

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigduo 5 mg/850 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентно на 5 mg дапаглифлозин (dapagliflozin), и 850 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Кафяви, двойноизпъкнали, 9,5 x 20 mm елипсовидни филмирани таблетки с гравирани надпис „5/850” от едната страна и „1067” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Xigduo е показан при възрастни на и над 18 години със захарен диабет тип 2 като допълнение към диетата и физическата активност за подобряване на гликемичния контрол;

- при пациенти, с неадекватен контрол при монотерапия с метформин, в максимално поносима доза;
- в комбинация с други глюкозопонижаващи лекарствени продукти, включително инсулин, при пациенти с неадекватен гликемичен контрол с метформин и тези лекарствени продукти (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1 за наличните данни относно различните комбинации);
- при пациенти, които вече се лекуват с комбинацията от дапаглифлозин и метформин като отделни таблетки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

При пациенти с неадекватен контрол при монотерапия с метформин или с метформин в комбинация с други глюкозопонижаващи лекарствени продукти, включително инсулин

Препоръчителната доза е една таблетка два пъти дневно. Всяка таблетка съдържа фиксирана доза дапаглифлозин и метформин (вж. точка 2). Пациенти, при които не се постига адекватен гликемичен контрол при монотерапия с метформин или с метформин в комбинация с други глюкозопонижаващи лекарствени продукти, включително инсулин, трябва да получават обща дневна доза Xigduo, еквивалентна на 10 mg дапаглифлозин, плюс общата дневна доза метформин, или вече приеманата най-близка терапевтично подходяща доза. Когато Xigduo се използва в комбинация с инсулин или инсулинов секретарог като сулфонилурейно производно, може да се обмисли използването на по-ниска доза инсулин или сулфонилурейно производно, за да се намали риска от развитие на хипогликемия (вж. точки 4.5 и 4.8).

За пациенти, преминаващи от отделни таблетки дапаглифлозин и метформин

Пациентите, преминаващи от отделни таблетки дапаглифлозин (10 mg обща дневна доза) и метформин на Xigduo, трябва да получават същата дневна доза дапаглифлозин и метформин, която вече приемат или най-близката терапевтично подходяща доза метформин.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане в лека степен. Този лекарствен продукт не трябва да се използва при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (пациенти с креатининов клирънс [CrCl] < 60 ml/min или изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m², вж. точки 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Този лекарствен продукт не трябва да се използва при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Тъй като метформин се елиминира частично чрез бъбреците, и поради това, че при по-възрастните пациенти вероятността от намалена бъбречна функция е по-голяма, Xigduo трябва да се използва внимателно с напредване на възрастта. Необходимо е проследяване на бъбречната функция, за да се предотврати възникването на свързана с метформин лактацидоза, особено при по-възрастни пациенти (вж. точки 4.3 и 4.4). Рискът от обемно изчерпване с дапаглифлозин също трябва да се вземе предвид (вж. точки 4.4 и 5.2). Поради ограничения терапевтичен опит с дапаглифлозин при пациенти на 75 и повече години, започването на терапия при тази популация не е препоръчително.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Xigduo при деца и юноши на възраст от 0 до < 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Xigduo трябва да се приема през устата два пъти дневно с храна, за да се намалят стомашно-чревните нежелани реакции, свързани с метформин.

4.3 Противопоказания

Xigduo е противопоказан при пациенти със:

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка б.1;
- диабетна кетоацидоза, диабетна прекома;
- умерено и тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min; eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2);
- остри състояния с потенциал за изменение на бъбречната функция, като напр.:
 - дехидратация,
 - тежка инфекция,
 - шок;
- остро или хронично заболяване, което може да предизвика тъканна хипоксия, като напр.:
 - сърдечна или дихателна недостатъчност,
 - пресен миокарден инфаркт,
 - шок;
- чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2);
- остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм (вж. точка 4.5);

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Xigduo не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза.

Лактацидоза

Лактацидозата е много рядко, но сериозно (с висока смъртност, ако не се лекува незабавно) метаболитно усложнение, което може да възникне поради кумулиране на метформин, компонент на този лекарствен продукт. Съобщените случаи на лактацидоза при пациенти, лекувани с метформин, са възникнали главно при диабетни пациенти със значителна бъбречна недостатъчност. Честотата на лактацидоза може и трябва да се намали като се преценяват и други свързани рискови фактори, като напр. лошо контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване, прекомерна консумация на алкохол, чернодробна недостатъчност и всички състояния, свързани с хипоксия.

Диагноза

Рискът от лактацидоза трябва да се има предвид при появата на неспецифични признаци, като мускулни крампи с храносмилателни нарушения, коремна болка и тежка астения.

Лактацидозата се характеризира с ацидозна диспнея, коремна болка и хипотермия, последвани от кома. Диагностичните лабораторни резултати са понижено рН на кръвта, нива на плазмения лактат над 5 mmol/l и увеличени анионен дефицит и съотношение лактат/пируват. При съмнение за метаболитна ацидоза, лечението с лекарствения продукт трябва да се преустанови и пациентът да се хоспитализира незабавно (вж. точка 4.9).

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане

Ефикасността на дапаглифлозин, компонент на този лекарствен продукт, зависи от бъбречната функция - при пациенти с умерено бъбречно увреждане ефикасността е намалена, а при пациенти с тежко бъбречно увреждане - най-вероятно липсва (вж. точка 4.2). Освен това, метформинът се екскретира чрез бъбреците и умерената до тежка бъбречна недостатъчност увеличава риска от лактацидоза (вж. точка 4.4). Поради това, този лекарствен продукт не трябва да се използва при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (пациенти с CrCl < 60 ml/min или изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²; вж. точка 4.3).

Препоръчва се мониториране на бъбречната функция, както следва:

- Преди започване на лечението и поне веднъж годишно след това (вж. точки 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2).
- Преди започване на съвместно приложение с други лекарствени продукти, които могат да намалят бъбречната функция, и периодично след това.
- При бъбречна функция, клоняща към умерено бъбречно увреждане – поне 2 до 4 пъти годишно. Ако бъбречната функция падне под CrCl < 60 ml/min или eGFR < 60 ml/min/1,73 m², лечението със Xigduo трябва да бъде преустановено.

Понижението на бъбречната функция при по-възрастни пациенти е честосрещано и асимптоматично. Трябва да се обърне специално внимание когато бъбречна функция може да се увреди, например в началото на антихипертензивна или диуретична терапия, или когато се започва лечение с нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС).

Употреба при пациенти с риск от обемно изчерпване, хипотония и/или електролитен дисбаланс

Поради механизма си на действие, дапаглифлозин повишава диурезата, свързана с умерено понижаване на кръвното налягане (вж. точка 5.1), което може да бъде по-изразено при пациенти с високи концентрации на глюкоза в кръвта.

Този лекарствен продукт не се препоръчва за употреба при пациенти, приемащи бримкови диуретици (вж. точка 4.5), както и при пациенти с обемно изчерпване, например поради остро заболяване (като стомашно-чревно заболяване).

Трябва да се внимава с пациенти, за които пониженото артериално налягане, причинено от дапаглифлозин, може да е рисково, като пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване, пациенти на антихипертензивна терапия с анамнеза за хипотония или по-възрастни пациенти.

При пациенти, които приемат този лекарствен продукт и имат интеркурентни заболявания, които могат да доведат до обемно изчерпване, се препоръчва внимателно мониториране на вътресъдовия обем (напр. физикално изследване, измерване на артериалното налягане, лабораторни изследвания, включително на хематокрита) и електролитите. Препоръчва се временно прекъсване на лечението с този лекарствен продукт при пациенти, които развиват обемно изчерпване, докато изчерпването се коригира (вж. точка 4.8).

Диабетна кетоацидоза

Редки случаи на диабетна кетоацидоза (ДКА), включително животозастрашаващи случаи, са докладвани в клинични изпитвания и в пост-маркетинговия период, при пациенти лекувани с инхибитори на SGLT2, включително дапаглифлозин. В редица случаи, състоянието е било с атипична изява, само с умерено повишени стойности на глюкозата в кръвта, под 14 mmol/l (250 mg/dl). Не е известно дали е по-вероятно ДКА да се развие при по-високи дози дапаглифлозин.

Рискът от диабетна кетоацидоза трябва да се има предвид в случай на поява на неспецифични симптоми като гадене, повръщане, анорексия, коремна болка, прекомерна жажда, затруднено дишане, обърканост, необичайна умора или сънливост. При появата на тези симптоми пациентите трябва да се изследват за кетоацидоза незабавно, независимо от нивото на кръвната глюкоза.

При пациенти, при които ДКА е подозирана или е диагностицирана, лечението с дапаглифлозин трябва да се преустанови незабавно.

Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични процедури или поради остри сериозни заболявания. В двата случая, лечението с дапаглифлозин може да се възобнови след като състоянието на пациента се стабилизира.

Преди започване на лечение с дапаглифлозин трябва да се вземат под внимание тези факти от анамнезата на пациента, които могат да доведат до предиспозиция за кетоацидоза.

Пациентите, при които има по-висок риск за развитие на ДКА включват пациенти с нисък функционален резерв на бета-клетките (напр. пациенти с диабет тип 2 с нисък C-пептид или латентен автоимунен диабет при възрастни (Latent autoimmune diabetes in adults, LADA) или пациенти с анамнеза за панкреатит), пациенти със състояния, водещи до ограничен прием на храна или тежка дехидратация, пациенти с намалена доза на инсулина и пациенти с повишена нужда от инсулин поради остро протичаща болест, операция или злоупотреба с алкохол. При тези пациенти инхибиторите на SGLT2 трябва да се прилагат с повишено внимание.

Не се препоръчва започване отново на лечение с инхибитор на SGLT2 при пациенти с анамнеза за ДКА по време на лечение с инхибитор на SGLT2, освен ако не се идентифицира и отстрани друг недвусмислен отключващ фактор.

Безопасността и ефикасността на дапаглифлозин при пациенти с диабет тип 1 не са установени и дапаглифлозин не трябва да се използва за лечение на пациенти с диабет тип 1. Ограничени данни от клинични изпитвания предполагат, че ДКА се появява често, когато пациенти с диабет тип 1 се лекуват с инхибитори на SGLT2.

Инфекции на пикочните пътища

В сборен анализ до 24 седмици, съобщенията за инфекции на пикочните пътища са по-чести при лекуваните с дапаглифлозин пациенти, отколкото при получаващите плацебо (вж. точка 4.8). Пиелонефритът е нечест и честотата му е сходна с тази при контролните пациенти. Екскрецията на глюкоза в урината може да е свързана с повишен риск от инфекции на пикочните пътища; ето защо трябва да се обмисли временно спиране на лечението, когато се лекува пиелонефрит или уросепсис.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат нарушена бъбречна функция и/или да са на лечение с антихипертензивни лекарствени продукти, които могат да причинят промени в бъбречната функция, като инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-I) и ангиотензин II - тип I рецепторни блокери (АРБ). За пациентите в старческа възраст важат същите препоръки по отношение на бъбречната функция, както и за останалите пациенти (вж. точки 4.2, 4.4, 4.8 и 5.1).

При лицата на възраст ≥ 65 години, по-голям процент от лекуваните с дапаглифлозин, отколкото пациентите на плацебо, получават нежелани реакции, свързани с бъбречно увреждане или недостатъчност. Най-често съобщаваната нежелана реакция, свързана с бъбречната функция, е повишаване на серумния креатинин, като в повечето случаи е преходно и обратимо (вж. точка 4.8).

При пациентите в старческа възраст може да има по-голям риск от обемно изчерпване, както и по-голяма вероятност да са на лечение с диуретици. При пациенти на възраст ≥ 65 години, по-голям процент от лекуваните с дапаглифлозин са имали нежелани реакции, свързани с обемно изчерпване (вж. точка 4.8).

Терапевтичният опит при пациенти на възраст на и над 75 години е ограничен. Започването на терапия при тази популация не е препоръчително (вж. точки 4.2 и 5.2).

Сърдечна недостатъчност

Опитът при пациенти с I-II ФК по NYHA е ограничен, а при пациенти с III-IV ФК по NYHA липсва опит от клинични изпитвания на дапаглифлозин.

Употреба при пациенти, лекувани с пиоглитазон

Макар причинно-следствена връзка между употребата на дапаглифлозин и развитието на рак на пикочния мехур да е малко вероятна (вж. точки 4.8 и 5.3), като предпазна мярка, не се препоръчва употребата на този лекарствен продукт при пациенти, които се лекуват едновременно с пиоглитазон. Наличните епидемиологични данни за пиоглитазон показват леко повишен риск от развитие на рак на пикочния мехур при пациенти с диабет, лекувани с пиоглитазон.

Повишен хематокрит

При лечение с дапаглифлозин се наблюдава повишаване на хематокрита (вж. точка 4.8), поради което се препоръчва повишено внимание при пациенти с вече повишен хематокрит.

Комбинации, които не са проучвани

Употребата на дапаглифлозин в комбинация с аналози на глюкагоноподобния пептид 1 (GLP-1) не е проучвана.

Лабораторни изследвания на урина

Поради механизма на действие на този лекарствен продукт, урината на приемащите го пациенти ще е положителна за глюкоза.

Приложение на йодирано контрастно средство

Вътресъдовото приложение на йод-съдържащи рентгеноконтрастни средства при образни изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност. Това може да предизвика натрупване на метформин, което може да повиши риска от лактацидоза. Поради това, този лекарствен продукт трябва да бъде преустановен преди или по време на изследването и да не се подновява до 48 часа след това, и то само след като отново се оцени бъбречната функция и се установи, че тя е нормална (вж. точка 4.5).

Операция

Тъй като този лекарствен продукт съдържа метформин, лечението трябва да се преустанови 48 часа преди планова операция с обща, спинална или епидурална анестезия. Лечението може да бъде възобновено не по-рано от 48 часа след операция или след възобновяване на храненето през устата, и то само ако се установи, че бъбречната функция е нормална.

Промяна в клиничния статус на пациенти с преди това контролиран диабет тип 2

Тъй като този лекарствен продукт съдържа метформин, ако пациент с диабет тип 2, който преди това е бил добре контролиран с него, покаже лабораторни отклонения или развие клинично заболяване (особено неясно и трудноопределимо), той трябва незабавно да се оцени за наличие на кетоацидоза или лактацидоза. Оценката трябва да включва серумни електролити и кетони, кръвна глюкоза и, ако е показано, рН на кръвта, нива на лактат, пируват и метформин. Ако възникне някаква форма на ацидоза, лечението трябва незабавно да бъде преустановено и да се инициират други подходящи коригиращи мерки.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на многократни дози дапаглифлозин и метформин не променя значително фармакокинетиката на дапаглифлозин или на метформин при здрави лица.

Не са провеждани проучвания за взаимодействия със Xigduo. Следните данни отразяват наличната информация за отделните активни вещества.

Дапаглифлозин

Фармакодинамични взаимодействия

Диуретици

Този лекарствен продукт може да увеличи диуретичния ефект на тиазидите и на бримковите диуретици, и може да повиши риска от дехидратация и хипотония (вж. точка 4.4).

Инсулин и инсулинови секретагози

Инсулинът и инсулиновите секретагози, каквито са сулфонилурейните производни, предизвикват хипогликемия. Ето защо, може да е необходима по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, за да се намали риска от хипогликемия, когато се използват в комбинация с дапаглифлозин (вж. точки 4.2 и 4.8).

Фармакокинетични взаимодействия

Дапаглифлозин се метаболизира главно чрез глюкурониране, медирано от UDP-глюкуронозилтрансфераза 1A9 (UGT1A9).

В *in vitro* проучвания дапаглифлозин нито инхибира цитохром P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, нито индуцира CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. Ето защо, не се очаква този лекарствен продукт да промени метаболитния клирънс на едновременно прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират от тези ензими.

Ефект на други лекарствени продукти върху дапаглифлозин

Проведените при здрави доброволци проучвания за взаимодействия, главно при дизайн с еднократен прием, показват, че фармакокинетиката на дапаглифлозин не се повлиява от пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, воглибоза, хидрохлоротиазид, буметанид, валсартан или симвастатин.

След едновременно приложение на дапаглифлозин с рифампицин (индуктор на различни активни транспортери и лекарствометаболизиращи ензими), се наблюдава понижаване с 22% на системната експозиция (AUC) на дапаглифлозин, но без клинично значим ефект върху 24-часовата екскреция на глюкоза с урината. Не се препоръчва корекция на дозата. Не се очаква клинично значим ефект при приложение с други индуктори (напр. карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал).

След едновременно приложение на дапаглифлозин с мефенаминова киселина (инхибитор на UGT1A9) се наблюдава повишаване с 55% на системната експозиция на дапаглифлозин, без обаче това да има клинично значим ефект върху 24-часовата екскреция на глюкоза с урината. Не се препоръчва корекция на дозата.

Ефект на дапаглифлозин върху други лекарствени продукти

В проведените проучвания за взаимодействия при здрави доброволци, главно при дизайн с еднократен прием, дапаглифлозин не повлиява фармакокинетиката на пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, хидрохлоротиазид, буметанид, валсартан, дигоксин (субстрат на P-gp) или варфарин (S-варфарин, субстрат на CYP2C9), или на антикоагулантните ефекти на варфарин, измерени чрез INR. Комбинация от 20 mg еднократна доза дапаглифлозин и симвастатин (субстрат на CYP3A4) води до повишаване с 19% на AUC на симвастатин и повишаване с 31% на AUC на симвастатиновата киселина. Повишените експозиции на симвастатин и симвастатинова киселина не се смятат за клинично значими.

Други взаимодействия

Ефектите на тютюнопушене, диета, прием на растителни продукти и алкохол върху фармакокинетиката на дапаглифлозин не са проучвани.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Метформин

Комбинации, които не се препоръчват

Съществува повишен риск от лактацидоза при остра алкохолна интоксикация (особено в случай на гладуване, недохранване или чернодробно увреждане), поради активното вещество метформин на този лекарствен продукт (вж. точка 4.4). Консумацията на алкохол и приема на лекарствени продукти, съдържащи алкохол, трябва да се избягва.

Катионните вещества, които се елиминират чрез бъбречна тубулна секреция (напр. циметидин) могат да взаимодействат с метформин като се конкурират за общи транспортни системи в бъбречните тубули. Проучване, проведено със седем нормални здрави доброволци, показва, че циметидин, приложен в доза 400 mg два пъти дневно, увеличава системната експозиция (AUC) на метформин с 50% и C_{max} с 81%. Поради това, трябва да се имат предвид внимателно проследяване на гликемичния контрол, коригиране на дозата в рамките на препоръчителната дозировка и промени в лечението на диабета, когато се прилагат едновременно катионни лекарствени продукти, които се елиминират чрез бъбречна тубулна секреция.

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни средства при рентгенологичните изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, водеща до кумулиране на метформин и риск от лактацидоза. Поради това, приложението на този лекарствен продукт трябва да се преустанови преди или по време на изследването и да не се подновява до 48 часа след това, и то само след като отново се оцени бъбречната функция и се установи, че тя е нормална (вж. точка 4.4).

