o variație a tensiunii arteriale sistolice față de valorile inițiale de -3,7 mmHg, iar a celei diastolice de -1,8 mmHg, comparativ cu modificările observate în grupul la care s-a administrat placebo, de -0,5 mmHg pentru tensiunea arterială sistolică și -0,5 mmHg pentru cea diastolică, în săptămâna 24. Reduceri similare au fost observate până la 104 săptămâni.

În două studii controlate cu placebo, cu durată de 12 săptămâni, un total de 1062 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 fără un control adecvat și hipertensiune arterială (în ciuda tratamentului stabil preexistent cu un ACE-I sau ARB într-unul din studii și un ACE-I sau ARB plus tratament antihipertensiv suplimentar în celălalt studiu) au fost tratați cu dapagliflozin 10 mg sau placebo. În săptămâna 12 pentru ambele studii, dapagliflozin 10 mg plus tratamentul antidiabetic obișnuit a determinat îmbunătățirea HbA1c și reducerea tensiunii sistolice controlate cu placebo cu o medie de

3,1 mmHg și, respectiv 4,3 mmHg.

Siguranța cardiovasculară

A fost realizată o meta-analiză a evenimentelor cardiovasculare observate în programul de dezvoltare clinică. În acest program, 34,4 % dintre subiecți au avut antecedente de afecțiuni cardiovasculare (exceptând hipertensiunea arterială) la includerea în studiu și 67,9 % aveau hipertensiune arterială. Episoadele cardiovasculare au fost confirmate de către o comisie independentă de evaluare. Criteriul de evaluare final principal a fost reprezentat de intervalul de timp până la apariția primului eveniment cu una dintre următoarele evoluții: deces de cauză cardiovasculară, accident vascular cerebral, infarct miocardic (IM) sau spitalizare pentru angină pectorală instabilă. Episoadele primare au apărut cu o frecvență de 1,62 % pe pacient-an la subiecții tratați cu dapagliflozin și 2,06 % la subiecții cu tratament comparator, pe pacient-an. Riscul relativ pentru comparația dintre dapagliflozin și comparator a fost 0,79 (interval de încredere 95 % [II]: 0,58; 1,07), indicând astfel că în această analiză dapagliflozin nu s-a asociat cu o creștere a riscului cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Decesul de cauză cardiovasculară, IM și accidentul vascular cerebral au fost observate cu un risc relativ de 0,77 (ÎI 95 %: 0,54, 1,10).

Pacienți cu o valoare inițială a HbA1c ≥ 9 %

Într-o analiză pre-specificată a subiecților cu o valoare inițială a HbA1c ≥ 9 %, tratamentul cu dapagliflozin 10 mg a dus la reduceri semnificative statistic ale HbA1c la săptămâna 24 ca tratament asociat la metformin (modificare medie ajustată față de momentul inițial: -1,32 % și -0,53 % pentru dapagliflozin și, respectiv, placebo).

Metformin

Studiul randomizat prospectiv (UKPDS) a stabilit beneficiul pe termen lung al controlului glicemic intensiv în diabetul zaharat tip 2. Analiza rezultatelor pentru pacienții supraponderali tratați cu metformin după eșecul dietei ca unică măsură de tratament a arătat:

- o reducere semnificativă a riscului absolut al oricărei complicații asociată diabetului zaharat în grupul tratat cu metformin (29,8 evenimente/1000 pacienți-ani) versus doar dietă (43,3 evenimente/1000 pacienți-ani), $p=0,0023$, și versus grupurile reunite tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie (40,1 evenimente/1000 pacienți-ani), $p=0,0034$;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate de orice cauză legată de diabetul zaharat: metformin 7,5 evenimente/1000 pacienți-ani, doar dietă 12,7 evenimente/1000 pacienți-ani, $p=0,017$;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate globală: metformin 13,5 evenimente/1000 pacienți-ani versus doar dietă 20,6 evenimente/1000 pacienți-ani, ($p=0,011$), și versus grupurile reunite tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie 18,9 evenimente/1000 pacienți-ani ($p=0,021$);
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformin 11 evenimente/1000 pacienți-ani, doar dietă 18 evenimente/1000 pacienți-ani, ($p=0,01$).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xigduo la toate subgrupele de copii și adolescenți cu diabet zaharat tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Comprimatele combinate Xigduo sunt considerate bioechivalente administrării concomitente a dozelor corespunzătoare de dapagliflozin și metformin clorhidrat administrate împreună sub formă de comprimate separate.

S-a comparat farmacocinetica administrării a 5 mg dapagliflozin de două ori pe zi și 10 mg dapagliflozin în doză unică zilnică la subiecții sănătoși. Administrarea a 5 mg dapagliflozin de două ori pe zi a

determinat expuneri globale similare (AUC_{ss}) într-un interval de 24 ore cu cele determinate de administrarea a 10 mg dapagliflozin în zonă unică zilnică. Așa cum era de așteptat, dapagliflozin 5 mg administrat de două ori pe zi comparativ cu 10 mg dapagliflozin în zonă unică zilnică a determinat valori maxime mai mici ale concentrațiilor plasmatice de dapagliflozin (C_{max}) și valori minime mai mari ale concentrațiilor plasmatice de dapagliflozin (C_{min}).

Interacțiunea cu alimente

Administrarea acestui medicament la subiecții sănătoși după o masă bogată în grăsimi comparativ cu administrarea după perioada de repaus alimentar a determinat același grad de expunere atât pentru dapagliflozin, cât și pentru metformin. Administrarea după masă a determinat o întârziere de 1 - 2 ore a concentrațiilor de vârf și o scădere a concentrației plasmatice maxime de 29 % la dapagliflozin și 17 % la metformin. Aceste modificări nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic.

Copii și adolescenți

Nu s-au studiat parametrii farmacocinetici la copii și adolescenți.

Următoarele afirmații reflectă proprietățile farmacocinetice ale substanțelor active individuale din acest medicament.