Комбинация, изискваща предпазни мерки при употреба

Глюкокортикоидите (прилагани системно и локално), бета-2 агонистите и диуретиците притежават вътрешноприсъща хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде информиран и кръвната глюкоза да се проследява по-често, особено в началото на лечението с такива лекарствени продукти. Ако е необходимо, дозата на глюкозопонижаващия лекарствен продукт трябва да се коригира с другия лекарствен продукт по време на терапия и при преустановяването му.

Диуретиците, особено бримковите диуретици, могат да повишат риска от лактацидоза, поради потенциала им да намаляват бъбречната функция.

Инсулин и инсулинови секретагози

Инсулинът и инсулиновите секретагози, каквито са сулфонилурейните производни, предизвикват хипогликемия. Ето защо, може да е необходима по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, за да се намали риска от хипогликемия, когато се използват в комбинация с метформин (вж. точки 4.2 и 4.8).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни за употребата на Xigduo или дапаглифлозин при бременни жени. Проучванията при плъхове, третирани с дапаглифлозин, показват токсични ефекти върху развиващия се бъбрек през периода, съответстващ на втория и третия триместър от бременността при хора (вж. точка 5.3). Поради това, употребата на този лекарствен продукт не се препоръчва през втория и третия триместър на бременността. Ограничени данни за употребата на метформин при бременни жени не показват, че употребата на метформин е свързана с повишен риск от вродени малформации. Проучванията при животни с метформин не показват вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното или феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Когато пациентката планира бременност и по време на бременност, се препоръчва диабетът да не се лекува с този лекарствен продукт, а да се използва инсулин за поддържане нивата на глюкозата в кръвта, възможно най-близко до норматалните, за да се намали рискът от малформации на фетуса, свързан с абнормни нива на глюкоза в кръвта.

Кърмене

Не е известно дали този лекарствен продукт или дапаглифлозин (и/или неговите метаболити) се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на дапаглифлозин/метаболитите в млякото, както и фармакологично-медиирани ефекти върху малките (вж. точка 5.3). Метформин се екскретира в кърмата на човека в малки количества. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Този лекарствен продукт не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Ефектът на този лекарствен продукт или дапаглифлозин върху фертилитета не е проучван при хора. При мъжки и женски плъхове, дапаглифлозин не показва ефекти върху фертилитета при нито една от тестваните дози. Относно метформин, изпитванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дапаглифлозин или метформин не повлияват, или повлияват пренебрежимо, способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени за риск от развитие на хипогликемия, когато този лекарствен продукт се използва в комбинация с други глюкозопонижаващи лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват хипогликемия.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Доказано е, че Xigduo е биоеквивалентен на едновременно прилагани дапаглифлозин и метформин (вж. точка 5.2). Не са провеждани терапевтични клинични изпитвания със Xigduo таблетки.

Дапаглифлозин плюс метформин

Резюме на профила на безопасност

При анализа на 5 плацебо-контролирани клинични изпитвания с добавяне на дапаглифлозин към метформин, резултатите от безопасността са подобни на тези от предварително уточнения сборен анализ на 12 плацебо-контролирани изпитвания с дапаглифлозин (вижте „Дапаглифлозин, Резюме на профила на безопасност” по-долу). Не са идентифицирани допълнителни нежелани реакции в групата с дапаглифлозин плюс метформин, в сравнение със съобщенията при отделните компоненти. В отделен сборен анализ с добавяне на дапаглифлозин към метформин, 623 участници са лекувани с 10 mg дапаглифлозин като допълнение към метформин, а 523 са третирани с плацебо плюс метформин.

Дапаглифлозин

Резюме на профила на безопасност

В предварително уточнен сборен анализ на 13 плацебо-контролирани проучвания, 2 360 пациенти са лекувани с 10 mg дапаглифлозин и 2 295 пациенти са третирани с плацебо.

Общата честота на нежеланите събития (краткосрочно, 24-седмично лечение) при лица, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, е сходна с плацебо. Малко нежелани събития водят до спиране на лечението и са равномерно разпределени в различните терапевтични групи. Най-често съобщаваните нежелани събития, водещи до прекратяване на приема при пациенти, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, са повишен серумен креатинин (0,4%), инфекции на пикочните пътища (0,3%), гадене (0,2%), замайване (0,2%) и обрив (0,2%). Един пациент, лекуван с дапаглифлозин, е развил нежелано събитие, свързано с черния дроб и диагноза „Предизвикан от лечението медикаментозен хепатит и/или автоимунен хепатит”.

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е хипогликемия, която зависи от типа основно лечение, използвано във всяко проучване. Честотата на леки епизоди на хипогликемия е сходна в различните терапевтични групи, включително плацебо, с изключение на проучванията за терапии с добавяне на дапаглифлозин към сулфонилурейно производно (СУП) и с добавяне на инсулин. При комбинираните терапии със СУП и добавяне на инсулин има по-висока честота на развитие на хипогликемия (вж. „Хипогликемия” по-долу).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са идентифицирани в плацебо-контролираните клинични изпитвания с дапаглифлозин плюс метформин, в клиничните изпитвания с дапаглифлозин и с метформин и при постмаркетинговия опит. Нито една не е дозозависима. Изброените по-долу нежелани реакции са класифицирани по честота и системо-органен клас (СОК). Категориите по честота са дефинирани съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до

< 1/10), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до < 1/100), редки ($\geq 1/10\ 000$ до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Нежелани реакции в клиничните изпитвания с дапаглифлозин и метформин с незабавно освобождаване и постмаркетингови данни^а

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
<i>Инфекции и инфестации</i>		Вулвовагинит, баланит и свързани с тях генитални инфекции ^{*б, в} Инфекции на пикочните пътища ^{*б, г}	Микотична инфекция ^{**}		
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Хипогликемия (при едновременно употреба със СУП или инсулин) ^б		Обемно изчерпване ^{б, д} Жажда ^{**}	Диабетна кетоацидоза ^к	Лактацидоза Недостиг на витамин В12 ^{з, §}
<i>Нарушения на нервната система</i>		Нарушен вкус [§] Замайване			
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Стомашно-чревни симптоми ^{и, §}		Констипация ^{**} Сухота в устата ^{**}		
<i>Чернодробни нарушения</i>					Нарушения на чернодробната функция [§] Хепатит [§]
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>					Уртикария [§] Еритем [§] Пруритус [§]
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>		Болка в гърба [*]			

<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>		Дизурия* Полиурия* ^е	Никтурия** Бъбречно увреждане**, ^б		
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>			Вулво-вагинален сърбеж** Генитален сърбеж**		
<i>Изследвания</i>		Повишен хематокрит* * Намален бъбречен клирънс на креатинина ^б Дислипидемия ^й	Повишаване на креатинина в кръвта**, ^б Повишаване на уреята в кръвта** Намаляване на теглото**		

^аВ таблицата са показани нежеланите реакции, идентифицирани от данни до 24 седмици (краткосрочни), независимо от прилагането на животоспасяващи лекарства при гликемия, с изключение на тези, отбелязани с §, за които нежеланата реакция и категориите за честота се основават на информация от КХП на метформин в Европейския съюз.

^бЗа допълнителна информация, вижте съответната подточка по-долу.

^в„Вулвовагинит, баланит и свързани с тях генитални инфекции” включват например предварително дефинираните предпочитани термини: вулво-вагинална гъбична инфекция, вагинална инфекция, баланит, генитална гъбична инфекция, вулво-вагинална кандидоза, вулвовагинит, кандидозен баланит, генитална кандидоза, генитална инфекция, генитална инфекция при мъже, инфекция на penisа, вулвит, бактериален вагинит, абсцес на вулвата.

^гИнфекция на пикочните пътища включва следните предпочитани термини, изброени по реда на честотата на съобщаване: инфекция на пикочните пътища, цистит, инфекция на пикочните пътища, причинена от *Escherichia*, инфекция на пикочо-половите пътища, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекция на бъбреците и простатит.

^д„Обемно изчерпване” включва например предварително дефинираните предпочитани термини: дехидратация, хиповолемия, хипотония.

^еПолиурия” включва предпочитаните термини: полакиурия, полиурия, повишена продукция на урина.

^жСредната промяна на хематокрита от изходно ниво е 2,30% за 10 mg дапаглифлозин спрямо -0,33% за плацебо. Стойности на хематокрита >55% се съобщават при 1,3% от лицата, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, в сравнение с 0,4% при лицата с плацебо.

^зДългосрочното лечение с метформин е свързано с намаляване на абсорбцията на витамин В12, което много рядко може да доведе до клинично значим дефицит на витамин В12 (напр. мегалобластна анемия).

^иСтомашно-чревни симптоми, като гадене, повръщане, диария, коремна болка и загуба на апетит, възникват най-често в началото на терапията, и в повечето случаи отзвучават спонтанно.

^йСредната промяна в проценти, от изходната стойност за 10 mg дапаглифлозин в сравнение с плацебо е съответно: общ холестерол 2,5% спрямо -0,0%; HDL-холестерол 6,0% спрямо 2,7%; LDL-холестерол 2,9% спрямо -1,0%; триглицериди -2,7% спрямо -0,7%.

^кВж. точка 4.4.

*Съобщени при $\geq 2\%$ и $\geq 1\%$ повече и най-малко 3 души повече от лицата, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, в сравнение с плацебо.

**Съобщени от изследователя като възможно свързани, вероятно свързани или свързани с лечението и съобщени при $\geq 0,2\%$ от лицата и $\geq 0,1\%$ повече, и при поне 3 лица повече, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, в сравнение с плацебо.

Описание на избрани нежелани реакции

Дапаглифлозин плюс метформин

Хипогликемия

При проучвания с дапаглифлозин в комбинация с метформин, се съобщават леки епизоди на хипогликемия със сходна честота в групата, лекувана с 10 mg дапаглифлозин плюс метформин

(6,9%), и в групата с плацебо плюс метформин (5,5%). Не се съобщават тежки събития на хипогликемия.

В проучване с допълваща терапия към метформин и сулфонилурейно производно, до 24 седмици, се съобщава за леки епизоди на хипогликемия при 12,8% от пациентите, които получават 10 mg дапаглифлозин плюс метформин и сулфонилурейно производно, и при 3,7% от пациентите, които получават плацебо плюс метформин и сулфонилурейно производно. Не се съобщават тежки събития на хипогликемия.

Дапаглифлозин

Хипогликемия

Честотата на развитие на хипогликемия зависи от вида на основното лечение, използвано във всяко проучване.

В проучвания на дапаглифлозин като допълнение към метформин или към ситаглиптин (със или без метформин), честотата на леки епизоди на хипогликемия е сходна (<5%) в различните терапевтични групи, включително и плацебо, до 102 седмици на лечение. Във всички проучвания тежките събития на хипогликемия са нечести и със сравними честоти в групите на дапаглифлозин или плацебо. В проучване с добавяне на терапия с инсулин, е наблюдавана по-висока честота на развитие на хипогликемия (вж. точка 4.5).

В проучване с добавяне на дапаглифлозин към лечение с инсулин до 104 седмици, се съобщават епизоди на значителна хипогликемия при 0,5% и 1,0% от лицата, лекувани с 10 mg дапаглифлозин плюс инсулин, съответно на седмици 24 и 104, и при 0,5% от лицата, в групите, лекувани с плацебо плюс инсулин, на седмици 24 и 104. На седмици 24 и 104 се съобщават епизоди на незначителна хипогликемия съответно при 40,3% и 53,1% от лицата, получаващи 10 mg дапаглифлозин плюс инсулин, и при 34,0% и 41,6% от лицата, получаващи плацебо плюс инсулин.

Обемно изчерпване

Реакции, свързани с обемно изчерпване (включващи съобщения за дехидратация, хиповолемия или хипотония), се съобщават съответно при 1,1% и 0,7% от пациентите, получаващи 10 mg дапаглифлозин и плацебо. Сериозни реакции настъпват при < 0,2% от пациентите, като са равномерно разпределени между 10 mg дапаглифлозин и плацебо (вж. точка 4.4).

Вулвовагинит, баланит и свързани с тях генитални инфекции

Вулвовагинит, баланит и свързани с тях инфекции се съобщават при 5,5% и 0,6% от пациентите, получаващи съответно 10 mg дапаглифлозин и плацебо. Повечето инфекции са леки до умерени и пациентите се повлияват от първоначалния курс стандартно лечение, като рядко се стига до спиране на лечението с дапаглифлозин. Тези инфекции са по-чести при жените (съответно 8,4% и 1,2% за дапаглифлозин и плацебо), а при пациентите с анамнеза за такива, съществува по-голяма вероятност за развитие на рецидив на инфекцията.

Инфекции на пикочните пътища

Инфекциите на пикочните пътища са съобщавани по-често за дапаглифлозин, отколкото за плацебо (съответно 4,7% спрямо 3,5%; вж. точка 4.4). Повечето инфекции са леки до умерени и пациентите се повлияват от първоначалния курс на стандартно лечение, като рядко това води до спиране на лечението с дапаглифлозин. Тези инфекции са по-чести при жените, а при пациентите с анамнеза за такива, съществува по-голяма вероятност за развитие на рецидив на инфекцията.

Повишен креатинин

Нежеланите лекарствени реакции, свързани с повишения креатинин са групирани (напр. намален бъбречен клирънс на креатинина, бъбречно увреждане, повишен креатинин в кръвта и намалена скорост на гломерулна филтрация). Тази група реакции е съобщена при 3,2% и 1,8% от пациентите, получаващи съответно 10 mg дапаглифлозин и плацебо. При пациентите с нормална бъбречна функция или бъбречно увреждане в лека степен (изходни стойности на

eGFR \geq 60 mL/min/1.73m²) тази група реакции се съобщава при 1,3% и 0,8% от пациентите, получавали съответно 10 mg дапаглифлозин и плацебо. Тези реакции са по-чести при пациентите с изходни стойности на eGFR \geq 30 и $<$ 60 mL/min/1.73m² (18,5% 10 mg дапаглифлозин спрямо 9,3% плацебо).

Допълнителната оценка при пациенти с нежелани събития, свързани с бъбреците, показва, че повечето са имали промени в серумния креатинин от \leq 0,5 mg/dL спрямо изходните стойности. Повишението на креатинина обикновено е преходно при продължително лечение или обратимо - след преустановяване на лечението.

Паратиреоиден хормон (ПТХ)

Наблюдавани са случаи на леко повишаване на нивата на ПТХ в серума, като повишаването е по-голямо при пациенти с по-висока изходна концентрация на ПТХ. Измерванията на минералната костна плътност, при пациенти с нормална или лека степен на увреждане на бъбречната функция, не са индикация за загуба на костна маса за период на лечение от две години.

Злокачествени образувания

По време на клиничните изпитвания, общият процент пациенти със злокачествени или неуточнени тумори е сходен при лекуваните с дапаглифлозин (1,50%) и с плацебо/сравнителен продукт (1,50%) пациенти, а от проучванията при животни няма данни за канцерогенен или мутагенен потенциал (вж. точка 5.3). По отношение на случаите на тумори на различните органи системи, за някои тумори (пикочен мехур, простата, гърда) относителният риск, свързан с дапаглифлозин, е над 1, а за други (напр. кръв и лимфна система, яйчник, пикочни пътища) е под 1, като това не води до повишаване на цялостния риск от развитие на тумор, свързан с приема на дапаглифлозин. При нито една от органните системи повишаването или намаляването на риска не е статистически значимо. Като се има предвид липсата на туморни находки в неклиничните изпитвания, както и краткия латентен период между първата експозиция на лекарството и диагностицирането на тумор, се смята, че причинно-следствена връзка е малко вероятна. Тъй като към численото несъответствие при тумори на гърдата, пикочния мехур и простатата трябва да се подхожда с повишено внимание, този въпрос ще бъде допълнително изследван в пост-маркетингови проучвания.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (\geq 65 години)

При пациенти на възраст \geq 65 години, нежелани реакции, свързани с бъбречно увреждане или недостатъчност, са съобщени при 7,7% от лекуваните с дапаглифлозин и при 3,8% от лицата получили плацебо (вж. точка 4.4). Най-често съобщаваната нежелана реакция, свързана с бъбречната функция, е повишен серумен креатинин. Повечето от тези нежелани реакции са преходни и обратими. При лица на възраст \geq 65 години, нежелани реакции на обемно изчерпване, съобщавани най-често като хипотония, се съобщават съответно при 1,7% и 0,8% от пациентите на дапаглифлозин и на плацебо (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Отстраняването на дапаглифлозин посредством хемодиализа не е проучвано. Най-ефективният метод за отстраняване на метформина и лактата е хемодиализата.

Дапаглифлозин

Дапаглифлозин не показва токсичност при здрави лица при перорални единични дози до 500 mg (50 пъти по-високи от максималната препоръчителна дневна доза при хора). Тези доброволци имат откриваема глюкоза в урината за периода от време, съответстващ на приетата доза (поне 5 дни за дозата от 500 mg), като няма съобщения за дехидратация, хипотония или електролитен дисбаланс, както и клинично значими ефекти върху QTc-интервала. Честотата на развитие на хипогликемия е сходна с тази при прием на плацебо. В клинични проучвания, в които еднократни дневни дози до 100 mg (10 пъти по-високи от максималната препоръчителна дневна доза при хора) са прилагани в продължение на 2 седмици при здрави лица и при лица със захарен диабет тип 2, честотата на развитие на хипогликемия е малко по-висока, отколкото при прием на плацебо, и не е дозозависима. Честотите на нежелани събития, включително дехидратация или хипотония, са сходни с тези при плацебо и липсват клинично значими дозозависими промени в лабораторните параметри, включително серумните електролити и биомаркерите на бъбречна функция.

В случай на предозиране, трябва да се започне поддържащо лечение в зависимост от клиничното състояние на пациента.

Метформин

Силно предозиране или съпътстващи рискове при приложение на метформин могат да доведат до лактацидоза. Лактацидозата е спешно медицинско състояние и трябва да се лекува в болница.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, използвани при диабет, комбинации на перорални лекарства за понижаване на глюкозата в кръвта, АТС код: A10BD15

Механизъм на действие

Xigduo комбинира два антихипергликемични лекарствени продукта с различни и допълващи се механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: дапаглифлозин, инхибитор на натриево-глюкозния ко-транспортен 2 (Sodium-glucose Co-transporter 2 - SGLT2), и метформинов хидрохлорид от класа на бигванидите.

Дапаглифлозин

Дапаглифлозин е много мощен (K_i : 0,55 nM) селективен и обратим инхибитор на натриево-глюкозния ко-транспортен 2 (SGLT2).

SGLT2 се експресира селективно в бъбрека, без експресия в над 70 други тъкани, включително черен дроб, скелетни мускули, мастна тъкан, гърда, пикочен мехур и мозък. SGLT2 е основният транспортер, отговорен за реабсорбцията на глюкоза от гломерулния филтрат обратно в циркулацията. Въпреки наличието на хипергликемия при диабет тип 2, реабсорбцията на филтрираната глюкоза продължава. Дапаглифлозин подобрява нивата на глюкозата в плазмата както на гладно, така и постпрандиално, чрез намаляване на бъбречната реабсорбция на глюкоза, което води до екскреция на глюкоза с урината. Тази екскреция на глюкоза (глюкозуретичен ефект) се наблюдава след първата доза, продължава през 24-часовия дозов интервал и се запазва през цялото лечение. Количеството глюкоза, което се отделя чрез бъбреците чрез този механизъм, зависи от концентрацията на глюкоза в кръвта и от скоростта на гломерулна филтрация (GFR). Дапаглифлозин не уврежда нормалната ендогенна продукция на глюкоза в отговор на хипогликемия. Дапаглифлозин действа независимо от инсулиновата секреция и действието на инсулина. В клиничните проучвания с дапаглифлозин се наблюдава подобрене по отношение на хомеостатичния модел за оценка на бета-клетъчната функция.

Екскрецията на глюкоза с урината (глюкозурия), индуцирана от дапаглифлозин, се асоциира с калорийна загуба и намаляване на теглото. Инхибирането на глюкозния и натриевия ко-транспорт от дапаглифлозин е свързан с лека диуреза, и транзиторна натриуреза.

Дапаглифлозин не инхибира други глюкозни транспортери, които са важни за транспорта на глюкозата в периферните тъкани и е с > 1 400 пъти по-голям афинитет към SGLT2, отколкото към SGLT1 – основният транспортер в червата, отговорен за абсорбцията на глюкоза.

Метформин

Метформин е бигванид с антихипергликемични ефекти, понижаващ както базалната, така и постпрандиалната плазмена глюкоза. Той не стимулира инсулиновата секреция и поради това не предизвиква хипогликемия.

Метформин може да действа посредством три механизма:

- чрез намаляване на продукцията на чернодробна глюкоза, посредством инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата;
- чрез слабо повишение на чувствителността към инсулин, подобрявайки поемането и усвояването на периферната глюкоза в мускулите;
- чрез забавяне на интестиналната абсорбция на глюкозата.

Метформин стимулира интрацелуларния синтез на гликоген като действа върху гликоген синтазата. Метформин повишава транспортния капацитет на специфични видове мембранни глюкозни транспортери (GLUT-1 и GLUT-4).

Фармакодинамични ефекти

Дапаглифлозин

Наблюдава се повишаване на количеството екскретирана глюкоза в урината при здрави лица и при лица със захарен диабет тип 2, след приложение на дапаглифлозин. Приблизително 70 g глюкоза се екскретира в урината дневно (съответстваща на 280 kcal/ден) при доза 10 mg дапаглифлозин дневно, при лица със захарен диабет тип 2, в продължение на 12 седмици. Данни за продължителна глюкозна екскреция са наблюдавани при лица със захарен диабет тип 2, приемали 10 mg дапаглифлозин дневно в продължение на до 2 години.

Тази екскреция на глюкоза с урината при прием на дапаглифлозин води също така до осмотична диуреза и до увеличаване обема на урината при пациенти със захарен диабет тип 2. Повишенията обема на урината при лица със захарен диабет тип 2, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, продължават на седмица 12, и възлизат приблизително на 375 ml дневно. Повишаването обема на урината се асоциира с леко и преходно повишаване на екскрецията на натрий с урината, което не се асоциира с промени в серумната концентрация на натрий.

Екскрецията на пикочна киселина с урината също се повишава преходно (за 3-7 дни) и се съпровожда от трайно понижаване на серумната концентрация на пикочна киселина. На седмица 24 пониженията на серумната концентрация на пикочната киселина варират от -48,3 до -18,3 микромола/l (-0,87 до -0,33 mg/dl).

Фармакодинамиката на 5 mg дапаглифлозин два пъти дневно и на 10 mg дапаглифлозин веднъж дневно е сравнена при здрави лица. Инхибирането на реабсорбцията на бъбречната глюкоза в стационарно състояние и количеството на екскреция на глюкозата в урината за 24-часов период, са еднакви за двете схеми на дозиране.

Метформин

При хората, метформин оказва благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм, независимо от действието му върху гликемията. Това е доказано в терапевтични дози при контролирани средносрочни или дългосрочни клинични изпитвания: метформин понижава нивата на общия холестерол, на LDL холестерола и на триглицеридите.

В клиничните проучвания, употребата на метформин се асоциира или със стабилно телесно тегло, или с умерена загуба на тегло.

Клинична ефикасност и безопасност

Едновременното приложение на дапаглифлозин и метформин е изследвано при лица с диабет тип 2, недостатъчно контролиран с метформин самостоятелно или в комбинация с инхибитор на DPP-4 (ситаглиптин), със сулфониурейно производно или с инсулин. Лечението с дапаглифлозин плюс метформин, във всички дози, води до клинично релевантно и статистически значимо подобрене на HbA1c и на плазмената глюкоза на гладно, в сравнение с плацебо в комбинация с метформин. Тези клинично релевантни гликемични ефекти се запазват в дългосрочни периоди до 104 седмици. Понижаването на HbA1c се наблюдава във всички подгрупи, включително по пол, възраст, раса, продължителност на заболяването и индекс на телесната маса (ИМТ) на изходно ниво. Освен това, на седмица 24 се наблюдава клинично релевантно и статистически значимо подобрене на средните промени на телесно тегло от изходното ниво при лечението с комбинацията дапаглифлозин и метформин, в сравнение с контролите. Пониженията на телесното тегло се задържат и в дългосрочни периоди до 208 седмици. Освен това е доказано, че лечението с дапаглифлозин два пъти дневно, добавено към метформин, е ефективно и безопасно при лица с диабет тип 2. Освен това, две 12-седмични плацебо-контролирани клинични проучвания са проведени при пациенти с недостатъчно контролиран диабет тип 2 и хипертония.

Гликемичен контрол

При едно 52-седмично клинично изпитване с активна контрола за доказване на не по-малка ефективност (non-inferiority) (с 52- и 104-седмични периоди на продължение) 10 mg дапаглифлозин е оценяван като допълваща терапия към метформин, в сравнение със сулфониурейно производно (глипизид) като допълваща терапия към метформин, при лица с недостатъчен гликемичен контрол ($HbA1c > 6,5\%$ и $\leq 10\%$). Резултатите показват подобно средно намаляване на HbA1c от изходното ниво до седмица 52, в сравнение с глипизид, по този начин показвайки не по-малка ефективност (Таблица 2). На седмица 104 средната промяна спрямо изходното ниво на HbA1c е съответно $-0,32\%$ за дапаглифлозин и $-0,14\%$ за глипизид. На седмица 208 коригираната средна промяна от изходното ниво на HbA1c е $-0,10\%$ за дапаглифлозин и $0,20\%$ за глипизид. На седмици 52, 104 и 208, значително по-малък процент от лицата в групата на дапаглифлозин (съответно 3,5%; 4,3% и 5,0%), претърпяват най-малко едно събитие на хипогликемия, в сравнение с групата на глипизид (съответно 40,8%; 47% и 50,0%). Процентите на лицата, останали в клиничното изпитване на седмица 104 и седмица 208, в групата на дапаглифлозин са 56,2% и 39,7%, и 50,0% и 34,6% - в групата на глипизид.

Таблица 2. Резултати на седмица 52 (LOCF^a) от клинично изпитване с активна контрола, сравняващо дапаглифлозин с глипизид като допълнение към метформин

Показател	Дапаглифлозин + метформин	Глипизид + метформин
N ^o	400	401
НbA1c (%)		
Изходна стойност (средна)	7,69	7,74
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-0,52	-0,52
Разлика спрямо глипизид + метформин ^c (95% CI)	0,00 [†] (-0,11; 0,11)	
Телесно тегло (kg)		
Изходна стойност (средна)	88,44	87,60
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-3,22	1,44
Разлика спрямо глипизид + метформин ^b (95% CI)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^aLOCF: Last observation carried forward (Последно проведено екстраполирано наблюдение).

^bРандомизирани и лекувани лица с изходно ниво и най-малко 1 измерване на ефикасността след изходно ниво.

^cСредна стойност, коригирана (по метода на най-малките квадрати), спрямо изходната стойност.

[†]Не по-малка ефективност (non-inferior) от глипизид + метформин.

*p-стойност < 0,0001.

Дапаглифлозин, добавен или към метформин само, или към метформин в комбинация със ситаглиптин, сулфониурейно производно или инсулин (със или без допълнителни перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти, включително метформин), води до статистически значимо средно понижаване на НbA1c на седмица 24 в сравнение с лица, получаващи плацебо (p < 0,0001; Таблицы 3, 4 и 5). Дапаглифлозин 5 mg два пъти дневно осигурява статистически значимо понижаване на НbA1c на седмица 16, в сравнение с лица, получаващи плацебо (p < 0,0001; Таблица 3).

Пониженията на НbA1c, наблюдавани на седмица 24, се поддържат при комбинираните проучвания с допълваща терапия. При клиничното изпитване с добавяне към метформин, пониженията на НbA1c се задържат през седмица 102 (съответно -0,78% и 0,02% средна промяна спрямо изходното ниво за 10 mg дапаглифлозин и плацебо). На седмица 48 за метформин плюс ситаглиптин, средната промяна спрямо изходното ниво за 10 mg дапаглифлозин и плацебо е съответно -0,44% и 0,15%. На седмица 104 за инсулин (със или без допълнителни перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти, включително метформин), пониженията на НbA1c са съответно -0,71% и -0,06% средна промяна спрямо изходното ниво за 10 mg дапаглифлозин и плацебо. На седмици 48 и 104 дозата на инсулина остава стабилна в сравнение с изходното ниво при лицата, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, при средна доза от 76 IU/ден. В плацебо групата се наблюдава повишение от 10,5 IU/ден и 18,3 IU/ден спрямо изходното ниво (средна доза от 84 и 92 IU/ден), съответно на седмици 48 и 104. Процентът на лицата, останали в клиничното проучване на седмица 104, е 72,4% в групата с 10 mg дапаглифлозин и 54,8% в групата с плацебо.

В отделен анализ на лицата, лекувани с инсулин плюс метформин, пониженията на НbA1c, подобни на тези в общата изследвана популация, се наблюдават при лицата, лекувани с дапаглифлозин с инсулин плюс метформин. На седмица 24 промяната на НbA1c спрямо изходното ниво при лицата, лекувани с дапаглифлозин плюс инсулин с метформин, е -0,93%.

Таблица 3. Резултати на седмица 24 (LOCF^a) от плацебо-контролирани проучвания с дапаглифлозин в комбинация с допълване с метформин или метформин плюс ситаглиптин

N ^b	Добавена комбинация					
	Метформин ¹		Метформин ^{1,6}		Метформин ¹ + Ситаглиптин ²	
	Дапаглифлозин 10 mg QD	Плацебо QD	Дапаглифлозин 5 mg BID	Плацебо BID	Дапаглифлозин 10 mg QD	Плацебо QD
	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Изходна стойност (средна)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Разлика спрямо плацебо ^г (95% CI)	-0,54*		-0,35*		-0,40*	
	(-0,74; -0,34)		(-0,52; -0,18)		(-0,58; -0,23)	
Лица (%) постигнаха: HbA1c <7%						
Средно спрямо изходното ниво	40,6**	25,9	38,2**	21,4		
			(N=90)	(N=87)		
Телесно тегло (kg)						
Изходна стойност (средна)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Промяна спрямо изходната стойност ^f	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Разлика спрямо плацебо ^г (95% CI)	-1,97*		-1,88***		-1,87*	
	(-2,63; -1,31)		(-2,52; -1,24)		(-2,61; -1,13)	

Съкращения: QD: веднъж дневно; BID: два пъти дневно.

¹Метформин $\geq 1\ 500$ mg/ден; ²Ситаглиптин 100 mg/ден.

^aLOCF: Екстраполация въз основа на последното наблюдение (преди спасителното лекарство за спасените лица).

^bПлацебо-контролирано 16-седмично проучване.

^cВсички рандомизирани лица, които са приели най-малко една доза в двойно-сляпо клинично проучване на лекарствения продукт по време на краткосрочния двойносляп период.

^dНай-малка средна промяна (по метода на най-малките квадрати), спрямо изходната стойност.

* р-стойност <0,0001 спрямо плацебо + перорален глюкозопонижаващ лекарствен продукт.

** р-стойност <0,05 спрямо плацебо + перорален глюкозопонижаващ лекарствен продукт.

*** Процентната промяна в телесното тегло е анализирана като ключова вторична крайна точка (р <0,0001); абсолютна промяна на телесното тегло (в kg) е анализирана при номинална р-стойност (р <0,0001).

Таблица 4. Резултати на седмица 24 от плацебо-контролирано проучване с дапаглифлозин в комбинация с допълване с метформин или сулфониурейно производно

	Добавена комбинация	
	Дапаглифлозин 10 mg	Плацебо
N^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Изходна стойност (средна)	8,08	8,24
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-0,86	-0,17
Разлика спрямо плацебо ^b (95% CI)	-0,69* (-0,89; -0,49)	
Лица (%) постигнали: HbA1c < 7%		
Средно спрямо изходното ниво	31,8*	11,1
Телесно тегло (kg)		
Изходна стойност (средна)	88,57	90,07
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-2,65	-0,58
Разлика спрямо Плацебо ^b (95% CI)	-2,07* (-2,79; -1,35)	

¹Метформин (лекарствени форми с незабавно или с удължено освобождаване) ≥ 1 500 mg/ден плюс максималната поносима доза, която трябва да бъде най-малко половината максимална доза на сулфониурейно производно за най-малко 8 седмици преди включването.

^aРандомизирани и лекувани пациенти с изходно ниво, и най-малко 1 измерване на ефикасността след изходното ниво.

^bHbA1c, анализиран чрез многократни лонгитудинални измервания (Longitudinal repeated measures analysis).

^BСредна стойност, коригирана (по метода на най малките квадрати) спрямо изходната стойност

* р-стойност <0,0001 спрямо плацебо + перорален(ни) глюкозопонижаващ(и) лекарствен(и) продукт(и).

Таблица 5. Резултати на 24-а седмица (LOCF^a) в плацебо-контролирано проучване на дапаглифлозин в комбинация с инсулин (самостоятелно или в комбинация с перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти, включително метформин)

Показател	Дапаглифлозин 10 mg	Плацебо
	+ инсулин ± перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти ²	+ инсулин ± перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти ²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Изходна стойност (средна)	8,58	8,46
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-0,90	-0,30
Разлика спрямо плацебо ^b (95% CI)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Телесно тегло (kg)		
Изходна стойност (средна)	94,63	94,21
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-1,67	0,02
Разлика спрямо плацебо ^b (95% CI)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Средна дневна доза инсулин (IU)¹		
Изходна стойност (средна)	77,96	73,96
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-1,16	5,08
Разлика спрямо плацебо ^b (95% CI)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Пациенти със средна редукция на дневната доза инсулин поне 10% (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: Екстраполация въз основа на последното наблюдение (преди или на датата на първото увеличаване на дозата инсулин, ако е необходимо).

^bВсички рандомизирани лица, които са приели най-малко една доза от лекарствения продукт в двойно-сляпо клинично проучване по време на краткотраен двойно-сляп период.

^cНай-малка средна промяна (по метода на най-малките квадрати), спрямо изходната стойност и присъствие на перорален глюкозопонижаващ лекарствен продукт.

*p-стойност < 0,0001 спрямо плацебо + инсулин ± перорален глюкозопонижаващ лекарствен продукт.

**p-стойност < 0,05 спрямо плацебо + инсулин ± перорален глюкозопонижаващ лекарствен продукт.

¹Схема на възходящо титриране на дозата на инсулина (включително инсулин с кратко и междинно действие и базален инсулин) е позволена само ако лицата отговарят на предварително определените критерии за FPG.

²Петдесет процента от лицата са на монотерапия с инсулин на изходно ниво; 50% са на 1 или 2 перорален(ни) глюкозопонижаващ(и) лекарствен(и) продукт(и) като добавяне към инсулин: в последната група, 80% са само на метформин, 12% - на терапия с метформин плюс сулфониурейна терапия, а останалите са на други перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти.

Глюкоза в плазмата на гладно

Лечението с дапаглифлозин като допълнение към монотерапия с метформин (10 mg дапаглифлозин веднъж дневно или 5 mg дапаглифлозин два пъти дневно) или към метформин плюс ситаглиптин, сулфониурейно производно или инсулин, води до статистически значими понижения на плазмената глюкоза на гладно (от -1,90 до -1,20 mmol/l [от -34,2 до -21,7 mg/dl]) спрямо плацебо (от -0,58 до 0,18 mmol/l [от -10,4 до 3,3 mg/dl]) на

седмица 16 (5 mg два пъти дневно) или на седмица 24. Този ефект се наблюдава през седмица 1 от лечението и се запазва в клиничните проучвания, продължени до седмица 102.

Постпрандиална глюкоза

Лечението с 10 mg дапаглифлозин като допълваща терапия към ситаглиптин плюс метформин води до понижения на концентрацията на глюкозата в кръвта 2 часа след хранене на седмица 24, които се запазват до седмица 48.

Телесно тегло

Лечението с 10 mg дапаглифлозин като допълнителна терапия към метформин самостоятелно или метформин плюс ситаглиптин, сулфониурейно производно или инсулин (със или без допълнителни перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти, включително метформин) води до статистически значимо понижаване на телесното тегло до 24 седмици ($p < 0,0001$, Таблици 3, 4 и 5). В по-дългосрочните изпитвания тези ефекти се запазват. На седмица 48, разликата при дапаглифлозин като допълнение към метформин плюс ситаглиптин, в сравнение с плацебо, е -2.07 kg. На седмица 102 разликата при дапаглифлозин като допълнение към метформин спрямо плацебо или към инсулин спрямо плацебо е съответно -2.14 и -2.88 kg.

Като допълнителна терапия към метформин, в активно контролирано, клинично проучване за не по-малка ефикасност, дапаглифлозин води до статистически значима промяна на телесното тегло, в сравнение с глипизид, от -4,65 kg на седмица 52 ($p < 0,0001$, Таблица 2), което се задържа до седмици 104 и 208 (съответно -5,06 kg и -4,38kg).

Проучване с продължителност 24 седмици, включващо 182 лица с диабет, и с използване на двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (Dual energy X ray Absorptiometry - DXA) за оценка на телесния състав, показва понижения за 10 mg дапаглифлозин плюс метформин, в сравнение с плацебо плюс метформин, съответно по-скоро по отношение на телесното тегло и на телесните мазнини, измерени с DXA, отколкото по отношение на мускулната тъкан и загубата на течности. Подпроучване с използване на ядрено-магнитен резонанс показва, че в сравнение с плацебо плюс метформин, лечението с 10 mg дапаглифлозин плюс метформин води до намаляване на числената стойност на висцералната мастна тъкан.

Артериално налягане

Според предварително уточнен сборен анализ на 13 плацебо-контролирани проучвания, лечението с 10 mg дапаглифлозин води до промяна в систолното артериално налягане от изходната стойност с -3,7 mmHg, а на диастолното – с -1,8 mmHg, докато при прием в плацебо групата, стойностите са съответно -0,5 mmHg за систолното артериално налягане и -0,5 mmHg за диастолното на седмица 24. Подобно понижение е наблюдавано до 104 седмици.