Dapagliflozin

Absorbție

După administrarea orală, dapagliflozin a avut o absorbție bună și rapidă. Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) ale dapagliflozin au fost atinse de regulă în primele 2 ore după administrare în stare de repaus alimentar. Media geometrică a C_{max} pentru dapagliflozin la starea de echilibru și valorile ASC_t obținute după dozele zilnice unice de 10 mg dapagliflozin au fost 158 ng/ml și, respectiv, 628 ng h/ml. Biodisponibilitatea orală absolută a dapagliflozin după administrarea unei doze de 10 mg este de 78 %.

Distribuție

Dapagliflozin se leagă de proteine în proporție de aproximativ 91 %. Legarea de proteine nu a fost modificată în diverse afecțiuni (de exemplu insuficiență renală sau hepatică). Volumul mediu de distribuție a dapagliflozin la starea de echilibru a fost de 118 litri.

Metabolizare

Dapagliflozin suferă un proces important de metabolizare, în urma căruia rezultă în principal dapagliflozin 3-O-glucuronid, care este un metabolit inactiv. Dapagliflozin 3-O-glucuronid sau alți metaboliti nu contribuie la efectele hipoglicemiante. Formarea dapagliflozin 3-O-glucuronid este mediată de UGT1A9, o enzimă prezentă în ficat și rinichi, iar metabolizarea mediată de CYP a reprezentat la om o cale minoră de eliminare.

Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) al dapagliflozin a fost 12,9 ore după o doză orală unică de dapagliflozin 10 mg administrată la subiecți sănătoși. Clearance-ul total sistemic mediu al dapagliflozin administrat intravenos a fost 207 ml/min. Dapagliflozin și metaboliii săi se elimină în principal prin excreție urinară, forma nemodificată a medicamentului reprezentând mai puțin de 2 %. După administrarea unei doze de 50 mg de [^{14}C]-dapagliflozin, 96 % a fost recuperată, 75 % în urină și 21 % în materiile fecale. În materiile fecale, aproximativ 15 % din doză a fost excretată sub forma medicamentului nemodificat.

Liniaritate

Expunerea la dapagliflozin a crescut direct proporțional cu creșterea dozei de dapagliflozin în intervalul dintre 0,1 și 500 mg, iar farmacocinetica sa nu s-a modificat odată cu trecerea timpului după administrarea zilnică repetată până la 24 săptămâni.

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală

La starea de echilibru (20 mg dapagliflozin o dată pe zi timp de 7 zile), subiecții cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (determinată prin metoda clearance-ului plasmatic al iohexol) au avut expuneri sistemice medii la dapagliflozin cu 32 %, 60 % și, respectiv, 87 % mai mari decât cele ale subiecților cu diabet zaharat de tip 2 și funcție renală normală. La starea de echilibru, excreția urinară a glucozei în 24 de ore a depins în foarte mare măsură de funcția renală, iar la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 și funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară, moderată sau severă au fost eliminate urinar 85, 52, 18 și, respectiv, 11 g de glucoză/zi. Efectul hemodializei asupra expunerii la dapagliflozin nu este cunoscut.

Insuficiență hepatică

La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clase Child-Pugh A și B), C_{max} medie și ASC ale dapagliflozin au fost cu până la 12 % și, respectiv, 36 % mai mari decât la subiecții sănătoși din grupul de control. Aceste diferențe nu au fost considerate semnificative din punct de vedere clinic. La subiecții cu insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C) C_{max} și ASC medii ale dapagliflozin au fost cu 40 % și, respectiv, 67% mai mari decât la subiecții sănătoși din grupul de control.

Vârșnici (≥ 65 ani)

Nu există o creștere semnificativă clinic a expunerii determinată doar de vârstă la subiecții cu vârstă de până la 70 ani. Cu toate acestea, se poate anticipa o creștere a expunerii determinată de reducerea funcției renale asociată cu înaintarea în vârstă. Nu există suficiente date pentru formularea unor concluzii referitoare la expunerea pacienților cu vârstă > 70 ani.

Sex

S-a estimat că ASC_{se} medie a dapagliflozin este cu aproximativ 22 % mai mare la femei decât la bărbați.

Rasă

Nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere clinic între expunerile sistemice înregistrate la rasa albă, populația de culoare sau asiatică.

Greutate corporală

S-a observat că expunerea la dapagliflozin scade odată cu creșterea greutății corporale. În consecință, pacienții cu greutate corporală redusă pot avea o expunere mai mare și cei cu greutate corporală crescută pot avea o expunere diminuată. Cu toate acestea, aceste diferențe privind expunerea nu au fost considerate semnificativ clinic.

Copii și adolescenți

Nu s-au studiat parametrii farmacocinetici la copii și adolescenți.

Metformin

Absorbție

După o doză orală de metformin, t_{max} este atins în 2,5 h. Biodisponibilitatea absolută a comprimatului de 500 mg sau 850 mg metformin este aproximativ 50-60 % la subiecții sănătoși. După o doză orală, fracția neabsorbită, recuperată în materiile fecale a fost de 20-30 %.

După administrarea orală, absorbția de metformin este saturabilă și incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbției metforminului este non-liniară. La dozele și orarele obișnuite de administrare a metformin, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în 24-48 h și sunt în general sub 1 $\mu\text{g/ml}$. În studiile clinice controlate, concentrațiile plasmatice maxime de metformin (C_{max}) nu au depășit 5 $\mu\text{g/ml}$, chiar și la doze maxime.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este neglijabilă. Metforminul se repatizează în eritrocite. Concentrația maximă sanguină e mai mică decât concentrația maximă plasmatică și se atinge aproximativ în același timp. Eritrocitele reprezintă cel mai probabil un compartiment secundar de distribuție. V_d s-a încadrat între 63– 276 l.

Metabolizare

Metformin se excretă nemodificat în urină. Nu au fost identificați metaboliți la oameni.

Eliminare

Clearance-ul renal al metforminului este > 400 ml/min, indicând faptul că metformin este eliminat prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După o doză orală, timpul terminal aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore.

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienții cu funcție renală scăzută (pe baza clearance-ului măsurat al creatininei), timpul de înjumătățire plasmatic și sanguin al metforminei este prelungit, iar clearance-ul renal scade proporțional cu scăderea clearance-ului creatininei, determinând concentrații crescute de metformin în plasmă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea concomitentă de dapagliflozin și metformin

Datele non- clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate.

Următoarele afirmații reflectă datele preclinice de siguranță ale substanțelor active individuale din Xigduo.

Dapagliflozin

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și fertilitatea. Dapagliflozin nu a indus tumori la șoareci sau șobolani, la niciuna dintre dozele evaluate în studii de carcinogenitate cu durata de doi ani.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Administrarea directă de dapagliflozin la șobolani tineri după oprirea alăptării și expunerea indirectă în ultima perioadă de gestație (perioade ce corespund trimestrelor doi și trei de sarcină raportat la maturitatea renală la om) și alăptarea sunt, fiecare dintre ele, asociate cu o incidență crescută și/sau severitate a dilatațiilor pelvisului renal și dilatații tubulare la descendenți.

Într-un studiu privind toxicitatea juvenilă, atunci când dapagliflozin a fost administrat direct la șobolani tineri între zilele 21 și 90 ale perioadei postnatale, dilatațiile tubulilor renali și bazinetului au fost raportate la toate dozele; expunerile puilor la cea mai mică doză testată au fost ≥ 15 ori decât doza maximă recomandată la om. Aceste observații s-au asociat cu creșteri ale greutatei rinichilor și hipertrofie renală macroscopică, observate la toate dozele administrate și dependente de doză. Dilatațiile bazinetului și tubulilor renali observate la animalele tinere nu au fost complet reversibile în perioada de recuperare de aproximativ 1 lună.

Într-un studiu separat privind dezvoltarea pre- și post-natală, femelelor gestante de șobolan li s-a administrat medicamentul din ziua 6 a gestației și până în ziua 21 postnatal, iar puii au fost expuși indirect *in utero* și pe toată durata alăptării. (Un studiu satelit a fost efectuat pentru evaluarea expunerilor la dapagliflozin prin lapte și la pui.) La descendenții adulți ai femelelor tratate s-a observat o creștere a

incidenței sau severității dilatațiilor bazinetului renal, deși numai în cazul celei mai mari doze testate (expunerile asociate materne și ale puilor la dapagliflozin au fost de 1415 ori și, respectiv, 137 ori mai mari decât valorile înregistrate la om la doza maximă recomandată). Toxicitatea suplimentară asupra dezvoltării a fost limitată la reducerea greutateilor corporale ale puilor asociată cu doza, și s-a observat numai la doze ≥ 15 mg/kg/zi (asociată cu expuneri ale puilor care sunt ≥ 29 ori decât valorile înregistrate la om la doza maximă recomandată). Toxicitatea maternă a fost evidentă doar pentru cea mai mare doză testată și a fost limitată la reduceri pasagere ale greutății corporale și consumului alimentar după administrare. Nivelul la care nu s-au observat reacții adverse (*no observed adverse effect level* - NOAEL) pentru toxicitatea asupra dezvoltării, cea mai mică doză testată, se asociază cu o expunere maternă sistemică multiplă care este de aproximativ 19 ori mai mare decât valoarea înregistrată la om după administrarea dozei maxime recomandate.

În studiile suplimentare privind dezvoltarea embrio-fetală la șobolani și iepuri, dapagliflozin a fost administrat în intervale corespunzătoare celor mai importante perioade de organogeneză ale fiecărei specii. La iepuri nu s-au observat nici efecte toxice materne, nici asupra dezvoltării la nicio doză testată; cea mai mare doză testată se asociază cu o expunere sistemică multiplă de aproximativ 1191 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om. La șobolani, dapagliflozin nu a fost nici letal pentru embrion, nici teratogen la expuneri de până la 1441 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om.

Metformin

Datele non- clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Hidroxipropilceluloză (E463)
Celuloză microcristalină (E460(i))
Stearat de magneziu (E470b)
Amidonglicolat de sodiu tip A

Film:

Alcool polivinilic (E1203)
Macrogol 3350 (E1520(iii))
Talc (E553b)
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister PVC/PCTFE/Al.

Mărime de ambalaj:

14, 28, 56 și 60 comprimate filmate în blistere neperforate.

60x1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Ambalaj multiplu ce conține 196 (2 cutii a câte 98) comprimate filmate în blistere neperforate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Xigduo 5 mg/850 mg comprimate filmate

EU/1/13/900/001 Xigduo 5 mg/850 mg 14 comprimate filmate

EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 comprimate filmate

EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 comprimate filmate

EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 60 comprimate filmate

EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)

EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) comprimate filmate (ambalaj multiplu)

Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimate filmate

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1000 mg 14 comprimate filmate

EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1000 mg 28 comprimate filmate

EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 comprimate filmate

EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 comprimate filmate

EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) comprimate filmate (ambalaj multiplu)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

16 Ianuarie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Germania

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE – CU CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xigduo 5 mg/850 mg comprimate filmate
dapagliflozin/metformin clorhidrat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține dapagliflozin propandiol monohidrat, echivalent cu dapagliflozin 5 mg și metformin clorhidrat 850 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
56 comprimate filmate
60 comprimate filmate
60x1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xigduo 5 mg/850 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:

NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE – COMPONENTĂ A UNUI AMBALAJ MULTIPLU –CU CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xigduo 5 mg/850 mg comprimate filmate
dapagliflozin/metformin clorhidrat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține dapagliflozin propandiol monohidrat, echivalent cu dapagliflozin 5 mg și metformin clorhidrat 850 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 196 (2 pachete a 98) comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/900/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xigduo 5 mg/850 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

CUTIE INTERIOARĂ – COMPONENTĂ A UNUI AMBALAJ MULTIPLU –FĂRĂ CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xigduo 5 mg/850 mg comprimate filmate
dapagliflozin/metformin clorhidrat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține dapagliflozin propandiol monohidrat, echivalent cu dapagliflozin 5 mg și metformin clorhidrat 850 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