В две 12-седмични плацебо-контролирани клинични проучвания при общо 1 062 пациенти с недостатъчно контролиран диабет тип 2 и хипертония (въпреки предшестващото стабилно лечение с ACE-I или ARB в едно от проучванията и с ACE-I или ARB плюс едно допълнително антихипертензивно лечение в другото клинично проучване), са лекувани с 10 mg дапаглифлозин или плацебо. На седмица 12 в двете клинични проучвания с 10 mg дапаглифлозин плюс обичайното антидиабетно лечение, се осигурява подобрение на HbA1c и намалява плацебо-коригираното систолно артериално налягане съответно средно с 3,1 и 4,3 mmHg.

Безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система

Извършен е мета-анализ на сърдечно-съдовите инциденти в клиничната програма. В клиничната програма 34,4% от лицата са с анамнеза за сърдечно-съдово заболяване (с изключение на артериална хипертония) на изходно ниво, а 67,9% са с артериална хипертония. Сърдечно-съдовите епизоди са оценявани от независима комисия. Първичната крайна точка е времето до настъпване на първото събитие с един от следните изходи: сърдечно-съдова смърт, инсулт, инфаркт на миокарда (ИМ) или хоспитализация за нестабилна стенокардия. Първичните епизоди настъпват с честота 1,62% на пациенто-година при лица, лекувани с дапаглифлозин, и 2,06% на пациенто-година при лица, лекувани със сравнителен продукт.

Коефициентът на риск за дапаглифлозин в сравнение със сравнителния продукт е 0,79 (95% доверителен интервал [CI]: 0,58; 1,07), което показва, че в този анализ приложението на дапаглифлозин не е свързано с повишаване на сърдечно-съдов риск при пациенти със захарен диабет тип 2. Сърдечно-съдова смъртност, ИМ и инсулт се наблюдават с коефициент на риск 0,77 (95% CI: 0,54; 1,10).

Пациенти с изходна концентрация на HbA1c \geq 9%

Предварително уточнен анализ при пациенти с изходна концентрация на HbA1c \geq 9,0% показва, че лечението с 10 mg дапаглифлозин води до статистически значими понижения на концентрацията на HbA1c на седмица 24 като допълнение към лечение с метформин (средна промяна спрямо изходното ниво: съответно -1,32% и -0,53% за дапаглифлозин и плацебо).

Метформин

Проспективното рандомизирано (UKPDS) проучване установява дългосрочната полза от интензивен контрол на глюкозата в кръвта при диабет тип 2. Анализ на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспешно контролиране само с диета, показва:

- значимо понижение на абсолютния риск от всякакво усложнение, свързано с диабета, в групата с метформин - (29,8 събития/1 000 пациенто-години) спрямо само диета - (43,3 събития/1 000 пациенто-години), $p=0,0023$, и спрямо комбинираните групи със сулфониурейно производно и монотерапия с инсулин - (40,1 събития/1 000 пациенто-години), $p=0,0034$;
- значимо понижение на абсолютния риск от смъртност, свързана с диабета: метформин - 7,5 събития/1 000 пациенто-години, само диета -12,7 събития/1 000 пациенто-години, $p=0,017$;
- значимо понижение на абсолютния риск от обща смъртност: метформин - 13,5 събития/1 000 пациенто-години спрямо само диета - 20,6 събития/1 000 пациенто-години, ($p=0,011$), и спрямо комбинираните групи със сулфониурейно производно и монотерапия с инсулин - 18,9 събития/1 000 пациенто-години ($p=0,021$);
- значимо понижение на абсолютния риск от миокарден инфаркт: метформин - 11 събития/1 000 пациенто-години, само диета -18 събития/1 000 пациенто-години, ($p=0,01$).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Xigduo във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Счита се, че комбинираните таблетки Xigduo са биоеквивалентни на едновременното приложение на съответните дози дапаглифлозин и метформинов хидрохлорид, приложени едновременно като отделни таблетки.

Фармакокинетиката на 5 mg дапаглифлозин два пъти дневно и на 10 mg дапаглифлозин веднъж дневно е сравнена при здрави лица. Приложение на 5 mg дапаглифлозин два пъти дневно дава подобна обща експозиция (AUC_{ss}) за 24-часов период като 10 mg дапаглифлозин, приложен веднъж дневно. Както се очаква, 5 mg дапаглифлозин, приложен два пъти дневно, в сравнение с 10 mg дапаглифлозин веднъж дневно, води до по-ниски максимални плазмени концентрации (C_{max}) и по-високи минимални плазмени концентрации (C_{min}) на дапаглифлозин.

Взаимодействие с храна

Приложението на този лекарствен продукт при здрави доброволци след храна с високо съдържание на масти, в сравнение със състояние на гладно, води до същата степен на експозиция, както за дапаглифлозин, така и за метформин. Храната води до забавяне с 1 до 2 часа на досигането до максималните концентрации и до понижаване на максималната

плазмена концентрация с 29% за дапаглифлозин и със 17% за метформин. Тези промени не се считат клинично значими.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката при педиатричната популация не е изследвана.

Следните данни отразяват фармакокинетичните свойства на отделните активни вещества на този лекарствен продукт.

Дапаглифлозин

Абсорбция

Дапаглифлозин се абсорбира бързо и добре след перорално приложение. Максималната плазмена концентрация (C_{max}) на дапаглифлозин обикновено се достига в рамките на 2 часа след приложение на гладно. Средно геометричните стойности в стационарно състояние на C_{max} и AUC_{τ} на дапаглифлозин, след приложение веднъж дневно в доза 10 mg дапаглифлозин, са съответно 158 ng/ml и 628 ng h/ml. Абсолютната бионаличност при перорално приложение на дапаглифлозин след приложение на доза от 10 mg е 78%.

Разпределение

Приблизително 91% от дапаглифлозин е свързан с плазмените протеини. Свързването с плазмените протеини не се променя при различни болестни състояния (напр. бъбречно или чернодробно увреждане). Средният обем на разпределение на дапаглифлозин в стационарно състояние е 118 l.

Биотрансформация

Дапаглифлозин се метаболизира екстензивно, при което се образува основно дапаглифлозин-3-О-глюкуронид, който е неактивен метаболит.

Дапаглифлозин-3-О-глюкуронид или други метаболити не допринасят за глюкозопонижаващите ефекти. Образуването на дапаглифлозин-3-О-глюкуронид е посредством UGT1A9 – ензим, наличен в черния дроб и бъбрека, а CYP-медирираният метаболизъм е вторичен елиминационен път при хората.

Елиминиране

Средният терминален плазмен полуживот ($t_{1/2}$) на дапаглифлозин е 12,9 часа след еднократен прием на 10 mg дапаглифлозин от здрави лица. Средният общ системен клирънс на дапаглифлозин след интравенозно приложение е 207 ml/min. Дапаглифлозин и свързаните с него метаболити се елиминират основно чрез урината, като непромененият дапаглифлозин е под 2%. След приложение на доза от 50 mg [^{14}C]-дапаглифлозин, се открива 96% от дозата - 75% в урината и 21% във фецеса. Приблизително 15% от дозата се екскретира като непроменен лекарствен продукт във фецеса.

Линейност

Експозицията на дапаглифлозин нараства пропорционално на повишаването на дозата на дапаглифлозин в диапазона от 0,1 до 500 mg и фармакокинетиката му не се променя с времето при многократно дневно прилагане в продължение на 24 седмици.

Специални популации

Бъбречно увреждане

В стационарно състояние (20 mg дапаглифлозин, прилаган веднъж дневно в продължение на 7 дни), лицата със захарен диабет тип 2 и с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане (определено като такова, въз основа на плазмения клирънс на йохексол) са със системна експозиция на дапаглифлозин съответно с 32%, 60% и 87% по-висока от тази при пациенти със захарен диабет тип 2 и нормална бъбречна функция. В стационарно състояние, 24-часовата екскреция на глюкоза с урината показва висока зависимост от бъбречната функция и при пациенти с диабет тип 2 с нормална бъбречна функция, с леко, умерено или тежко бъбречно

увреждане, дневно с урината се екскретират съответно 85, 52, 18 и 11 g глюкоза. Влиянието на хемодиализата върху експозицията на дапаглифлозин не е известно.

Чернодробно увреждане

При лица с леко или умерено чернодробно увреждане (клас А и В по Child-Pugh), средните C_{max} и AUC на дапаглифлозин са по-високи съответно с 12% и 36%, сравнени със здрави контроли. Тези разлики не се смятат за клинично значими. При пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh), средните C_{max} и AUC на дапаглифлозин са по-високи съответно с 40% и 67%, отколкото при здрави контроли.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Липсва клинично значимо увеличаване на експозицията в зависимост само от възрастта, при пациенти на възраст до 70 години. Въпреки това, може да се очаква повишена експозиция, дължаща се на свързаното с възрастта намаляване на бъбречната функция. Липсват достатъчно данни, за да се направи заключение относно експозицията при пациенти на възраст > 70 години.

Пол

Средната AUC_{ss} на дапаглифлозин при жените се счита, че е приблизително с 22% по-висока, отколкото при мъже.

Расова принадлежност

Липсва клинично значима разлика в системната експозиция между индивиди от европейската, негроидната и монголоидната раса.

Телесно тегло

Установено е, че с увеличаване на телесното тегло, експозицията на дапаглифлозин намалява. Като следствие от това, при пациентите с ниско телесно тегло, експозицията може да се увеличи до известна степен, а при пациентите с високо телесно тегло – до известна степен да се намали. Тези различия обаче, не се смятат за клинично значими.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката не е проучвана при педиатричната популация.

Метформин

Абсорбция

След перорален прием на метформин, t_{max} се достига след 2,5 часа. Абсолютната бионаличност на таблетка метформин от 500 mg или 850 mg е приблизително 50-60% при здрави лица. След перорален прием, нерезорбираната фракция, която се открива във фекалиите, е 20-30%.

След перорално приложение, абсорбцията на метформин е насищаема и непълна. Предполага се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин е нелинейна. В обичайните дози и схеми на дозиране на метформин, стационарни плазмени концентрации се достигат след 24-48 часа, и обикновено са под 1 $\mu\text{g/ml}$. При контролирани клинични изпитвания, максималните плазмени нива на метформин (C_{max}) не надхвърлят 5 $\mu\text{g/ml}$, дори при максимални дози.

Разпределение

Свързането с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите. Пикът в кръвта е по-нисък от този в плазмата и се появява приблизително по същото време. Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен компартимент на разпределение. Средният V_d варира между 63-276 l.

Биотрансформация

Метформин се екскретира непроменен в урината. Не са идентифицирани метаболити при хора.

Елиминиране

Бъбречният клирънс на метформин е $> 400 \text{ ml/min}$, което показва, че метформин се елиминира посредством гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорално приложение, привидният терминален елиминационен полуживот е приблизително 6,5 часа.

Специални популации

Бъбречно увреждане

При пациенти с намалена бъбречна функция (въз основа на измерване на креатининовия клирънс) полуживотът на метформин в плазмата и кръвта е удължен и бъбречният клирънс е понижен пропорционално на намаляването на креатининовия клирънс, което води до повишени нива на метформин в плазмата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Едновременно приложение на дапаглифлозин и метформин

Неклиничните данни не показват особен риск за хората въз основа на конвенционалните изследвания на токсичността при многократно приложение.

Следните данни отразяват предклиничните данни за безопасност на отделните активни вещества на Xigduo.

Дапаглифлозин

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и фертилитет. Дапаглифлозин не индуцира развитието на тумори при мишки и плъхове в нито една от дозите, изследвани в двугодишни проучвания за карциногенен потенциал.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Директното приложение на дапаглифлозин при наскоро отбити плъхове и индиректната експозиция по време на късна бременност (през периодите, съответстващи на втория и третия триместър от бременността при хората, по отношение на съзряването на бъбреците), и кърменето са свързани с повишена честота на развитие и/или тежест на дилатация на бъбречното легенче и бъбречните тубули при потомството.

В проучване на ювенилна токсичност при животни след директното приложение на дапаглифлозин на млади плъхове от 21^{вн} до 90^{тн} постнатален ден, се съобщава за дилатация на бъбречното легенче и бъбречните тубули при всички нива на дозите. Експозициите на малките при най-ниската проучвана доза са ≥ 15 по-високи от максимално препоръчителната доза при хората. Тези находки са свързани с дозозависими повишения на теглото на бъбреците и макроскопско уголемяване на бъбреците, наблюдавани при всички дози. Наблюдаваните при ювенилни животни дилатации на бъбречното легенче и на бъбречните тубули не показват пълна обратимост в рамките на приблизително едномесечния възстановителен период.

В отделно проучване за пре- и пост-натално развитие, плъховете -майки получават дози от 6^{тн} гестационен ден до 21^{вн} постнатален ден, като за малките, експозицията е индиректна - *in utero* и чрез кърменето. (Проведено е сателитно проучване за оценка на експозициите на дапаглифлозин в млякото и при малките). Наблюдавана е повишена честота или тежест на дилатация на бъбречното легенче при зрялото потомство на третираните четириноги майки, макар и само при най-високата проучвана доза (съответстваща на експозиции на майката и на малките са съответно 1 415 и 137 пъти по-високи от експозицията при максималната препоръчителна доза при хора). Допълнителната токсичност на развитието е ограничена до дозозависима редукция на телесното тегло на малките, като се наблюдава само при дози $\geq 15 \text{ mg/kg/дневно}$ (съответстващи на експозиции на малките, които са ≥ 29 пъти по-високи от експозицията при максималната препоръчителна доза при хора). Токсичността за майката се проявява само при най-високите тествани дози и е ограничена до преходно намаляване на телесното тегло и консумацията на храна. Нивото, при което не се наблюдават нежелани

реакции (No Observed Adverse Effect Level - NOAEL) по отношение на токсичността за развитието – най-ниската тествана доза, съответства на системна многократна експозиция при майката, която е приблизително 19 пъти по-висока от експозицията при максималната препоръчителна доза при хора.

В допълнителни проучвания за влияние върху ембрио-феталното развитие при плъхове и зайци, дапаглифлозин е прилаган на интервали, съответстващи на основните периоди от органогенезата при всеки вид. При зайците, при нито една от проучваните дози не е наблюдавана нито токсичност за майката, нито токсичност за развитието. Най-високата изследвана доза съответства на системна многократна експозиция, която е приблизително 1 191 пъти по-висока от максималната препоръчителна доза при хора. При плъховете, дапаглифлозин не е нито ембриолетален, нито тератогенен, при експозиции до 1 441 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора.

Метформин

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Хидроксипропилцелулоза (E463)
Микрокристална целулоза (E460(i))
Магнезиев стеарат (E470b)
Натриев нишестен гликолат тип А

Филмово покритие:

Поливинилов алкохол (E1203)
Макрогол 3350 (E1520(iii))
Талк (E553b)
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PCTFE/Alu блистер.

Опаковки:

14, 28, 56 и 60 филмирани таблетки в неперфорирани блистери.

60x1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери
Групова опаковка, съдържаща 196 (2 опаковки по 98) филмирани таблетки в неперфорирани блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/900/001 Xigduo 5 mg/850 mg 14 таблетки
EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 таблетки
EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 таблетки
EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 60 таблетки
EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 таблетка (единична доза)
EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) таблетки (групова опаковка)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

16 януари 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigduo 5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентно на 5 mg дапаглифлозин (dapagliflozin), и 1 000 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Жълти, двойноизпъкнали, 10,5 x 21,5 mm елипсоидни, филмирани таблетки с гравирани надпис „5/1000” от едната страна и „1069” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Xigduo е показан при възрастни на и над 18 години със захарен диабет тип 2 като допълнение към диетата и физическата активност за подобряване на гликемичния контрол;

- при пациенти, с неадекватен контрол при монотерапия с метформин, в максимално поносима доза;
- в комбинация с други глюкозопонижаващи лекарствени продукти, включително инсулин, при пациенти с неадекватен гликемичен контрол с метформин и тези лекарствени продукти (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1 за наличните данни относно различните комбинации);
- при пациенти, които вече се лекуват с комбинацията от дапаглифлозин и метформин като отделни таблетки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

При пациенти с неадекватен контрол при монотерапия с метформин или с метформин в комбинация с други глюкозопонижаващи лекарствени продукти, включително инсулин

Препоръчителната доза е една таблетка два пъти дневно. Всяка таблетка съдържа фиксирана доза дапаглифлозин и метформин (вж. точка 2). Пациенти, при които не се постига адекватен гликемичен контрол при монотерапия с метформин или с метформин в комбинация с други глюкозопонижаващи лекарствени продукти, включително инсулин, трябва да получават обща дневна доза Xigduo, еквивалентна на 10 mg дапаглифлозин, плюс общата дневна доза метформин, или вече приеманата най-близка терапевтично подходяща доза. Когато Xigduo се използва в комбинация с инсулин или инсулинов секретарог като сулфонилурейно производно, може да се обмисли използването на по-ниска доза инсулин или сулфонилурейно производно, за да се намали риска от развитие на хипогликемия (вж. точки 4.5 и 4.8).

За пациенти, преминаващи от отделни таблетки дапаглифлозин и метформин

Пациентите, преминаващи от отделни таблетки дапаглифлозин (10 mg обща дневна доза) и метформин на Xigduo, трябва да получават същата дневна доза дапаглифлозин и метформин, която вече приемат или най-близката терапевтично подходяща доза метформин.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане в лека степен. Този лекарствен продукт не трябва да се използва при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (пациенти с креатининов клирънс [CrCl] < 60 ml/min или изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m², вж. точки 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Този лекарствен продукт не трябва да се използва при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Тъй като метформин се елиминира частично чрез бъбреците, и поради това, че при по-възрастните пациенти вероятността от намалена бъбречна функция е по-голяма, Xigduo трябва да се използва внимателно с напредване на възрастта. Необходимо е проследяване на бъбречната функция, за да се предотврати възникването на свързана с метформин лактацидоза, особено при по-възрастни пациенти (вж. точки 4.3 и 4.4). Рискът от обемно изчерпване с дапаглифлозин също трябва да се вземе предвид (вж. точки 4.4 и 5.2). Поради ограничения терапевтичен опит с дапаглифлозин при пациенти на 75 и повече години, започването на терапия при тази популация не е препоръчително.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Xigduo при деца и юноши на възраст от 0 до < 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Xigduo трябва да се приема през устата два пъти дневно с храна, за да се намалят стомашно-чревните нежелани реакции, свързани с метформин.

4.3 Противопоказания

Xigduo е противопоказан при пациенти със:

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка б.1;
- диабетна кетоацидоза, диабетна прекома;
- умерено и тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min; eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2);
- остри състояния с потенциал за изменение на бъбречната функция, като напр.:
 - дехидратация,
 - тежка инфекция,
 - шок;
- остро или хронично заболяване, което може да предизвика тъканна хипоксия, като напр.:
 - сърдечна или дихателна недостатъчност,
 - пресен миокарден инфаркт,
 - шок;
- чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2);
- остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм (вж. точка 4.5);

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Xigduo не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза.

Лактацидоза

Лактацидозата е много рядко, но сериозно (с висока смъртност, ако не се лекува незабавно) метаболитно усложнение, което може да възникне поради кумулиране на метформин, компонент на този лекарствен продукт. Съобщените случаи на лактацидоза при пациенти, лекувани с метформин, са възникнали главно при диабетни пациенти със значителна бъбречна недостатъчност. Честотата на лактацидоза може и трябва да се намали, като се преценяват и други свързани рискови фактори, като напр. лошо контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване, прекомерна консумация на алкохол, чернодробна недостатъчност и всички състояния, свързани с хипоксия.