98 comprimate filmate. Componentă al unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/900/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xigduo 5 mg/850 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE – CU CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xigduo 5 mg/1000 mg comprimate filmate
dapagliflozin/metformin clorhidrat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține dapagliflozin propandiol monohidrat, echivalent cu dapagliflozin 5 mg și metformin clorhidrat 1000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
56 comprimate filmate
60 comprimate filmate
60x1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xigduo 5 mg/1.000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE - COMPONENTĂ A UNUI AMBALAJ MULTIPLU – CU CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xigduo 5 mg/1000 mg comprimate filmate
dapagliflozin/metformin clorhidrat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține dapagliflozin propandiol monohidrat, echivalent cu dapagliflozin 5 mg și metformin clorhidrat 1000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 196 (2 pachete a 98) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/900/012

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xigduo 5 mg/1.000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

CUTIE INTERIOARĂ - COMPONENTĂ A UNUI AMBALAJ MULTIPLU – FĂRĂ CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xigduo 5 mg/1000 mg comprimate filmate
dapagliflozin/metformin clorhidrat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține dapagliflozin propandiol monohidrat, echivalent cu dapagliflozin 5 mg și metformin clorhidrat 1000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

98 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/900/012

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xigduo 5 mg/1.000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE (PERFORATE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xigduo comprimate 5 mg/850 mg
dapagliflozin/metformin HCl

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE (NEPERFORATE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xigduo comprimate 5 mg/850 mg
dapagliflozin/metformin HCl

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Blister de 10 comprimate: {Simbol soare/lună}
Blister de 14 comprimate Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du
{Simbol soare/lună}

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE (PERFORATE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xigduo comprimate 5 mg/1000 mg
dapagliflozin/metformin HCl

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE (NEPERFORATE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xigduo comprimate 5 mg/1000 mg
dapagliflozin/metformin HCl

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Blister de 10 comprimate: {Simbol soare/lună}
Blister de 14 comprimate: Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du
{Simbol soare/lună}

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Xigduo 5 mg/850 mg comprimate filmate
Xigduo 5 mg/1000 mg comprimate filmate
dapagliflozin/metformin clorhidrat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xigduo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xigduo
3. Cum să luați Xigduo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xigduo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xigduo și pentru ce se utilizează

Acest medicament conține două substanțe diferite numite dapagliflozin și metformin. Ambele aparțin unui grup de medicamente numite antidiabetice orale.

Acest medicament se utilizează pentru un tip de diabet numit „diabet zaharat de tip 2” la pacienții adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) și de regulă apare după ce înaintați în vârstă. Dacă aveți diabet zaharat tip 2, pancreasul dumneavoastră nu produce suficientă insulină sau corpul dumneavoastră nu este capabil să utilizeze corespunzător insulina produsă. Acest lucru duce la o cantitate ridicată de zahăr (glucoză) în sânge. Dapagliflozin acționează prin eliminarea zahărului în exces din corpul dumneavoastră prin urină și reduce cantitatea de zahăr din sânge. Metformin acționează prin inhibarea producerii de glucoză în ficat.

- Acestea sunt medicamente cu administrare orală pentru diabetul zaharat.
- Acest medicament se administrează în asociere cu dietă și exerciții fizice.
- Acest medicament este utilizat dacă diabetul dumneavoastră zaharat nu poate fi controlat cu alte medicamente folosite pentru a trata diabetul zaharat, împreună cu dieta și exercițiile fizice.

- Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați numai acest medicament separat sau împreună cu alte medicamente pentru tratarea diabetului zaharat. Acesta poate fi un alt medicament cu administrare orală și/sau insulină, care se administrează prin injecție.
- Dacă deja luați comprimatele separate de dapagliflozin și metformin, medicul dumneavoastră vă poate cere să le înlocuiți cu acest medicament. Pentru a evita supradozajul, nu continuați să luați comprimatele de dapagliflozin și metformin dacă luați acest medicament.

Este important să continuați să urmați recomandările referitoare la dietă și exerciții fizice pe care vi le-au dat medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xigduo

Nu luați Xigduo

- dacă sunteți alergic la dapagliflozin, metformin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă ați avut vreodată un episod de comă diabetică.
- dacă aveți diabet zaharat neținut sub control, de exemplu cu hiperglicemie severă (cantitate crescută de glucoză în sânge), greață, vărsături, diaree, scădere rapidă în greutate, acidoză lactică (vezi „Risc de acidoză lactică” de mai jos) sau cetoacidoză. Cetoacidoza este o afecțiune în care în sânge se acumulează substanțe numite „corpi cetonici” și care poate duce la precomă diabetică. Simptomele includ dureri de stomac, respirație rapidă și profundă, somnolență sau respirație care capătă un miros neobișnuit de fructe.
- dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este sever redusă.
- dacă aveți o infecție severă
- dacă ați pierdut o cantitate mare de apă din organism (deshidratare), de exemplu ca urmare a diareei de lungă durată sau severe sau dacă ați avut vărsături de mai multe ori la rând.
- dacă ați avut recent un infarct miocardic sau aveți insuficiență cardiacă sau probleme grave cu circulația sanguină sau dificultăți de respirație.
- dacă aveți probleme cu ficatul.
- dacă beți alcool în cantitate mare (fie zilnic, fie doar din când în când) (vezi pct. „Xigduo împreună cu alcool”).

Nu luați acest medicament dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus.

Atenționări și precauții

Risc de acidoză lactică

Xigduo poate cauza o reacție adversă foarte rară, dar foarte gravă, numită acidoză lactică, mai ales dacă rinichii dumneavoastră nu funcționează corect. Riscul de apariție a acidozei lactice este de asemenea crescut în caz de diabet zaharat neținut sub control, infecții grave, repaus alimentar prelungit sau consum de alcool etilic, deshidratare (vezi informațiile suplimentare de mai jos), probleme la nivelul ficatului și orice afecțiuni medicale în care o parte a corpului beneficiază de un aport redus de oxigen (de exemplu boală de inimă acută severă).

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

Încetați să luați Xigduo pentru o perioadă scurtă dacă aveți o afecțiune care poate fi asociată cu deshidratare (pierdere semnificativă de lichide din corp), de exemplu vărsături severe, diaree, febră, expunere la căldură sau dacă beți mai puține lichide decât în mod normal. Adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

Încetați să luați Xigduo și adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital dacă manifestați unele dintre simptomele de acidoză lactică, deoarece această afecțiune poate duce la comă.

Simptomele de acidoză lactică includ:

- vărsături
- dureri de stomac (dureri abdominale)
- crampe musculare
- o senzație generală de rău, cu oboseală severă
- dificultăți de respirație
- scădere a temperaturii corpului și a frecvenței bătăilor inimii

Acidoza lactică reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital.

Înainte să luați acest medicament, și în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți “diabet zaharat de tip 1” - tipul care debutează de obicei la vârstă tânără și în care organismul dumneavoastră nu produce deloc insulină.
- dacă experimentați scădere rapidă în greutate, greață sau vărsături, durere abdominală, senzație de sete excesivă, respirație rapidă și profundă, stare de confuzie, stare neobișnuită de somnolență sau oboseală, respirație cu miros dulceag, gust metalic sau dulceag în gură sau modificare de miros a urinei sau a transpirației, adresați-vă unui medic sau prezentați-vă la cel mai apropiat spital. Aceste simptome pot fi semnul unei “cetoacidozei diabetice” - o problemă pe care o puteți dobândi în evoluția diabetului zaharat din cauza concentrațiilor crescute de „corpi cetonic” în urină sau sânge, identificate prin teste. Riscul dezvoltării cetoacidozei diabetice poate crește din cauza prelungirii perioadei postalimentare, consumului excesiv de alcool etilic, deshidratării, reducerii bruște a dozei de insulină sau necesarului crescut de insulină în urma intervențiilor chirurgicale importante sau a bolilor serioase.
- dacă aveți o problemă la nivelul rinichilor. Medicul vă va verifica funcția renală.
- dacă aveți valori foarte mari ale zahărului în sânge care vă poate cauza deshidratare (pierdeți prea multe lichide din organism). Semnele posibile ale deshidratării sunt menționate la începutul punctului 4. Înainte de a începe să luați acest medicament, informați medicul dacă aveți vreunul din aceste semne.
- dacă luați medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale (antihipertensive) și aveți un istoric de tensiune arterială scăzută (hipotensiune arterială). Mai multe informații vă sunt oferite mai jos, la punctul „Xigduo împreună cu alte medicamente”.
- dacă aveți un istoric de afecțiune gravă a inimii sau ați avut un accident vascular cerebral.
- dacă aveți des infecții ale tractului urinar. Acest medicament poate cauza infecții ale tractului urinar și este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă monitorizeze mai atent. Medicul dumneavoastră poate lua în calcul posibilitatea schimbării temporare a tratamentului dumneavoastră dacă dezvoltați o infecție gravă.
- dacă aveți 75 ani sau ați depășit această vârstă, nu trebuie să începeți tratamentul cu acest medicament. Aceasta deoarece puteți fi mai predispuși la unele reacții adverse.
- dacă luați alt medicament pentru diabet zaharat care conține „pioglitazonă”, nu trebuie să începeți tratamentul cu acest medicament.
- dacă aveți un număr crescut de globule roșii în sânge, observat la testele de laborator.

Dacă trebuie să vi se efectueze o intervenție chirurgicală majoră, trebuie să încetați să luați Xigduo în timpul acesteia și un timp după procedură. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când veți relua tratamentul cu Xigduo.

Este important ca toți pacienții cu diabet zaharat, să-și verifice picioarele în mod regulat și să adere la orice alt tip de consiliere în ceea ce privește îngrijirea picioarelor oferită de personalul medical.

Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua acest medicament.

Funcția renală

În timpul tratamentului cu Xigduo, medicul dumneavoastră vă va verifica funcționarea rinichilor cel puțin o dată pe an sau mai frecvent, dacă sunteți vârstnic și/sau dacă funcția rinichilor dumneavoastră se deteriorează.

Zahărul din urină

Din cauza modului în care acționează acest medicament, urina dumneavoastră va fi testată pozitiv pentru zahăr în timp ce urmați tratament cu acest medicament.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la aceste categorii de pacienți.

Xigduo împreună cu alte medicamente

Dacă trebuie să vi se efectueze în fluxul de sânge o injecție cu o substanță de contrast care conține iod, de exemplu în contextul unei radiografii sau al unei scanări, trebuie să încetați să luați Xigduo înaintea injecției sau la momentul acesteia. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când veți relua tratamentul cu Xigduo.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este posibil să aveți nevoie de analize mai frecvente ale glicemiei și ale funcției rinichilor sau poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de Xigduo. Este important mai ales să menționați următoarele:

- dacă luați medicamente care cresc cantitatea de urină eliminată (diuretice). Medicul dumneavoastră vă poate cere să opriți tratamentul cu acest medicament. Semnele prin care se poate manifesta pierderea unei cantități prea mari de lichide din organism sunt enumerate la începutul punctului 4 “Reacții adverse posibile”.
- dacă luați alte medicamente care reduc cantitatea de zahăr din sângele dumneavoastră, cum este insulina sau al unui medicament “sulfonilureic”. Medicul dumneavoastră poate să reducă dozele acestor alte medicamente, pentru a preveni scăderea prea mare a cantității de zahăr din sânge (hipo-glicemie).
- dacă luați cimetidină, un medicament utilizat pentru tratarea problemelor de stomac.
- dacă utilizați medicamente bronhodilatatoare (beta-2 agoniști) pentru tratarea astmului bronșic.
- dacă utilizați corticosteroizi, care se utilizează pentru tratarea inflamației în afecțiuni precum astmul bronșic și artrita.
- dacă utilizați medicamente pentru tratarea durerii și a inflamației (AINS și inhibitori COX-2, de exemplu ibuprofen și celecoxib).
- dacă utilizați anumite medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute (inhibitori ECA și antagoniști ai receptorilor de angiotensină II).

Xigduo împreună cu alcool

Evitați consumul excesiv de alcool etilic în timp ce luați Xigduo, deoarece acesta poate crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. „Atenționări și precauții”).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Trebuie să întrerupeți administrarea acestui medicament dacă rămâneți gravidă, deoarece utilizarea sa nu este recomandată în cel de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (ultimele șase luni de sarcină). Discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai bună modalitate de a vă controla glicemia în timpul sarcinii.