Диагноза

Рискът от лактацидоза трябва да се има предвид при появата на неспецифични признаци, като мускулни крампи с храносмилателни нарушения, коремна болка и тежка астения.

Лактацидозата се характеризира с ацидозна диспнея, коремна болка и хипотермия, последвани от кома. Диагностичните лабораторни резултати са понижено рН на кръвта, нива на плазмения лактат над 5 mmol/l и увеличени анионен дефицит и съотношение лактат/пируват. При съмнение за метаболитна ацидоза, лечението с лекарствения продукт трябва да се преустанови и пациентът да се хоспитализира незабавно (вж. точка 4.9).

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане

Ефикасността на дапаглифлозин, компонент на този лекарствен продукт, зависи от бъбречната функция - при пациенти с умерено бъбречно увреждане ефикасността е намалена, а при пациенти с тежко бъбречно увреждане - най-вероятно липсва (вж. точка 4.2). Освен това, метформинът се екскретира чрез бъбреците и умерената до тежка бъбречна недостатъчност увеличава риска от лактацидоза (вж. точка 4.4). Поради това, този лекарствен продукт не трябва да се използва при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (пациенти с CrCl < 60 ml/min или изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²; вж. точка 4.3).

Препоръчва се мониториране на бъбречната функция, както следва:

- Преди започване на лечението и поне веднъж годишно след това (вж. точки 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2).
- Преди започване на съвместно приложение с други лекарствени продукти, които могат да намалят бъбречната функция, и периодично след това.
- При бъбречна функция, клоняща към умерено бъбречно увреждане – поне 2 до 4 пъти годишно. Ако бъбречната функция падне под CrCl < 60 ml/min или eGFR < 60 ml/min/1,73 m², лечението със Xigduo трябва да бъде преустановено.

Понижението на бъбречната функция при по-възрастни пациенти е честосрещано и асимптоматично. Трябва да се обърне специално внимание когато бъбречна функция може да се увреди, например в началото на антихипертензивна или диуретична терапия, или когато се започва лечение с нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС).

Употреба при пациенти с риск от обемно изчерпване, хипотония и/или електролитен дисбаланс

Поради механизма си на действие, дапаглифлозин повишава диурезата, свързана с умерено понижаване на кръвното налягане (вж. точка 5.1), което може да бъде по-изразено при пациенти с високи концентрации на глюкоза в кръвта.

Този лекарствен продукт не се препоръчва за употреба при пациенти, приемащи бримкови диуретици (вж. точка 4.5), както и при пациенти с обемно изчерпване, например поради остро заболяване (като стомашно-чревно заболяване).

Трябва да се внимава с пациенти, за които пониженото артериално налягане, причинено от дапаглифлозин, може да е рисково, като пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване, пациенти на антихипертензивна терапия с анамнеза за хипотония или по-възрастни пациенти.

При пациенти, които приемат този лекарствен продукт и имат интеркурентни заболявания, които могат да доведат до обемно изчерпване, се препоръчва внимателно мониториране на вътресъдовия обем (напр. физикално изследване, измерване на артериалното налягане, лабораторни изследвания, включително на хематокрита) и електролитите. Препоръчва се временно прекъсване на лечението с този лекарствен продукт при пациенти, които развиват обемно изчерпване, докато изчерпването се коригира (вж. точка 4.8).

Диабетна кетоацидоза

Редки случаи на диабетна кетоацидоза (ДКА), включително животозастрашаващи случаи, са докладвани в клинични изпитвания и в пост-маркетинговия период, при пациенти лекувани с инхибитори на SGLT2, включително дапаглифлозин. В редица случаи състоянието е било с атипична изява, само с умерено повишени стойности на глюкозата в кръвта, под 14 mmol/l (250 mg/dl). Не е известно дали е по-вероятно ДКА да се развие при по-високи дози дапаглифлозин.

Рискът от диабетна кетоацидоза трябва да се има предвид в случай на поява на неспецифични симптоми като гадене, повръщане, анорексия, коремна болка, прекомерна жажда, затруднено дишане, обърканост, необичайна умора или сънливост. При появата на тези симптоми пациентите трябва да се изследват за кетоацидоза незабавно, независимо от нивото на кръвната глюкоза.

При пациенти, при които ДКА е подозирана или е диагностицирана, лечението с дапаглифлозин трябва да се преустанови незабавно.

Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични процедури или поради остри сериозни заболявания. В двата случая, лечението с дапаглифлозин може да се възобнови след като състоянието на пациента се стабилизира.

Преди започване на лечение с дапаглифлозин трябва да се вземат под внимание тези факти от анамнезата на пациента, които могат да доведат до предиспозиция за кетоацидоза.

Пациентите, при които има по-висок риск за развитие на ДКА включват пациенти с нисък функционален резерв на бета-клетките (напр. пациенти с диабет тип 2 с нисък C-пептид или латентен автоимунен диабет при възрастни (Latent autoimmune diabetes in adults, LADA) или пациенти с анамнеза за панкреатит), пациенти със състояния, водещи до ограничен прием на храна или тежка дехидратация, пациенти с намалена доза на инсулина и пациенти с повишена нужда от инсулин, поради остро протичаща болест, операция или злоупотреба с алкохол. При тези пациенти инхибиторите на SGLT2 трябва да се прилагат с повишено внимание.

Не се препоръчва започване отново на лечение с инхибитор на SGLT2 при пациенти с анамнеза за ДКА по време на лечение с инхибитор на SGLT2, освен ако не се идентифицира и отстрани друг недвусмислен отключващ фактор.

Безопасността и ефикасността на дапаглифлозин при пациенти с диабет тип 1 не са установени и дапаглифлозин не трябва да се използва за лечение на пациенти с диабет тип 1. Ограничени данни от клинични изпитвания предполагат, че ДКА се появява често, когато пациенти с диабет тип 1 се лекуват с инхибитори на SGLT2.

Инфекции на пикочните пътища

В сборен анализ до 24 седмици, съобщенията за инфекции на пикочните пътища са по-чести при лекуваните с дапаглифлозин пациенти, отколкото при получаващите плацебо (вж. точка 4.8). Пиелонефритът е нечест и честотата му е сходна с тази при контролните пациенти. Екскрецията на глюкоза в урината може да е свързана с повишен риск от инфекции на пикочните пътища; ето защо трябва да се обмисли временно спиране на лечението, когато се лекува пиелонефрит или уросепсис.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат нарушена бъбречна функция и/или да са на лечение с антихипертензивни лекарствени продукти, които могат да причинят промени в бъбречната функция, като инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-I) и ангиотензин II - тип I рецепторни блокери (АРБ). За пациентите в старческа възраст важат същите препоръки по отношение на бъбречната функция, както и за останалите пациенти (вж. точки 4.2, 4.4, 4.8 и 5.1).

При лицата на възраст ≥ 65 години, по-голям процент от лекуваните с дапаглифлозин, отколкото пациентите на плацебо, получават нежелани реакции, свързани с бъбречно увреждане или недостатъчност. Най-често съобщаваната нежелана реакция, свързана с бъбречната функция, е повишаване на серумния креатинин, като в повечето случаи е преходно и обратимо (вж. точка 4.8).

При пациентите в старческа възраст може да има по-голям риск от обемно изчерпване, както и по-голяма вероятност да са на лечение с диуретици. При пациенти на възраст ≥ 65 години, по-голям процент от лекуваните с дапаглифлозин са имали нежелани реакции, свързани с обемно изчерпване (вж. точка 4.8).

Терапевтичният опит при пациенти на възраст на и над 75 години е ограничен. Започването на терапия при тази популация не е препоръчително (вж. точки 4.2 и 5.2).

Сърдечна недостатъчност

Опитът при пациенти с I-II ФК по NYHA е ограничен, а при пациенти с III-IV ФК по NYHA липсва опит от клинични изпитвания на дапаглифлозин.

Употреба при пациенти, лекувани с пиоглитазон

Макар причинно-следствена връзка между употребата на дапаглифлозин и развитието на рак на пикочния мехур да е малко вероятна (вж. точки 4.8 и 5.3), като предпазна мярка, не се препоръчва употребата на този лекарствен продукт при пациенти, които се лекуват едновременно с пиоглитазон. Наличните епидемиологични данни за пиоглитазон показват леко повишен риск от развитие на рак на пикочния мехур при пациенти с диабет, лекувани с пиоглитазон.

Повишен хематокрит

При лечение с дапаглифлозин се наблюдава повишаване на хематокрита (вж. точка 4.8), поради което се препоръчва повишено внимание при пациенти с вече повишен хематокрит.

Комбинации, които не са проучвани

Употребата на дапаглифлозин в комбинация с аналози на глюкагоноподобния пептид 1 (GLP-1) не е проучвана.

Лабораторни изследвания на урина

Поради механизма на действие на този лекарствен продукт, урината на приемащите го пациенти ще е положителна за глюкоза.

Приложение на йодирано контрастно средство

Вътресъдовото приложение на йод-съдържащи рентгеноконтрастни средства при образни изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност. Това може да предизвика натрупване на метформин, което може да повиши риска от лактацидоза. Поради това, този лекарствен продукт трябва да бъде преустановен преди или по време на изследването и да не се подновява до 48 часа след това, и то само след като отново се оцени бъбречната функция и се установи, че тя е нормална (вж. точка 4.5).

Операция

Тъй като този лекарствен продукт съдържа метформин, лечението трябва да се преустанови 48 часа преди планова операция с обща, спинална или епидурална анестезия. Лечението може да бъде възобновено не по-рано от 48 часа след операция или след възобновяване на храненето през устата, и то само ако се установи, че бъбречната функция е нормална.

Промяна в клиничния статус на пациенти с преди това контролиран диабет тип 2

Тъй като този лекарствен продукт съдържа метформин, ако пациент с диабет тип 2, който преди това е бил добре контролиран с него, покаже лабораторни отклонения или развие клинично заболяване (особено неясно и трудноопределимо), той трябва незабавно да се оцени за наличие на кетоацидоза или лактацидоза. Оценката трябва да включва серумни електролити и кетони, кръвна глюкоза и, ако е показано, рН на кръвта, нива на лактат, пируват и метформин. Ако възникне някаква форма на ацидоза, лечението трябва незабавно да бъде преустановено и да се инициират други подходящи коригиращи мерки.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на многократни дози дапаглифлозин и метформин не променя значително фармакокинетиката на дапаглифлозин или на метформин при здрави лица.

Не са провеждани проучвания за взаимодействия със Xigduo. Следните данни отразяват наличната информация за отделните активни вещества.

Дапаглифлозин

Фармакодинамични взаимодействия

Диуретици

Този лекарствен продукт може да увеличи диуретичния ефект на тиазидите и на бримковите диуретици, и може да повиши риска от дехидратация и хипотония (вж. точка 4.4).

Инсулин и инсулинови секретагози

Инсулинът и инсулиновите секретагози, каквито са сулфонилурейните производни, предизвикват хипогликемия. Ето защо, може да е необходима по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, за да се намали риска от хипогликемия, когато се използват в комбинация с дапаглифлозин (вж. точки 4.2 и 4.8).

Фармакокинетични взаимодействия

Дапаглифлозин се метаболизира главно чрез глюкурониране, медирано от UDP-глюкуронозилтрансфераза 1A9 (UGT1A9).

В *in vitro* проучвания дапаглифлозин нито инхибира цитохром P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, нито индуцира CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. Ето защо, не се очаква този лекарствен продукт да промени метаболитния клирънс на едновременно прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират от тези ензими.

Ефект на други лекарствени продукти върху дапаглифлозин

Проведените при здрави доброволци проучвания за взаимодействия, главно при дизайн с еднократен прием, показват, че фармакокинетиката на дапаглифлозин не се повлиява от пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, воглибоза, хидрохлоротиазид, буметанид, валсартан или симвастатин.

След едновременно приложение на дапаглифлозин с рифампицин (индуктор на различни активни транспортери и лекарствометаболизиращи ензими), се наблюдава понижаване с 22% на системната експозиция (AUC) на дапаглифлозин, но без клинично значим ефект върху 24-часовата екскреция на глюкоза с урината. Не се препоръчва корекция на дозата. Не се очаква клинично значим ефект при приложение с други индуктори (напр. карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал).

След едновременно приложение на дапаглифлозин с мефенаминова киселина (инхибитор на UGT1A9) се наблюдава повишаване с 55% на системната експозиция на дапаглифлозин, без обаче това да има клинично значим ефект върху 24-часовата екскреция на глюкоза с урината. Не се препоръчва корекция на дозата.

Ефект на дапаглифлозин върху други лекарствени продукти

В проведените проучвания за взаимодействия при здрави доброволци, главно при дизайн с еднократен прием, дапаглифлозин не повлиява фармакокинетиката на пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, хидрохлоротиазид, буметанид, валсартан, дигоксин (субстрат на P-gp) или варфарин (S-варфарин, субстрат на CYP2C9), или на антикоагулантните ефекти на варфарин, измерени чрез INR. Комбинация от 20 mg еднократна доза дапаглифлозин и симвастатин (субстрат на CYP3A4) води до повишаване с 19% на AUC на симвастатин и повишаване с 31% на AUC на симвастатиновата киселина. Повишените експозиции на симвастатин и симвастатинова киселина не се смятат за клинично значими.

Други взаимодействия

Ефектите на тютюнопушене, диета, прием на растителни продукти и алкохол върху фармакокинетиката на дапаглифлозин не са проучвани.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Метформин

Комбинации, които не се препоръчват

Съществува повишен риск от лактацидоза при остра алкохолна интоксикация (особено в случай на гладуване, недохранване или чернодробно увреждане), поради активното вещество метформин на този лекарствен продукт (вж. точка 4.4). Консумацията на алкохол и приема на лекарствени продукти, съдържащи алкохол, трябва да се избягва.

Катионните вещества, които се елиминират чрез бъбречна тубулна секреция (напр. циметидин) могат да взаимодействат с метформин като се конкурират за общи транспортни системи в бъбречните тубули. Проучване, проведено със седем нормални здрави доброволци, показва, че циметидин, приложен в доза 400 mg два пъти дневно, увеличава системната експозиция (AUC) на метформин с 50% и C_{max} с 81%. Поради това, трябва да се имат предвид внимателно проследяване на гликемичния контрол, коригиране на дозата в рамките на препоръчителната дозировка и промени в лечението на диабета, когато се прилагат едновременно катионни лекарствени продукти, които се елиминират чрез бъбречна тубулна секреция.

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни средства при рентгенологичните изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, водеща до кумулиране на метформин и риск от лактацидоза. Поради това, приложението на този лекарствен продукт трябва да се преустанови преди или по време на изследването и да не се подновява до 48 часа след това, и то само след като отново се оцени бъбречната функция и се установи, че тя е нормална (вж. точка 4.4).

Комбинация, изискваща предпазни мерки при употреба

Глюкокортикоидите (прилагани системно и локално), бета-2 агонистите и диуретиците притежават вътрешноприсъща хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде информиран и кръвната глюкоза да се проследява по-често, особено в началото на лечението с такива лекарствени продукти. Ако е необходимо, дозата на глюкозопонижаващия лекарствен продукт трябва да се коригира с другия лекарствен продукт по време на терапия и при преустановяването му.

Диуретиците, особено бримковите диуретици, могат да повишат риска от лактацидоза, поради потенциала им да намаляват бъбречната функция.

Инсулин и инсулинови секретагози

Инсулинът и инсулиновите секретагози, каквито са сулфонилурейните производни, предизвикват хипогликемия. Ето защо, може да е необходима по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, за да се намали риска от хипогликемия, когато се използват в комбинация с метформин (вж. точки 4.2 и 4.8).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни за употребата на Xigduo или дапаглифлозин при бременни жени. Проучванията при плъхове, третирани с дапаглифлозин, показват токсични ефекти върху развиващия се бъбрек през периода, съответстващ на втория и третия триместър от бременността при хора (вж. точка 5.3). Поради това, употребата на този лекарствен продукт не се препоръчва през втория и третия триместър на бременността. Ограничени данни за употребата на метформин при бременни жени не показват, че употребата на метформин е свързана с повишен риск от вродени малформации. Проучванията при животни с метформин не показват вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното или феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Когато пациентката планира бременност и по време на бременност, се препоръчва диабетът да не се лекува с този лекарствен продукт, а да се използва инсулин за поддържане нивата на глюкозата в кръвта, възможно най-близко до норматалните, за да се намали рискът от малформации на фетуса, свързан с абнормни нива на глюкоза в кръвта.

Кърмене

Не е известно дали този лекарствен продукт или дапаглифлозин (и/или неговите метаболити) се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на дапаглифлозин/метаболитите в млякото, както и фармакологично-медираните ефекти върху малките (вж. точка 5.3). Метформин се екскретира в кърмата на човека в малки количества. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Този лекарствен продукт не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Ефектът на този лекарствен продукт или дапаглифлозин върху фертилитета не е проучван при хора. При мъжки и женски плъхове, дапаглифлозин не показва ефекти върху фертилитета при нито една от тестваните дози. Относно метформин, изпитванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дапаглифлозин или метформин не повлияват, или повлияват пренебрежимо, способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени за риск от развитие на хипогликемия, когато този лекарствен продукт се използва в комбинация с други глюкозопонижаващи лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват хипогликемия.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Доказано е, че Xigduo е биоеквивалентен на едновременно прилагани дапаглифлозин и метформин (вж. точка 5.2). Не са провеждани терапевтични клинични изпитвания със Xigduo таблетки.

Дапаглифлозин плюс метформин

Резюме на профила на безопасност

При анализа на 5 плацебо-контролирани клинични изпитвания с добавяне на дапаглифлозин към метформин, резултатите от безопасността са подобни на тези от предварително уточнения сборен анализ на 12 плацебо-контролирани изпитвания с дапаглифлозин (вижте „Дапаглифлозин, Резюме на профила на безопасност” по-долу). Не са идентифицирани допълнителни нежелани реакции в групата с дапаглифлозин плюс метформин, в сравнение със съобщените при отделните компоненти. В отделен сборен анализ с добавяне на дапаглифлозин към метформин, 623 участници са лекувани с 10 mg дапаглифлозин като допълнение към метформин, а 523 са третирани с плацебо плюс метформин.

Дапаглифлозин

Резюме на профила на безопасност

В предварително уточнен сборен анализ на 13 плацебо-контролирани проучвания, 2 360 пациенти са лекувани с 10 mg дапаглифлозин и 2 295 пациенти са третирани с плацебо.