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament dacă doriți să alăptați sau alăptați deja. Nu trebuie să folosiți acest medicament dacă alăptați. Nu se cunoaște dacă acest medicament trece în laptele uman.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament nu are influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Administrarea acestuia împreună cu alte medicamente care reduc cantitatea de zahăr din sângele dumneavoastră, cum este insulina sau cu alte medicamente numite sulfonilureice, poate determina valori prea mici ale glicemiei (hipoglicemie), care poate provoca simptome precum slăbiciune, amețală, transpirație abundentă, bătăi accelerate ale inimii, tulburări de vedere sau dificultăți de concentrare și vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă începeți să simțiți aceste simptome.

3. Cum să luați Xigduo

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât trebuie să luați

- Cantitatea din acest medicament pe care o veți lua depinde de afecțiunea dumneavoastră și de dozele de metformin și/sau comprimate separate de dapagliflozin și metformin pe care le luați în prezent. Medicul dumneavoastră vă va spune exact ce concentrație din acest medicament să luați.
- Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi.

Administrarea acestui medicament

- Înghițiți comprimatul întreg cu o jumătate de pahar cu apă.
- Luați comprimatul cu alimente. Acest lucru ajută la reducerea riscului de apariție a reacțiilor adverse la nivelul stomacului.
- Luați comprimatul de două ori pe zi, o dată dimineața (micul dejun) și o dată seara (cină).

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie acest medicament împreună cu alte medicamente pentru scăderea glicemiei. Acestea pot fi medicamente administrate pe cale orală sau insulină injectabilă. Amintiți-vă să luați acest alt(e) alt(e) medicament(e) așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Acest lucru vă va ajuta să obțineți cele mai bune rezultate pentru sănătatea dumneavoastră.

Dieta și exercițiile fizice

Pentru a ține diabetul zaharat sub control, trebuie să respectați în continuare dieta și regimul de exerciții fizice, chiar dacă luați acest medicament. De aceea, este important să respectați în continuare indicațiile referitoare la dietă și exerciții fizice pe care le-ați primit de la medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. În particular, dacă urmați o dietă de control al greutății corporale în diabetul zaharat, continuați-o în timp ce luați acest medicament.

Dacă luați mai mult Xigduo decât trebuie

Dacă acest lucru vi se întâmplă dumneavoastră, aveți nevoie imediat de tratament în spital, deoarece acidoza lactică poate duce la comă. Întrerupeți imediat tratamentul cu acest medicament și adresați-vă imediat unui medic sau mergeți la cel mai apropiat spital (vezi pct. 2). Luați cu dumneavoastră ambalajul medicamentului.

Dacă uitați să luați Xigduo

Nu luați o doză dublă din acest medicament pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Xigduo

Nu încetați să luați acest medicament fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Glicemia dumneavoastră poate crește fără acest medicament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Încetați să luați Xigduo și adresați-vă imediat unui medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave sau potențial grave:

- **Acidoză lactică**, întâlnită foarte rar (poate afecta până la 1 din 10000 persoane)

Xigduo poate cauza o reacție adversă foarte rară (poate afecta până la 1 utilizator din 10000), dar foarte gravă, numită acidoză lactică (vezi pct. „Atenționări și precauții”). Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să **încetați să luați Xigduo și să vă adresați imediat unui medic sau celui mai apropiat spital**, deoarece acidoza lactică poate duce la comă.

- **Deshidratare**: pierdere excesivă de lichide din corp, întâlnită mai puțin frecvent (poate afecta până la 1 din 100 persoane).

Acestea sunt semne ale deshidratării:

- gură foarte uscată sau lipicioasă, senzație puternică de sete
- senzație puternică de somnolență sau oboseală
- eliminarea unei cantități mici de urină sau absența eliminării de urină
- bătăi rapide ale inimii.

- **Infecție a tractului urinar**, întâlnită frecvent (poate afecta până la 1 din 10 persoane).

Acestea sunt semne ale unei infecții severe a tractului urinar:

- febră și/sau frisoane
- senzație de arsură în timpul urinării
- dureri de spate sau în părțile laterale.

Deși această reacție este mai puțin frecventă, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați sânge în urină.

Adresați-vă unui medic sau celui mai apropiat spital dacă prezentați următoarele reacții adverse:

- cetoacidoza diabetică, observată rar (poate afecta până la 1 din 1000 persoane)
- Acestea sunt semne ale cetoacidozei diabetice (vezi deasemenea secțiunea 2 Atenționări și precauții):
- creșterea concentrațiilor de “corpi cetonici” în urină sau sânge
 - scăderea rapidă în greutate
 - greață sau vărsături
 - durere abdominală
 - senzație de sete excesivă
 - respirație rapidă și profundă
 - stare de confuzie
 - stare neobișnuită de somnolență sau oboseală
 - respirație cu miros dulceag, gust metalic sau dulceag în gură sau modificarea de miros a urinei sau a transpirației.
- Aceasta poate apărea indiferent de concentrația glucozei din sânge. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu Xigduo

Adresați-vă unui medic cât mai curând posibil dacă prezentați următoarele reacții adverse:

- **Valori scăzute ale zahărului din sânge (hipoglicemie)**, întâlnite foarte frecvente (poate afecta până la 1 din 10 persoane) - la asocierea acestui medicament cu o sulfoniluree alte medicamente care scad cantitatea de zahăr din sângele dumneavoastră, ca de exemplu insulina.

Acestea sunt semne ale hipoglicemiei:

- tremor, transpirație, senzație puternică de neliniște, bătăi rapide ale inimii
- senzație de foame, durere de cap, tulburări de vedere
- schimbare de dispoziție sau stare de confuzie.

Medicul dumneavoastră vă va spune cum să vă tratați hipoglicemia și ce trebuie să faceți dacă aveți oricare dintre simptomele de mai sus.

Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- greață, vărsături
- diaree sau dureri de stomac
- pierderea poftei de mâncare

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecții genitale (candidoze) la nivelul penisului sau vaginului (semnele pot include iritație, mâncărime, secreție vaginală neobișnuită sau miros neobișnuit)
- dureri de spate
- eliminarea unei cantități mai mari de urină decât de obicei sau nevoia de a urina mai frecvent
- modificări ale concentrației de colesterol sau lipide din sânge (observate la testele de laborator)
- modificări ale numărului de globule roșii din sânge (observate la testele de laborator)
- modificări ale gustului
- amețelă

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- sete
- constipație
- disconfort la urinare
- trezire din somn noaptea pentru a urina
- senzație de uscaciune la nivelul gurii
- scădere în greutate

- modificări ale analizelor sanguine de laborator (creatinină sau uree)
- reducerea funcției renale

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- valori scăzute ale vitaminei B12 din sânge
- teste ale funcției ficatului cu valori neobișnuite, inflamație a ficatului (hepatită)
- înroșire a pielii (eritem), mâncărime sau erupții pe piele însoțite de mâncărime (urticarie)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xigduo

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister sau cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xigduo

- Substanțele active sunt dapagliflozin și metformin clorhidrat (metformin HCl). Fiecare comprimat filmat Xigduo 5 mg/850 mg (comprimat) conține dapagliflozin propandiol monohidrat, echivalent cu dapagliflozin 5 mg și metformin clorhidrat 850 mg. Fiecare comprimat filmat Xigduo 5 mg/1000 mg (comprimat) conține dapagliflozin propandiol monohidrat, echivalent cu dapagliflozin 5 mg și metformin clorhidrat 1000 mg.

- Celelalte componente sunt:
 - nucleul comprimatului: hidroxipropilceluloză (E463), celuloză microcristalină (E460(i)), stearat de magneziu (E470b), amidonglicolat de sodiu.
 - filmul comprimatului: alcool polivinilic (E1203), macrogol 3350 (E1520(iii)), talc (E553b), dioxid de titan (E171), oxizi de fier (E172).

Cum arată Xigduo și conținutul ambalajului

- Xigduo 5 mg/850 mg sunt comprimate filmate ovale, maron, cu diametrele de 9,5 x 20 mm. Acestea sunt inscripționate cu ”5/850” pe o parte și ”1067” pe cealaltă parte.
- Xigduo 5 mg/1000 mg sunt comprimate filmate ovale, galbene, cu diametrele de 10,5 x 21,5 mm. Acestea sunt inscripționate cu ”5/1000” pe o parte și ”1069” pe cealaltă parte.

Xigduo 5 mg/850 mg comprimate filmate și Xigduo 5 mg/1000 mg comprimate filmate sunt disponibile în blistere din PVC/PCTFE/Al. Mărimile de ambalaj sunt 14, 28, 56 și 60 comprimate filmate în blistere

neperforate, 60x1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate și ambalaje multiple ce conțin 196 (2 cutii a câte 98) comprimate filmate în blistere neperforate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricantul

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Germania

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

Polska

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Anexa IV
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Inhibitorii co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) se utilizează în asociere cu dieta și exercițiul fizic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în monoterapie sau în combinație cu alte medicamente antidiabetice.

În Martie 2016 EMA a fost informată de către Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) pentru canagliflozin cu privire la creșterea de două ori a cazurilor de amputație la nivelul membrelor inferioare la pacienții aflați sub tratament cu canagliflozin comparativ cu placebo pentru Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață care a sponsorizat studiul de evaluare cardiovasculară (CV) CANVAS, aflat încă în desfășurare. În plus, o analiză a studiului de evaluare renală CANVAS-R în desfășurare cu o populație similară cu CANVAS a arătat un dezechilibru în ceea ce privește cazurile de amputație.

Ulterior informării primite de la EMA, Comitetul de Monitorizare Independentă a Datelor (CMID) pentru studiile CANVAS și CANVAS-R, care are acces la toate datele de siguranță și toate evenimentele cardiovasculare la decodificarea tratamentului, a recomandat că studiul trebuie să continue, că ar trebui luată în considerare minimalizarea acestui risc potențial și că toți participanții ar trebui informați corespunzător în ceea ce privește acest risc.

Comisia Europeană (CE) a declanșat o procedură în baza Articolului 20 din Regulamentul (CE) Nr 726/2004 din 15 Aprilie 2016; PRAC a fost solicitat pentru evaluarea impactului asupra raportului risc-beneficiu a medicamentelor care conțin canagliflozin, pentru a evalua dacă aceasta este o problemă de clasă și să emită o recomandare până pe 31 Martie 2017 în sensul menținerii, modificării, suspendării sau revocării Autorizațiilor de Punere pe Piață relevante și necesitatea unor măsuri provizorii pentru a asigura siguranța și utilizarea eficientă a acestor medicamente.

O comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (DHCP) a circulat în 2 Mai 2016 pentru a informa profesioniștii din domeniul sănătății asupra faptului că o incidență de două ori mai mare a amputației membrelor inferioare (în principal a degetelor) a fost observată în studiile clinice cu canagliflozin; în plus a fost subliniată necesitatea consilierii pacienților referitoare la importanța în ceea ce privește îngrijirea preventivă de rutină a piciorului. Comunicarea a cerut de asemenea profesioniștilor din domeniul sănătății să ia în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care dezvoltă evenimente care pot precede amputația.

În plus, PRAC a considerat că efectul de clasă nu trebuie exclus, deoarece toți inhibitorii SGLT2, au același mecanism de acțiune, și a faptului că mecanismul potențial care duce la un risc crescut de amputație nu este cunoscut, și că o cauză specifică care stă la baza medicamentelor care conțin canagliflozin nu poate fi identificată pentru moment. Ulterior, CE a cerut pe 6 Iulie 2016 extinderea procedurii curente în vederea includerea tuturor medicamentelor autorizate din clasa inhibitorilor SGLT2.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

După ce a analizat toate datele prezentate, PRAC a considerat că datele în ceea ce privește amputațiile din studiul CANVAS și studiul CANVAS-R au confirmat o creștere a riscului de amputație la pacienții aflați în tratament cu canagliflozin; este puțin probabil că diferența în ceea ce privește riscul de amputație observat cu canagliflozin comparativ cu placebo să fie întâmplătoare. PRAC consideră de asemenea că datele din studiile clinice în ceea ce privește amputațiile și supravegherea după punerea pe piață a medicamentelor conținând dapagliflozin și empagliflozin fie nu sunt disponibile în aceeași măsură ca și pentru medicamentele conținând canagliflozin fie au fost unele restricții în ceea ce privește datele colectate.