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е хипогликемия, която зависи от типа основно лечение, използвано във всяко проучване. Честотата на леки епизоди на хипогликемия е сходна в различните терапевтични групи, включително плацебо, с изключение на проучванията за терапии с добавяне на дапаглифлозин към сулфонилурейно производно (СУП) и с добавяне на инсулин. При комбинираните терапии със СУП и добавяне на инсулин има по-висока честота на развитие на хипогликемия (вж. „Хипогликемия” по-долу).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са идентифицирани в плацебо-контролираните клинични изпитвания с дапаглифлозин плюс метформин, в клиничните изпитвания с дапаглифлозин и с метформин и при постмаркетинговия опит. Нито една не е дозозависима. Изброените по-долу нежелани реакции са класифицирани по честота и системо-органен клас (СОК). Категориите по честота са дефинирани съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Нежелани реакции в клиничните изпитвания с дапаглифлозин и метформин с незабавно освобождаване и постмаркетингови данни^а

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
<i>Инфекции и инфестации</i>		Вулвовагинит, баланит и свързани с тях генитални инфекции ^{*б, в} Инфекции на пикочните пътища ^{*б, г}	Микотична инфекция ^{**}		
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Хипогликемия (при едновременна употреба със СУП или инсулин) ^б		Обемно изчерпване ^{**} , б, д Жажда ^{**}	Диабетна кетоацидоза ^к	Лактацидоза Недостиг на витамин В12 ^{з, §}
<i>Нарушения на нервната система</i>		Нарушен вкус [§] Замайване			
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Стомашно-чревни симптоми ^{и, §}		Констипация ^{**} Сухота в устата ^{**}		
<i>Чернодробни нарушения</i>					Нарушения на чернодробната функция [§] Хепатит [§]
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>					Уртикария [§] Еритем [§] Пруритус [§]
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>		Болка в гърба [*]			
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>		Дизурия [*] Полиурия ^{*е}	Никтурия ^{**} Бъбречно увреждане ^{**} , б		

<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>			Вулво-вагинален сърбеж** Генитален сърбеж**		
<i>Изследвания</i>		Повишен хематокрит*, ж Намален бъбречен клирънс на креатинина ^б Дислипидемия*, е	Повишаване на креатинина в кръвта**, б Повишаване на уреята в кръвта** Намаляване на теглото**		

^аВ таблицата са показани нежеланите реакции, идентифицирани от данни до 24 седмици (краткосрочни), независимо от прилагането на животоспасяващи лекарства при гликемия, с изключение на тези, отбелязани с §, за които нежеланата реакция и категориите за честота се основават на информацията от КХП на метформин в Европейския съюз.

^бЗа допълнителна информация, вижте съответната подточка по-долу.

^в„Вулвовагинит, баланит и свързани с тях генитални инфекции” включват например предварително дефинираните предпочитани термини: вулво-вагинална гъбична инфекция, вагинална инфекция, баланит, генитална гъбична инфекция, вулво-вагинална кандидоза, вулвовагинит, кандидозен баланит, генитална кандидоза, генитална инфекция, генитална инфекция при мъже, инфекция на penisа, вулвит, бактериален вагинит, абсцес на вулвата.

^гИнфекция на пикочните пътища включва следните предпочитани термини, изброени по реда на честотата на съобщаване: инфекция на пикочните пътища, цистит, инфекция на пикочните пътища, причинена от Escherichia, инфекция на пикочо-половите пътища, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекция на бъбреците и простатит.

^д„Обемно изчерпване” включва например предварително дефинираните предпочитани термини: дехидратация, хиповолемия, хипотония.

^е„Полиурия” включва предпочитаните термини: полакиурия, полиурия, повишено уриниране.

^жСредната промяна на хематокрита от изходната стойност е 2,30% за 10 mg дапаглифлозин спрямо -0,33% за плацебо. Стойности на хематокрита >55% се съобщават при 1,3% от лицата, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, в сравнение с 0,4% при лицата с плацебо.

^зДългосрочното лечение с метформин е свързано с намаляване на абсорбцията на витамин В12, което много рядко може да доведе до клинично значим дефицит на витамин В12 (напр. мегалобластна анемия).

^иСтомашно-чревни симптоми, като гадене, повръщане, диария, коремна болка и загуба на апетит, възникват най-често в началото на терапията, и в повечето случаи отзвучават спонтанно.

ⁱⁱСредната промяна в проценти, от изходната стойност за 10 mg дапаглифлозин в сравнение с плацебо е съответно: общ холестерол 2,5% спрямо -0,0%; HDL-холестерол 6,0% спрямо 2,7%; LDL-холестерол 2,9% спрямо -1,0%; триглицериди -2,7% спрямо -0,7%.

^кВж. точка 4.4.

*Съобщени при $\geq 2\%$ и с $\geq 1\%$ повече и най-малко 3 души повече от лицата, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, в сравнение с плацебо.

**Съобщени от изследователя като възможно свързани, вероятно свързани или свързани с лечението и съобщени при $\geq 0,2\%$ от лицата и с $\geq 0,1\%$ повече, и при поне 3 лица повече, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, в сравнение с плацебо.

Описание на избрани нежелани реакции

Дапаглифлозин плюс метформин

Хипогликемия

При проучвания с дапаглифлозин в комбинация с метформин, се съобщават леки епизоди на хипогликемия със сходна честота в групата, лекувана с 10 mg дапаглифлозин плюс метформин (6,9%), и в групата с плацебо плюс метформин (5,5%). Не се съобщават тежки събития на хипогликемия.

В проучване с допълваща терапия към метформин и сулфонилурейно производно, до 24 седмици, се съобщава за леки епизоди на хипогликемия при 12,8% от пациентите, които

получават 10 mg дапаглифлозин плюс метформин и сулфонилурейно производно, и при 3,7% от пациентите, които получават плацебо плюс метформин и сулфонилурейно производно. Не се съобщават тежки събития на хипогликемия.

Дапаглифлозин

Хипогликемия

Честотата на развитие на хипогликемия зависи от вида на основното лечение, използвано във всяко проучване.

В проучвания на дапаглифлозин като допълнение към метформин или към ситаглиптин (със или без метформин), честотата на леки епизоди на хипогликемия е сходна (<5%) в различните терапевтични групи, включително и плацебо, до 102 седмици на лечение. Във всички проучвания тежките събития на хипогликемия са нечести и със сравними честоти в групите на дапаглифлозин или плацебо. В проучване с добавяне на терапия с инсулин, е наблюдавана по-висока честота на развитие на хипогликемия (вж. точка 4.5).

В проучване с добавяне на дапаглифлозин към лечение с инсулин до 104 седмици, се съобщават епизоди на значителна хипогликемия при 0,5% и 1,0% от лицата, лекувани с 10 mg дапаглифлозин плюс инсулин, съответно на седмици 24 и 104, и при 0,5% от лицата, в групите, лекувани с плацебо плюс инсулин, на седмици 24 и 104. На седмици 24 и 104 се съобщават епизоди на незначителна хипогликемия съответно при 40,3% и 53,1% от лицата, получаващи 10 mg дапаглифлозин плюс инсулин, и при 34,0% и 41,6% от лицата, получаващи плацебо плюс инсулин.

Обемно изчерпване

Реакции, свързани с обемно изчерпване (включващи съобщения за дехидратация, хиповолемия или хипотония), се съобщават съответно при 1,1% и 0,7% от пациентите, получаващи 10 mg дапаглифлозин и плацебо. Сериозни реакции настъпват при < 0,2% от пациентите, като са равномерно разпределени между 10 mg дапаглифлозин и плацебо (вж. точка 4.4).

Вулвовагинит, баланит и свързани с тях генитални инфекции

Вулвовагинит, баланит и свързани с тях инфекции се съобщават при 5,5% и 0,6% от пациентите, получаващи съответно 10 mg дапаглифлозин и плацебо. Повечето инфекции са леки до умерени и пациентите се повлияват от първоначалния курс стандартно лечение, като рядко се стига до спиране на лечението с дапаглифлозин. Тези инфекции са по-чести при жените (съответно 8,4% и 1,2% за дапаглифлозин и плацебо), а при пациентите с анамнеза за такива, съществува по-голяма вероятност за развитие на рецидив на инфекцията.

Инфекции на пикочните пътища

Инфекциите на пикочните пътища са съобщавани по-често за дапаглифлозин, отколкото за плацебо (съответно 4,7% спрямо 3,5%; вж. точка 4.4). Повечето инфекции са леки до умерени и пациентите се повлияват от първоначалния курс на стандартно лечение, като рядко това води до спиране на лечението с дапаглифлозин. Тези инфекции са по-чести при жените, а при пациентите с анамнеза за такива, съществува по-голяма вероятност за развитие на рецидив на инфекцията.

Повишен креатинин

Нежеланите лекарствени реакции, свързани с повишения креатинин са групирани (напр. намален бъбречен клирънс на креатинина, бъбречно увреждане, повишен креатинин в кръвта и намалена скорост на гломерулна филтрация). Тази група реакции е съобщена при 3,2% и 1,8% от пациентите, получаващи съответно 10 mg дапаглифлозин и плацебо. При пациентите с нормална бъбречна функция или бъбречно увреждане в лека степен (изходни стойности на $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$), тази група реакции се съобщава при 1,3% и 0,8% от пациентите, получаващи съответно 10 mg дапаглифлозин и плацебо. Тези реакции са по-чести при пациентите с изходни стойности на $eGFR \geq 30$ и $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (18,5% 10 mg дапаглифлозин спрямо 9,3% плацебо).

Допълнителната оценка при пациенти с нежелани събития, свързани с бъбреците показва, че повечето са имали промени в серумния креатинин от $\leq 0,5$ mg/dL спрямо изходните стойности. Повишението на креатинина обикновено е преходно при продължително лечение или обратимо - след преустановяване на лечението.

Паратиреоиден хормон (ПТХ)

Наблюдавани са случаи на леко повишаване на нивата на ПТХ в серума, като повишаването е по-голямо при пациенти с по-висока изходна концентрация на ПТХ. Измерванията на минералната костна плътност при пациенти с нормална или лека степен на увреждане на бъбречната функция, не са индикация за загуба на костна маса за период на лечение от две години.

Злокачествени образувания

По време на клиничните изпитвания, общият процент пациенти със злокачествени или неуточнени тумори е сходен при лекуваните с дапаглифлозин (1,50%) и с плацебо/сравнителен продукт (1,50%) пациенти, а от проучванията при животни няма данни за канцерогенен или мутагенен потенциал (вж. точка 5.3). По отношение на случаите на тумори на различните органни системи, за някои тумори (пикочен мехур, простата, гърда) относителният риск, свързан с дапаглифлозин, е над 1, а за други (напр. кръв и лимфна система, яйчник, пикочни пътища) е под 1, като това не води до повишаване на цялостния риск от развитие на тумор, свързан с приема на дапаглифлозин. При нито една от органните системи повишаването или намаляването на риска не е статистически значимо. Като се има предвид липсата на туморни находки в неклиничните изпитвания, както и краткия латентен период между първата експозиция на лекарството и диагностицирането на тумор, се смята, че причинно-следствена връзка е малко вероятна. Тъй като към численото несъответствие при тумори на гърдата, пикочния мехур и простатата трябва да се подхожда с повишено внимание, този въпрос ще бъде допълнително изследван в пост-маркетингови проучвания.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

При пациенти на възраст ≥ 65 години, нежелани реакции, свързани с бъбречно увреждане или недостатъчност, са съобщени при 7,7% от лекуваните с дапаглифлозин и при 3,8% от лицата получили плацебо (вж. точка 4.4). Най-често съобщаваната нежелана реакция, свързана с бъбречната функция, е повишен серумен креатинин. Повечето от тези нежелани реакции са преходни и обратими. При лица на възраст ≥ 65 години, нежелани реакции на обемно изчерпване, съобщавани най-често като хипотония, се съобщават съответно при 1,7% и 0,8% от пациентите на дапаглифлозин и на плацебо (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Отстраняването на дапаглифлозин посредством хемодиализа не е проучвано. Най-ефективният метод за отстраняване на метформина и лактата е хемодиализата.

Дапаглифлозин

Дапаглифлозин не показва токсичност при здрави лица при перорални единични дози до 500 mg (50 пъти по-високи от максималната препоръчителна дневна доза при хора). Тези доброволци имат откриваема глюкоза в урината за периода от време, съответстващ на приетата доза (поне 5 дни за дозата от 500 mg), като няма съобщения за дехидратация, хипотония или електролитен дисбаланс, както и клинично значими ефекти върху QTc-интервала. Честотата на

развитие на хипогликемия е сходна с тази при прием на плацебо. В клинични проучвания, в които еднократни дневни дози до 100 mg (10 пъти по-високи от максималната препоръчителна дневна доза при хора) са прилагани в продължение на 2 седмици при здрави лица и при лица със захарен диабет тип 2, честотата на развитие на хипогликемия е малко по-висока, отколкото при прием на плацебо, и не е дозозависима. Честотите на нежелани събития, включително дехидратация или хипотония, са сходни с тези при плацебо и липсват клинично значими дозозависими промени в лабораторните параметри, включително серумните електролити и биомаркерите на бъбречна функция.

В случай на предозиране, трябва да се започне поддържащо лечение в зависимост от клиничното състояние на пациента.

Метформин

Силно предозиране или съпътстващи рискове при приложение на метформин могат да доведат до лактацидоза. Лактацидозата е спешно медицинско състояние и трябва да се лекува в болница.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, използвани при диабет, комбинации на перорални лекарства за понижаване на глюкозата в кръвта, АТС код: A10BD15

Механизъм на действие

Xigduo комбинира два антихипергликемични лекарствени продукта с различни и допълващи се механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: дапаглифлозин, инхибитор на натриево-глюкозния ко-транспортен 2 (Sodium-glucose Co-transporter 2 - SGLT2), и метформинов хидрохлорид от класа на бигванидите.

Дапаглифлозин

Дапаглифлозин е много мощен (K_i : 0,55 nM) селективен и обратим инхибитор на натриево-глюкозния ко-транспортен 2 (SGLT2).

SGLT2 се експресира селективно в бъбрека, без експресия в над 70 други тъкани, включително черен дроб, скелетни мускули, мастна тъкан, гърда, пикочен мехур и мозък. SGLT2 е основният транспортер, отговорен за реабсорбцията на глюкоза от гломерулния филтрат обратно в циркулацията. Въпреки наличието на хипергликемия при диабет тип 2, реабсорбцията на филтрираната глюкоза продължава. Дапаглифлозин подобрява нивата на глюкозата в плазмата както на гладно, така и постпрандиално, чрез намаляване на бъбречната реабсорбция на глюкоза, което води до екскреция на глюкоза с урината. Тази екскреция на глюкоза (глюкозуретичен ефект) се наблюдава след първата доза, продължава през 24-часовия дозов интервал и се запазва през цялото лечение. Количеството глюкоза, което се отделя чрез бъбреците чрез този механизъм, зависи от концентрацията на глюкоза в кръвта и от скоростта на гломерулна филтрация (GFR). Дапаглифлозин не уврежда нормалната ендогенна продукция на глюкоза в отговор на хипогликемия. Дапаглифлозин действа независимо от инсулиновата секреция и действието на инсулина. В клиничните проучвания с дапаглифлозин се наблюдава подобрене по отношение на хомеостатичния модел за оценка на бета-клетъчната функция.

Екскрецията на глюкоза с урината (глюкозурия), индуцирана от дапаглифлозин, се асоциира с калорийна загуба и намаляване на теглото. Инхибирането на глюкозния и натриевия ко-транспорт от дапаглифлозин е свързан с лека диуреза, и транзиторна натриуреза.

Дапаглифлозин не инхибира други глюкозни транспортери, които са важни за транспорта на глюкозата в периферните тъкани и е с $> 1\ 400$ по-голям афинитет към SGLT2, отколкото към SGLT1 – основният транспортер в червата, отговорен за абсорбцията на глюкоза.

Метформин

Метформин е бигванид с антихипергликемични ефекти, понижаващ както базалната, така и постпрандиалната плазмена глюкоза. Той не стимулира инсулиновата секреция и поради това не предизвиква хипогликемия.

Метформин може да действа посредством три механизма:

- чрез намаляване на продукцията на чернодробна глюкоза, посредством инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата;
- чрез слабо повишение на чувствителността към инсулин, подобрявайки поемането и усвояването на периферната глюкоза в мускулите;
- чрез забавяне на интестиналната абсорбция на глюкозата.

Метформин стимулира интрацелуларния синтез на гликоген като действа върху гликоген синтазата. Метформин повишава транспортния капацитет на специфични видове мембранни глюкозни транспортери (GLUT-1 и GLUT-4).

Фармакодинамични ефекти

Дапаглифлозин

Наблюдава се повишаване на количеството екскретирана глюкоза в урината при здрави лица и при лица със захарен диабет тип 2, след приложение на дапаглифлозин. Приблизително 70 g глюкоза се екскретира в урината дневно (съответстваща на 280 kcal/ден) при доза 10 mg дапаглифлозин дневно, при лица със захарен диабет тип 2, в продължение на 12 седмици. Данни за продължителна глюкозна екскреция са наблюдавани при лица със захарен диабет тип 2, приемали 10 mg дапаглифлозин дневно в продължение на до 2 години.

Тази екскреция на глюкоза с урината при прием на дапаглифлозин води също така до осмотична диуреза и до увеличаване обема на урината при пациенти със захарен диабет тип 2. Повишенията обема на урината при лица със захарен диабет тип 2, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, продължават на седмица 12, и възлизат приблизително на 375 ml дневно. Повишаването обема на урината се асоциира с леко и преходно повишаване на екскрецията на натрий с урината, което не се асоциира с промени в серумната концентрация на натрий.

Екскрецията на пикочна киселина с урината също се повишава преходно (за 3-7 дни) и се съпровожда от трайно понижаване на серумната концентрация на пикочна киселина. На седмица 24 пониженията на серумната концентрация на пикочната киселина варират от -48,3 до -18,3 микромола/l (-0,87 до -0,33 mg/dl).

Фармакодинамиката на 5 mg дапаглифлозин два пъти дневно и на 10 mg дапаглифлозин веднъж дневно е сравнена при здрави лица. Инхибирането на реабсорбцията на бъбречната глюкоза в стационарно състояние и количеството на екскреция на глюкозата в урината за 24-часов период, са еднакви за двете схеми на дозиране.

Метформин

При хората, метформин оказва благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм, независимо от действието му върху гликемията. Това е доказано в терапевтични дози при контролирани средносрочни или дългосрочни клинични изпитвания: метформин понижава нивата на общия холестерол, на LDL холестерола и на триглицеридите.

В клиничните проучвания, употребата на метформин се асоциира или със стабилно телесно тегло, или с умерена загуба на тегло.

Клинична ефикасност и безопасност

Едновременното приложение на дапаглифлозин и метформин е изследвано при лица с диабет тип 2, недостатъчно контролиран с метформин самостоятелно или в комбинация с инхибитор на DPP-4 (ситаглиптин), със сулфониурейно производно или с инсулин. Лечението с дапаглифлозин плюс метформин, във всички дози, води до клинично релевантно и

статистически значимо подобрене на HbA1c и на плазмената глюкоза на гладно, в сравнение с плацебо в комбинация с метформин. Тези клинично релевантни гликемични ефекти се запазват в дългосрочни периоди до 104 седмици. Понижаването на HbA1c се наблюдава във всички подгрупи, включително по пол, възраст, раса, продължителност на заболяването и индекс на телесната маса (ИМТ) на изходно ниво. Освен това, на седмица 24 се наблюдава клинично релевантно и статистически значимо подобрене на средните промени на телесно тегло от изходното ниво при лечения с комбинацията дапаглифлозин и метформин, в сравнение с контролите. Пониженията на телесното тегло се задържат и в дългосрочни периоди до 208 седмици. Освен това е доказано, че лечението с дапаглифлозин два пъти дневно, добавено към метформин, е ефективно и безопасно при лица с диабет тип 2. Освен това, две 12-седмични плацебо-контролирани клинични проучвания са проведени при пациенти с недостатъчно контролиран диабет тип 2 и хипертония.

Гликемичен контрол

При едно 52-седмично клинично изпитване с активна контрола за доказване на не по-малка ефективност (non-inferiority) (с 52- и 104-седмични периоди на продължение) 10 mg дапаглифлозин е оценяван като допълваща терапия към метформин, в сравнение със сулфониурейно производно (глипизид) като допълваща терапия към метформин, при лица с недостатъчен гликемичен контрол (HbA1c > 6,5% и ≤ 10%). Резултатите показват подобно средно намаляване на HbA1c от изходното ниво до седмица 52, в сравнение с глипизид, по този начин показвайки не по-малка ефективност (Таблица 2). На седмица 104 средната промяна спрямо изходното ниво на HbA1c е съответно -0,32% за дапаглифлозин и -0,14% за глипизид. На седмица 208 коригираната средна промяна от изходното ниво на HbA1c е -0,10% за дапаглифлозин и 0,20% за глипизид. На седмици 52, 104 и 208, значително по-малък процент от лицата в групата на дапаглифлозин (съответно 3,5%; 4,3% и 5,0%), претърпяват най-малко едно събитие на хипогликемия, в сравнение с групата на глипизид (съответно 40,8%; 47% и 50,0%). Процентите на лицата, останали в клиничното изпитване на седмица 104, в групата на дапаглифлозин са 56,2% и 39,7%, и 50,0% и 34,6% - в групата на глипизид.

Таблица 2. Резултати на седмица 52 (LOCF^a) от клинично изпитване с активна контрола, сравняващо дапаглифлозин с глипизид като допълнение към метформин

Показател	Дапаглифлозин + метформин	Глипизид + метформин
N^o	400	401
HbA1c (%)		
Изходна стойност (средна)	7,69	7,74
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-0,52	-0,52
Разлика спрямо глипизид + метформин ^b (95% CI)	0,00 ^c (-0,11; 0,11)	
Телесно тегло (kg)		
Изходна стойност (средна)	88,44	87,60
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-3,22	1,44
Разлика спрямо глипизид + метформин ^b (95% CI)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^aLOCF: Last observation carried forward (Последно проведено екстраполирано наблюдение).

^bРандомизирани и лекувани лица с изходно ниво и най-малко 1 измерване на ефикасността след изходно ниво.

^cСредна стойност, коригирана (по метода на най-малките квадрати), спрямо изходната стойност.

^dНе по-малка ефективност (non-inferior) от глипизид+метформин.

* p-стойност <0,0001.

Дапаглифлозин, добавен или към метформин само, или към метформин в комбинация със ситаглиптин, сулфонилурейно производно или инсулин (със или без допълнителни перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти, включително метформин), води до статистически значимо средно понижаване на HbA1c на седмица 24 в сравнение с лица, получаващи плацебо ($p < 0,0001$; Таблицы 3, 4 и 5). Дапаглифлозин 5 mg два пъти дневно осигурява статистически значимо понижаване на HbA1c на седмица 16, в сравнение с лица, получаващи плацебо ($p < 0,0001$; Таблица 3).

Пониженията на HbA1c, наблюдавани на седмица 24, се поддържат при комбинираните проучвания с допълваща терапия. При клиничното изпитване с добавяне към метформин, понижанията на HbA1c се задържат през седмица 102 (съответно -0,78% и 0,02% средна промяна спрямо изходното ниво за 10 mg дапаглифлозин и плацебо). На седмица 48 за метформин плюс ситаглиптин, средната промяна спрямо изходното ниво за 10 mg дапаглифлозин и плацебо е съответно -0,44% и 0,15%. На седмица 104 за инсулин (със или без допълнителни перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти, включително метформин), понижанията на HbA1c са съответно -0,71% и -0,06% средна промяна спрямо изходното ниво за 10 mg дапаглифлозин и плацебо. На седмици 48 и 104 дозата на инсулина остава стабилна в сравнение с изходното ниво при лицата, лекувани с 10 mg дапаглифлозин, при средна доза от 76 IU/ден. В плацебо групата се наблюдава повишение от 10,5 IU/ден и 18,3 IU/ден спрямо изходното ниво (средна доза от 84 и 92 IU/ден), съответно на седмици 48 и 104. Процентът на лицата, останали в клиничното проучване на седмица 104, е 72,4% в групата с 10 mg дапаглифлозин и 54,8% в групата с плацебо.

В отделен анализ на лицата, лекувани с инсулин плюс метформин, понижанията на HbA1c, подобни на тези в общата изследвана популация, се наблюдават при лицата, лекувани с дапаглифлозин с инсулин плюс метформин. На седмица 24 промяната на HbA1c спрямо изходното ниво при лицата, лекувани с дапаглифлозин плюс инсулин с метформин, е -0,93%.

Таблица 3. Резултати на седмица 24 (LOCF^a) от плацебо-контролирани проучвания с дапаглифлозин в комбинация с допълване с метформин или метформин плюс ситаглиптин

N ^c	Добавена комбинация					
	Метформин ¹		Метформин ^{1,6}		Метформин ¹ + Ситаглиптин ²	
	Дапаглифлозин 10 mg QD	Плацебо QD	Дапаглифлозин 5 mg BID	Плацебо BID	Дапаглифлозин 10 mg QD	Плацебо QD
	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Изходна стойност (средна)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Разлика спрямо плацебо ^г (95% CI)	-0,54*		-0,35*		-0,40*	
	(-0,74; -0,34)		(-0,52; -0,18)		(-0,58; -0,23)	
Лица (%) постигнаха: HbA1c < 7%						
Средно спрямо изходното ниво	40,6**	25,9	38,2**	21,4		
			(N=90)	(N=87)		
Телесно тегло (kg)						
Изходна стойност (средна)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Промяна спрямо изходната стойност ^f	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Разлика спрямо плацебо ^г (95% CI)	-1,97*		-1,88***		-1,87*	
	(-2,63; -1,31)		(-2,52; -1,24)		(-2,61; -1,13)	

Съкращения: QD: веднъж дневно; BID: два пъти дневно.

¹Метформин ≥ 1 500 mg/ден; ²Ситаглиптин 100 mg/ден.

^aLOCF: Екстраполация въз основа на последното наблюдение (преди спасителното лекарство за спасените лица).

^bПлацебо-контролирано 16-седмично проучване.

^cВсички рандомизирани лица, които са приели най-малко една доза в двойно-сляпо клинично проучване на лекарствения продукт по време на краткосрочния двойносляп период.

^dНай-малка средна промяна (по метода на най-малките квадрати), спрямо изходната стойност.

* р-стойност <0,0001 спрямо плацебо + перорален глюкозопонижаващ лекарствен продукт.

** р-стойност <0,05 спрямо плацебо + перорален глюкозопонижаващ лекарствен продукт.

*** Процентната промяна в телесното тегло е анализирана като ключова вторична крайна точка (р <0,0001); абсолютна промяна на телесното тегло (в kg) е анализирана при номинална р-стойност (р <0,0001).

Таблица 4. Резултати на седмица 24 от плацебо-контролирано проучване с дапаглифлозин в комбинация с допълване с метформин или сулфонилурейно производно

	Добавена комбинация	
	Дапаглифлозин 10 mg	Плацебо
N^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Изходна стойност (средна)	8,08	8,24
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-0,86	-0,17
Разлика спрямо плацебо ^b (95% CI)	-0,69* (-0,89; -0,49)	
Лица (%) постигнаха:		
HbA1c < 7%		
Средно спрямо изходното ниво	31,8*	11,1
Телесно тегло (kg)		
Изходна стойност (средна)	88,57	90,07
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-2,65	-0,58
Разлика спрямо Плацебо ^b (95% CI)	-2,07* (-2,79; -1,35)	

¹Метформин (лекарствени форми с незабавно или с удължено освобождаване) ≥ 1 500 mg/ден плюс максималната поносима доза, която трябва да бъде най-малко половината максимална доза на сулфонилурейно производно за най-малко 8 седмици преди включването.

^aРандомизирани и лекувани пациенти с изходно ниво, и най-малко 1 измерване на ефикасността след изходното ниво.

^bHbA1c, анализиран чрез многократни лонгитудинални измервания (Longitudinal repeated measures analysis).

^bСредна стойност, коригирана (по метода на най малките квадрати) спрямо изходната стойност.

* p-стойност <0,0001 спрямо плацебо + перорален(ни) глюкозопонижаващ(и) лекарствен(и) продукт(и).

Таблица 5. Резултати на 24-а седмица (LOCF^a) в плацебо-контролирано проучване на дапаглифлозин в комбинация с инсулин (самостоятелно или в комбинация с перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти, включително метформин)

Показател	Дапаглифлозин 10 mg	Плацебо
	+ инсулин ± перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти ²	+ инсулин ± перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти ²
N ^b	194	193
НЬА1с (%)		
Изходна стойност (средна)	8,58	8,46
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-0,90	-0,30
Разлика спрямо плацебо ^b (95% CI)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Телесно тегло (kg)		
Изходна стойност (средна)	94,63	94,21
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-1,67	0,02
Разлика спрямо плацебо ^b (95% CI)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Средна дневна доза инсулин (IU)¹		
Изходна стойност (средна)	77,96	73,96
Промяна спрямо изходната стойност ^b	-1,16	5,08
Разлика спрямо плацебо ^b (95% CI)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Пациенти със средна редукция на дневната доза инсулин поне 10% (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: Екстраполация въз основа на последното наблюдение (преди или на датата на първото увеличаване на дозата инсулин, ако е необходимо).

^bВсички рандомизирани лица, които са приели най-малко една доза от лекарствения продукт в двойно-сляпо клинично проучване по време на краткотраен двойно-сляп период.

^cНай-малка средна промяна (по метода на най-малките квадрати), спрямо изходната стойност и присъствие на перорален глюкозопонижаващ лекарствен продукт.

* р-стойност <0,0001 спрямо плацебо + инсулин ± перорален глюкозопонижаващ лекарствен продукт.

** р-стойност <0,05 спрямо плацебо + инсулин ± перорален глюкозопонижаващ лекарствен продукт.

¹Схема на възходящо титриране на дозата на инсулина (включително инсулин с кратко и междинно действие и базален инсулин) е позволена само ако лицата отговарят на предварително определените критерии за FPG.

²Петдесет процента от лицата са на монотерапия с инсулин на изходно ниво; 50% са на 1 или 2 перорален(ни) глюкозопонижаващ(и) лекарствен(и) продукт(и) като добавяне към инсулин: в последната група, 80% са само на метформин, 12% - на терапия с метформин плюс сулфониурейна терапия, а останалите са на други перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти.

Глюкоза в плазмата на гладно

Лечението с дапаглифлозин като допълнение към монотерапия с метформин (10 mg дапаглифлозин веднъж дневно или 5 mg дапаглифлозин два пъти дневно) или към метформин плюс ситаглиптин, сулфониурейно производно или инсулин, води до статистически значими понижения на плазмената глюкоза на гладно (от -1,90 до -1,20 mmol/l [от -34,2 до -21,7 mg/dl]) спрямо плацебо (от -0,58 до 0,18 mmol/l [от -10,4 до 3,3 mg/dl]) на

седмица 16 (5 mg два пъти дневно) или на седмица 24. Този ефект се наблюдава през седмица 1 от лечението и се запазва в клиничните проучвания, продължени до седмица 104.

Постпрандиална глюкоза

Лечението с 10 mg дапаглифлозин като допълваща терапия към ситаглиптин плюс метформин води до понижения на концентрацията на глюкозата в кръвта 2 часа след хранене на седмица 24, които се запазват до седмица 48.

Телесно тегло

Лечението с 10 mg дапаглифлозин като допълнителна терапия към метформин самостоятелно или метформин плюс ситаглиптин, сулфониурейно производно или инсулин (със или без допълнителни перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти, включително метформин) води до статистически значимо понижаване на телесното тегло до 24 седмици ($p < 0,0001$, Таблицы 3, 4 и 5). В по-дългосрочните изпитвания тези ефекти се запазват. На седмица 48, разликата при дапаглифлозин като допълнение към метформин плюс ситаглиптин, в сравнение с плацебо, е $-2,07$ kg. На седмица 102 разликата при дапаглифлозин като допълнение към метформин спрямо плацебо или към инсулин спрямо плацебо е съответно $-2,14$ и $-2,88$ kg.

Като допълнителна терапия към метформин, в активно контролирано, клинично проучване за не по-малка ефикасност, дапаглифлозин води до статистически значима промяна на телесното тегло, в сравнение с глипизид, от $-4,65$ kg на седмица 52 ($p < 0,0001$, Таблица 2), което се задържа до седмици 104 и 208 (съответно $-5,06$ kg и $-4,38$ kg).

Проучване с продължителност 24 седмици, включващо 182 лица с диабет, и с използване на двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (Dual energy X ray Absorptiometry - DXA) за оценка на телесния състав, показва понижения за 10 mg дапаглифлозин плюс метформин, в сравнение с плацебо плюс метформин, съответно по-скоро по отношение на телесното тегло и на телесните мазнини, измерени с DXA, отколкото по отношение на мускулната тъкан и загубата на течности. Подпроучване с използване на ядрено-магнитен резонанс показва, че в сравнение с плацебо плюс метформин, лечението с 10 mg дапаглифлозин плюс метформин води до намаляване на числената стойност на висцералната мастна тъкан.

Артериално налягане

Според предварително уточнен сборен анализ на 13 плацебо-контролирани проучвания, лечението с 10 mg дапаглифлозин води до промяна в систолното артериално налягане от изходната стойност с $-3,7$ mmHg, а на диастолното – с $-1,8$ mmHg, докато при прием в плацебо групата, стойностите са съответно $-0,5$ mmHg за систолното артериално налягане и $-0,5$ mmHg за диастолното на седмица 24. Подобно понижение е наблюдавано до 104 седмици.

В две 12-седмични плацебо-контролирани клинични проучвания при общо 1 062 пациенти с недостатъчно контролиран диабет тип 2 и хипертония (въпреки предшестващото стабилно лечение с ACE-I или ARB в едно от проучванията и с ACE-I или ARB плюс едно допълнително антихипертензивно лечение в другото клинично проучване), са лекувани с 10 mg дапаглифлозин или плацебо. На седмица 12 в двете клинични проучвания с 10 mg дапаглифлозин плюс обичайното антидиабетно лечение, се осигурява подобрение на HbA1c и намалява плацебо-коригираното систолно артериално налягане съответно средно с 3,1 и 4,3 mmHg.

Безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система

Извършен е мета-анализ на сърдечно-съдовите инциденти в клиничната програма. В клиничната програма 34,4% от лицата са с анамнеза за сърдечно-съдово заболяване (с изключение на артериална хипертония) на изходно ниво, а 67,9% са с артериална хипертония. Сърдечно-съдовите епизоди са оценявани от независима комисия. Първичната крайна точка е времето до настъпване на първото събитие с един от следните изходи: сърдечно-съдова смърт, инсулт, инфаркт на миокарда (ИМ) или хоспитализация за нестабилна стенокардия. Първичните епизоди настъпват с честота 1,62% на пациенто-година при лица, лекувани с дапаглифлозин, и 2,06% на пациенто-година при лица, лекувани със сравнителен продукт.

Коефициентът на риск за дапаглифлозин в сравнение със сравнителния продукт е 0,79 (95% доверителен интервал [CI]: 0,58; 1,07), което показва, че в този анализ приложението на дапаглифлозин не е свързано с повишаване на сърдечно-съдов риск при пациенти със захарен диабет тип 2. Сърдечно-съдова смъртност, ИМ и инсулт се наблюдават с коефициент на риск 0,77 (95% CI: 0,54; 1,10).

Пациенти с изходна концентрация на HbA1c \geq 9%

Предварително уточнен анализ при пациенти с изходна концентрация на HbA1c \geq 9,0% показва, че лечението с 10 mg дапаглифлозин води до статистически значими понижения на концентрацията на HbA1c на седмица 24 като допълнение към лечение с метформин (средна промяна спрямо изходното ниво: съответно -1,32% и -0,53% за дапаглифлозин и плацебо).

Метформин

Проспективното рандомизирано (UKPDS) проучване установява дългосрочната полза от интензивен контрол на глюкозата в кръвта при диабет тип 2. Анализ на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспешно контролиране само с диета, показва:

- значимо понижение на абсолютния риск от всякакво усложнение, свързано с диабета, в групата с метформин (29,8 събития/1 000 пациенто-години) спрямо само диета (43,3 събития/1 000 пациенто-години), $p=0,0023$, и спрямо комбинираните групи със сулфониурейно производно и монотерапия с инсулин - (40,1 събития/1 000 пациенто-години), $p=0,0034$;
- значимо понижение на абсолютния риск от смъртност, свързана с диабета: метформин - 7,5 събития/1 000 пациенто-години, само диета - 12,7 събития/1 000 пациенто-години, $p=0,017$;
- значимо понижение на абсолютния риск от обща смъртност: метформин - 13,5 събития/1 000 пациенто-години спрямо само диета - 20,6 събития/1 000 пациенто-години, ($p=0,011$), и спрямо комбинираните групи със сулфониурейно производно и монотерапия с инсулин - 18,9 събития/1 000 пациенто-години ($p=0,021$);
- значимо понижение на абсолютния риск от миокарден инфаркт: метформин - 11 събития/1 000 пациенто-години, само диета - 18 събития/1 000 пациенто-години, ($p=0,01$).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Xigduo във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Счита се, че комбинираните таблетки Xigduo са биоеквивалентни на едновременното приложение на съответните дози дапаглифлозин и метформинов хидрохлорид, приложени едновременно като отделни таблетки.

Фармакокинетиката на 5 mg дапаглифлозин два пъти дневно и на 10 mg дапаглифлозин веднъж дневно е сравнена при здрави лица. Приложение на 5 mg дапаглифлозин два пъти дневно дава подобна обща експозиция (AUC_{ss}) за 24-часов период като 10 mg дапаглифлозин, приложен веднъж дневно. Както се очаква, 5 mg дапаглифлозин, приложен два пъти дневно, в сравнение с 10 mg дапаглифлозин веднъж дневно, води до по-ниски максимални плазмени концентрации (C_{max}) и по-високи минимални плазмени концентрации (C_{min}) на дапаглифлозин.

Взаимодействие с храна

Приложението на този лекарствен продукт при здрави доброволци след храна с високо съдържание на масти, в сравнение със състояние на гладно, води до същата степен на експозиция, както за дапаглифлозин, така и за метформин. Храната води до забавяне с 1 до 2 часа на досигането до максималните концентрации и до понижаване на максималната

плазмена концентрация с 29% за дапаглифлозин и със 17% за метформин. Тези промени не се считат клинично значими.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката при педиатричната популация не е изследвана.