PRAC a considerat, de asemenea, că în prezent nu este posibil să se identifice o cauză care stă la baza dezechilibrelor observate în riscul de amputație care ar fi în mod specific atribuită medicamentelor care conțin canagliflozin și nu și altor produse din aceeași clasă. Toți componenții clasei au același mecanism de acțiune și nu a fost confirmat că acest mecanism este specific canagliflozin. Mecanismul de acțiune care ar permite înțelegerea care pacienți sunt la risc este prin urmare încă neclar.

Până în prezent PRAC a observat o apariție a creșterii riscului de amputație în cazul administrării canagliflozin, în același timp un studiu mare de evaluare a evenimentelor cardiovasculare (DECLARE) este încă în desfășurare pentru dapagliflozin și evenimentele referitoare la amputație nu au fost în mod sistematic colectate în cadrul evaluării extinse a evenimentelor cardiovasculare realizate în studiul cu empagliflozin (EMPA-REG). Prin urmare, nu este posibil să se stabilească dacă creșterea riscului de amputație este un efect de clasă sau nu.

Prin urmare, luând în considerare toate datele depuse, având în vedere cele de mai sus, PRAC a concluzionat că balanța risc-beneficiu pentru produsele enumerate mai sus rămâne pozitivă, dar s-a considerat că modificarea informațiilor referitoare la produs pentru toți inhibitorii SGLT2 autorizați prin adăugarea informației referitoare la riscul amputațiilor la nivelul membrelor inferioare, precum și activități suplimentare de farmacovigilență care urmează să fie reflectate în RMP, sunt garantate. Studiile CANVAS și CANVAS-R și studiile CREDENCE și DECLARE sunt planificate să fie finalizate în 2017 și respectiv 2020. Analiza finală a acestor studii, după decodificarea alocării tratamentului, vor furniza informații suplimentare asupra raportului beneficiu/risc al inhibitorilor SGLT2 în particular asupra riscului de amputații la nivelul membrelor inferioare.

Motivele recomandării PRAC

Întrucât

- PRAC a luat în considerare procedura sub Articolul 20 a Regulamentului (CE) Nr 726/2004 pentru produsele enumerate în Anex A;
- PRAC a revizuit totalitatea datelor depuse de detinătorii Autorizațiilor de Punere pe Piață în relație cu riscul de amputație la nivelul membrelor inferioare la pacienții tratați cu inhibitorii co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) pentru diabet zaharat de tip 2;
- PRAC consideră că datele disponibile în ceea ce privește amputațiile în studiile CANVAS și CANVAS-R confirmă că tratamentul cu canagliflozin poate contribui la creșterea riscului de amputație la nivelul membrului inferior, în principal a degetului de la picior;
- PRAC a fost, de asemenea, de părere că un mecanism de acțiune, care să permită să se înțeleagă care pacienții sunt la risc, este încă neclar;
- PRAC a fost de părere că nu este posibil să se identifice o cauza care stă la baza dezechilibrelor observate în riscul de amputație, care ar putea fi în mod specific atribuite medicamentelor care conțin canagliflozin și nu și altor produse din aceeași clasă;
- PRAC a observat că datele referitoare la evenimentele din studiile clinice și după punerea pe piață pentru medicamentele care conțin dapagliflozin și empagliflozin fie nu sunt disponibile în aceeași măsură ca și pentru medicamentele conținând canagliflozin sau au fost unele restricții în ceea ce privește datele colectate;

- Prin urmare, PRAC a considerat că riscul poate constitui un posibil efect de clasă;
- Deoarece nu pot fi identificați factori de risc specifici care ar putea fi identificați în mod separat de factorii de risc general de amputație care pot contribui potențial la aceste evenimente, PRAC a recomandat ca pacienții să fie sfătuiți în ceea ce privește îngrijirea preventivă de rutină a membrilor inferioare și menținerea hidratării adecvate ca recomandare generală pentru prevenirea amputațiilor;
- PRAC a fost, prin urmare, de părere că riscul de amputație la nivelul membrilor inferioare trebuie să fie inclus în informațiile referitoare la produs pentru toate produsele enumerate în Anexa A, cu un avertisment prin care se subliniază profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților importanța în ceea ce privește îngrijirea preventivă de rutină a piciorului. Avertizarea pentru canagliflozin include, de asemenea, informația prin care, la pacienții care dezvoltă evenimente care pot precede amputația, să fie luată în considerare întreruperea tratamentului. Pentru canagliflozin, amputațiile la nivelul membrilor inferioare (în principal, la nivelul degetului de la picior) au fost incluse ca și reacție adversă la medicament, în informațiile referitoare la produs;
- PRAC a considerat de asemenea, că informațiile suplimentare referitoare la evenimentele de amputație ar trebui să fie colectate prin intermediul unor formulare adecvate de raport de caz (CRF) pentru studiile clinice, chestionare de urmărire pentru cazuri după punerea pe piață, utilizarea termenilor preferați conform recomandărilor MedDRA pentru evenimente care pot precede amputația, și meta-analize adecvate studiilor mari, inclusiv studii cu rezultate cardiovasculare. Toate RMP-urile ar trebui să fie actualizate în mod corespunzător printr-o variație corespunzătoare care urmează să fie depusă nu mai târziu de o lună de la data Deciziei Comisiei Europene;

În concluzie, PRAC a considerat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin inhibitori SGLT2 conținând produsele identificate în Anexa A rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor agreeate în ceea ce privește informațiile referitoare la produs și activităților suplimentare de farmacovigilență care urmează să fie reflectate în RMP. În consecință, PRAC a recomandat ca modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru produsele enumerate în Anexa A, pentru care secțiunile relevante din Rezumatul Caracteristicilor Produsului și Prospect sunt stabilite în Anexa III la recomandarea PRAC, a fost justificată.

Avizul CHMP

După ce a analizat recomandarea PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu recomandările acestuia.

Concluzie generală

CHMP, ca o consecință, consideră că raportul risc-beneficiu pentru Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance și Synjardy rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la produs descrise mai sus.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea termenilor autorizațiilor de punere pe piață pentru Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance și Synjardy.