Следните данни отразяват фармакокинетичните свойства на отделните активни вещества на този лекарствен продукт.

Дапаглифлозин

Абсорбция

Дапаглифлозин се абсорбира бързо и добре след перорално приложение, Максималната плазмена концентрация (C_{max}) на дапаглифлозин обикновено се достига в рамките на 2 часа след приложение на гладно. Средно геометричните стойности в стационарно състояние на C_{max} и AUC_{τ} на дапаглифлозин, след приложение веднъж дневно в доза 10 mg дапаглифлозин, са съответно 158 ng/ml и 628 ng h/ml. Абсолютната бионаличност при перорално приложение на дапаглифлозин след приложение на доза от 10 mg е 78%.

Разпределение

Приблизително 91% от дапаглифлозин е свързан с плазмените протеини. Свързването с плазмените протеини не се променя при различни болестни състояния (напр. бъбречно или чернодробно увреждане). Средният обем на разпределение на дапаглифлозин в стационарно състояние е 118 l.

Биотрансформация

Дапаглифлозин се метаболизира екстензивно, при което се образува основно дапаглифлозин-3-О-глюкуронид, който е неактивен метаболит.

Дапаглифлозин-3-О-глюкуронид или други метаболити не допринасят за глюкозопонижаващите ефекти. Образуването на дапаглифлозин-3-О-глюкуронид е посредством UGT1A9 – ензим, наличен в черния дроб и бъбрека, а CYP-медирираният метаболизъм е вторичен елиминационен път при хората.

Елиминиране

Средният терминален плазмен полуживот ($t_{1/2}$) на дапаглифлозин е 12,9 часа след еднократен прием на 10 mg дапаглифлозин от здрави лица. Средният общ системен клирънс на дапаглифлозин след интравенозно приложение е 207 ml/min. Дапаглифлозин и свързаните с него метаболити се елиминират основно чрез урината, като непромененият дапаглифлозин е под 2%. След приложение на доза от 50 mg [^{14}C]-дапаглифлозин, се открива 96% от дозата - 75% в урината и 21% във фецеса. Приблизително 15% от дозата се екскретира като непроменен лекарствен продукт във фецеса.

Линейност

Експозицията на дапаглифлозин нараства пропорционално на повишаването на дозата на дапаглифлозин в диапазона от 0,1 до 500 mg и фармакокинетиката му не се променя с времето при многократно дневно прилагане в продължение на 24 седмици.

Специални популации

Бъбречно увреждане

В стационарно състояние (20 mg дапаглифлозин, прилаган веднъж дневно в продължение на 7 дни), лицата със захарен диабет тип 2 и с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане (определено като такова, въз основа на плазмения клирънс на йохексол) са със системна експозиция на дапаглифлозин съответно с 32%, 60% и 87% по-висока от тази при пациенти със захарен диабет тип 2 и нормална бъбречна функция. В стационарно състояние, 24-часовата екскреция на глюкоза с урината показва висока зависимост от бъбречната функция и при пациенти с диабет тип 2 с нормална бъбречна функция, с леко, умерено или тежко бъбречно

увреждане, дневно с урината се екскретират съответно 85, 52, 18 и 11 g глюкоза. Влиянието на хемодиализата върху експозицията на дапаглифлозин не е известно.

Чернодробно увреждане

При лица с леко или умерено чернодробно увреждане (клас А и В по Child-Pugh), средните C_{max} и AUC на дапаглифлозин са по-високи съответно с 12% и 36%, сравнени със здрави контроли. Тези разлики не се смятат за клинично значими. При пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh), средните C_{max} и AUC на дапаглифлозин са по-високи съответно с 40% и 67%, отколкото при здрави контроли.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Липсва клинично значимо увеличаване на експозицията в зависимост само от възрастта, при пациенти на възраст до 70 години. Въпреки това, може да се очаква повишена експозиция, дължаща се на свързаното с възрастта намаляване на бъбречната функция. Липсват достатъчно данни, за да се направи заключение относно експозицията при пациенти на възраст > 70 години.

Пол

Средната AUC_{ss} на дапаглифлозин при жените се счита, че е приблизително с 22% по-висока, отколкото при мъже.

Расова принадлежност

Липсва клинично значима разлика в системната експозиция между индивиди от европейската, негроидната и монголоидната раса.

Телесно тегло

Установено е, че с увеличаване на телесното тегло, експозицията на дапаглифлозин намалява. Като последиствие от това, при пациентите с ниско телесно тегло, експозицията може да се увеличи до известна степен, а при пациентите с високо телесно тегло – до известна степен да се намали. Тези различия обаче, не се смятат за клинично значими.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката не е проучвана при педиатричната популация.

Метформин

Абсорбция

След перорален прием метформин, t_{max} се достига след 2,5 часа. Абсолютната бионаличност на таблетка метформин от 500 mg или 850 mg е приблизително 50-60% при здрави лица. След перорален прием, нерезорбираната фракция, която се открива във фекалиите, е 20-30%.

След перорално приложение, абсорбцията на метформин е насищаема и непълна. Предполага се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин е нелинейна. В обичайните дози и схеми на дозиране на метформин, стационарни плазмени концентрации се достигат след 24-48 часа, и обикновено са под 1 $\mu\text{g/ml}$. При контролирани клинични изпитвания, максималните плазмени нива на метформин (C_{max}) не надхвърлят 5 $\mu\text{g/ml}$, дори при максимални дози.

Разпределение

Свързането с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите. Пикът в кръвта е по-нисък от този в плазмата и се появява приблизително по същото време. Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен компартимент на разпределение. Средният V_d варира между 63-276 l.

Биотрансформация

Метформин се екскретира непроменен в урината. Не са идентифицирани метаболити при хора.

Елиминиране

Бъбречният клирънс на метформин е $> 400 \text{ ml/min}$, което показва, че метформин се елиминира посредством гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорално приложение, привидният терминален елиминационен полуживот е приблизително 6,5 часа.

Специални популации

Бъбречно увреждане

При пациенти с намалена бъбречна функция (въз основа на измерване на креатининовия клирънс) полуживотът на метформин в плазмата и кръвта е удължен и бъбречният клирънс е понижен пропорционално на намаляването на креатининовия клирънс, което води до повишени нива на метформин в плазмата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Едновременно приложение на дапаглифлозин и метформин

Неклиничните данни не показват особен риск за хората въз основа на конвенционалните изследвания на токсичността при многократно приложение.

Следните данни отразяват предклиничните данни за безопасност на отделните активни вещества на Xigduo.

Дапаглифлозин

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и фертилитет. Дапаглифлозин не индуцира развитието на тумори при мишки и плъхове в нито една от дозите, изследвани в двугодишни проучвания за карциногенен потенциал.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Директното приложение на дапаглифлозин при наскоро отбити плъхове и индиректната експозиция по време на късна бременност (през периодите, съответстващи на втория и третия триместър от бременността при хората, по отношение на съзряването на бъбреците), и кърменето са свързани с повишена честота на развитие и/или тежест на дилатация на бъбречното легенче и бъбречните тубули при потомството.

В проучване на ювенилна токсичност при животни след директното приложение на дапаглифлозин на млади плъхове от 21^{вн} до 90^{тн} постнатален ден, се съобщава за дилатация на бъбречното легенче и бъбречните тубули при всички нива на дозите. Експозициите на малките при най-ниската проучвана доза са ≥ 15 по-високи от максимално препоръчителната доза при хората. Тези находки са свързани с дозозависими повишения на теглото на бъбреците и макроскопско уголемяване на бъбреците, наблюдавани при всички дози. Наблюдаваните при ювенилни животни дилатации на бъбречното легенче и на бъбречните тубули не показват пълна обратимост в рамките на приблизително едномесечния възстановителен период.

В отделно проучване за пре- и пост-натално развитие, плъховете-майки получават дози от 6^{тн} гестационен ден до 21^{вн} постнатален ден, като за малките, експозицията е индиректна - *in utero* и чрез кърменето. (Проведено е сателитно проучване за оценка на експозициите на дапаглифлозин в млякото и при малките). Наблюдавана е повишена честота или тежест на дилатация на бъбречното легенче при зрялото потомство на третираните четириноги майки, макар и само при най-високата проучвана доза (съответстваща на експозиции на майката и на малките са съответно 1 415 и 137 пъти по-високи от експозицията при максималната препоръчителна доза при хора). Допълнителната токсичност на развитието е ограничена до дозозависима редукция на телесното тегло на малките, като се наблюдава само при дози $\geq 15 \text{ mg/kg/дневно}$ (съответстващи на експозиции на малките, които са ≥ 29 пъти по-високи от експозицията при максималната препоръчителна доза при хора). Токсичността за майката се проявява само при най-високите тествани дози и е ограничена до преходно намаляване на телесното тегло и консумацията на храна. Нивото, при което не се наблюдават нежелани

реакции (No Observed Adverse Effect Level - NOAEL) по отношение на токсичността за развитието – най-ниската тествана доза, съответства на системна многократна експозиция при майката, която е приблизително 19 пъти по-висока от експозицията при максималната препоръчителна доза при хора.

В допълнителни проучвания за влияние върху ембрио-феталното развитие при плъхове и зайци, дапаглифлозин е прилаган на интервали, съответстващи на основните периоди от органогенезата при всеки вид. При зайците, при нито една от проучваните дози не е наблюдавана нито токсичност за майката, нито токсичност за развитието. Най-високата изследвана доза съответства на системна многократна експозиция, която е приблизително 1 191 пъти по-висока от максималната препоръчителна доза при хора. При плъховете, дапаглифлозин не е нито ембриолетален, нито тератогенен, при експозиции до 1 441 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора.

Метформин

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Хидроксипропилцелулоза (E463)
Микрокристална целулоза (E460(i))
Магнезиев стеарат (E470b)
Натриев нишестен гликолат тип А

Филмово покритие:

Поливинилов алкохол (E1203)
Макрогол 3350 (E1520(iii))
Талк (E553b)
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.6 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PCTFE/Alu блистер.

Опаковки:

14, 28, 56 и 60 филмирани таблетки в перфорирани блистери.
60x1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери

Групова опаковка, съдържаща 196 (2 опаковки по 98) филмирани таблетки в неперфорирани блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1000 mg 14 таблетки
EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1000 mg 28 таблетки
EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 таблетки
EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 таблетки
EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 таблетка (единична доза)
EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) таблетки (групова опаковка)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

16 януари 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Германия

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ – С BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigduo 5 mg/850 mg филмирани таблетки
дапаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентно на 5 mg дапаглифлозин, и 850 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
60x1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

xigduo 5 mg/850 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ – ЧАСТ ОТ ГРУПОВАТА ОПАКОВКА – С BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigduo 5 mg/850 mg филмирани таблетки
дапаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентно на 5 mg дапаглифлозин, и 850 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 196 (2 опаковки по 98) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/900/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

xigduo 5 mg/850 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА – ЧАСТ ОТ ГРУПОВА ОПАКОВКА – БЕЗ BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigduo 5 mg/850 mg филмирани таблетки
дапаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентно на 5 mg дапаглифлозин, и 850 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

98 филмирани таблетки. Компонент на групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/900/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

xigduo 5 mg/850 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ – С BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigduo 5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
дапаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентно на 5 mg дапаглифлозин, и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
60x1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

xigduo 5 mg/1 000 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ – ЧАСТ ОТ ГРУПОВАТА ОПАКОВКА – С BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigduo 5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
дапаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентно на 5 mg дапаглифлозин, и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 196 (2 опаковки по 98) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/900/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

xigduo 5 mg/1 000 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА – ЧАСТ ОТ ГРУПОВА ОПАКОВКА – БЕЗ BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigduo 5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
дапаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентно на 5 mg дапаглифлозин, и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

98 филмирани таблетки. Компонент на групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/900/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

xigduo 5 mg/1 000 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

БЛИСТЕРИ (ПЕРФОРИРАНИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigduo 5 mg/850 mg таблетки
дапаглифлозин/метформинов HCl

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕРИ (НЕПЕРФОРИРАНИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigduo 5 mg/850 mg таблетки
дапаглифлозин/метформинов HCl

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Блистер от 10 таблетки: {Символ слънце/луна}

Блистер от 14 таблетки: пн вт ср чт пт сб нд.

{Символ слънце/луна}

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕРИ (ПЕРФОРИРАНИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigduo 5 mg/1 000 mg таблетки
дапаглифлозин/метформинов HCl

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕРИ (НЕПЕРФОРИРАНИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigduo 5 mg/1 000 mg таблетки
дапаглифлозин/метформинов HCl

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Блистер от 10 таблетки: {Символ слънце/луна}
Блистер от 14 таблетки: пн вт ср чт пт сб нд
{Символ слънце/луна}

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Xigduo 5 mg/850 mg филмирани таблетки Xigduo 5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

дапаглифлозин/метформинов хидрохлорид (dapagliflozin/metformin hydrochloride)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Xigduo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xigduo
3. Как да приемате Xigduo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xigduo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xigduo и за какво се използва

Това лекарство съдържа две различни вещества, наречени дапаглифлозин и метформин. И двете принадлежат към групата лекарства, наречени „перорални антидиабетни лекарства“.

Това лекарство се използва за тип диабет, наречен "захарен диабет тип 2" при възрастни пациенти (на възраст на и над 18 години) и обикновено се появява, когато сте по-възрастни. Ако имате диабет тип 2, Вашият панкреас не произвежда достатъчно инсулин или тялото Ви не е в състояние да използва инсулина, който произвежда правилно. Това води до по-високо ниво на захар (глюкоза) в кръвта. Дапаглифлозин действа като премахва излишната захар от тялото Ви чрез урината и намалява количеството на захарта в кръвта. Метформин действа основно като потиска производството на глюкоза в черния дроб.

- Това са лекарства, които се приемат през устата за лечение на диабет.
- Това лекарство се приема в комбинация с диета и физическа активност.
- Това лекарство се използва тогава, когато диабетът не може да се контролира с помощта на други лекарства за диабет, заедно с диета и физическа активност.
- Вашият лекар може да Ви каже да приемате това лекарство самостоятелно или да го приемате заедно с други лекарства за лечение на диабет. Това може да е друго лекарство, приемано през устата и/или инсулин, който се прилага като инжекция.
- Ако вече приемате дапаглифлозин и метформин като отделни таблетки, Вашият лекар може да поиска да преминете към това лекарство. За да избегнете предозиране, не продължавайте да вземате дапаглифлозин и метформин таблетки, ако приемате това лекарство.

Важно е да продължите да следвате съветите относно диетата и физическата активност, дадени Ви от Вашия лекар, фармацевт или медицинската сестра.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xigduo

Не приемайте Xigduo

- ако сте алергични към дапаглифлозин, метформин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);
- ако някога сте имали диабетна кома;
- ако имате състояние, наречено „диабетна кетоацидоза”, проблем, който може да имате при диабет. Признаците включват бърза загуба на тегло, гадене или повръщане, стомашна болка, бързо и дълбоко дишане, сънливост, сладка миризма на дъха, сладък или метален вкус в устата, или различен мирис на урината, или потта;
- ако имате проблеми с бъбреците;
- ако имате тежка инфекция;
- ако сте загубили много вода от тялото си (дехидратация), напр. дългодействаща или тежка диария, или ако сте повърнали няколко последователни пъти;
- ако наскоро сте имали сърдечен инфаркт или имате сърдечна недостатъчност, сериозни проблеми с кръвообращението или затруднения при дишане;
- ако имате проблеми с черния дроб;
- ако консумирате големи количества алкохол, всеки ден или само от време на време (моля вижте точка “Xigduo с алкохол”).

Не приемайте това лекарство, ако някое от гореописаните се отнася до Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете това лекарство, както и по време на лечение:

- ако имате „диабет тип 1” – типът, който обикновено се развива в млада възраст, и при който организмът Ви не произвежда инсулин;
- при бърза загуба на тегло, гадене или повръщане, стомашна болка, прекомерна жажда, учестено и дълбоко дишане, прояви на обърканост, необичайна сънливост или умора, дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата, или променена миризма на урината или потта, свържете се незабавно с лекар или най-близката болница. Тези симптоми може да са признак на „диабетна кетоацидоза” – усложнение, което може да се развие при хора с диабет поради повишена концентрация на „кетонни тела” в урината или кръвта, което се установява при лабораторни изследвания. Рискът за развитие на диабетна кетоацидоза може да се повиши при продължително гладуване, злоупотреба с алкохол, дехидратация, внезапно намаляване на дозата на инсулина или повишена нужда от инсулин вследствие на голяма операция или сериозно заболяване.
- ако получите „лактацидоза”: метформин, една от активните съставки на това лекарство, може да предизвика рядка, но сериозна нежелана реакция, наречена „лактацидоза” (натрупване на млечна киселина в кръвта), което може да доведе до смърт. Признаците включват гадене или силно прилошаване, повръщане, стомашна болка, мускулни спазми, силна умора или затруднение при дишане. Лактацидозата е спешно медицинско състояние и трябва да се лекува в болница. Ако това се случи на Вас, може да Ви се наложи незабавно лечение в болница, тъй като лактацидозата може да доведе до кома. Спрете приема на това лекарство незабавно и веднага се свържете с лекар или най-близката болница (вижте точка 4). Вземете опаковката на лекарството със себе си;
- ако имате проблеми с бъбреците. Вашият лекар ще провери бъбречната Ви функция;
- ако имате много високи нива на кръвна захар, което може да доведе до обезводняване (загуба на твърде много течности). Възможните признаци на обезводняване са изброени в началото на точка 4. Ако имате някой от тези признаци, уведомете Вашия лекар, преди да започнете да приемате това лекарство;

- ако приемате лекарства за понижаване на кръвното налягане (антихипертензивни лекарства) или ако сте имали ниско кръвно налягане (хипотония). Повече информация е предоставена по-долу в „Други лекарства и Xigduo”;
- ако сте имали сериозно сърдечно заболяване или ако сте получили инсулт;
- ако имате или получите гадене (повдигане), повръщане или висока температура, или ако не можете да се храните или да пиете течности. Тези състояния могат да предизвикат обезводняване. Вашият лекар може да ви каже да спрете да приемате това лекарство, докато се възстановите, за да не се обезводните;
- ако често развивате инфекции на пикочните пътища. Това лекарство може да предизвика инфекции на пикочните пътища и Вашият лекар може да поиска да Ви наблюдава по-внимателно. Вашият лекар може да реши временно да промени лечението Ви, ако развиете сериозна инфекция;
- ако сте на 75 години или по-възрастни, не трябва да започвате да приемате това лекарство. Това е защото може да сте по-предразположени към някои нежелани реакции.
- ако приемате друго лекарство за лечение на диабет, съдържащо „пиоглитазон”, не трябва да започвате да приемате това лекарство;
- ако имате повишен брой червени кръвни клетки, установено с изследване на кръвта;
- ако Ви предстои операция под анестезия. Трябва да спрете приема на Xigduo най-малко 48 часа преди планирана операция с обща анестезия и не трябва да го подновявате най-малко 48 часа след това. Спазвайте указанията на Вашия лекар преди да спрете и подновите лекарство;
- ако трябва да Ви се инжектира лекарство, наречено „контрастно вещество”, което съдържа йод, напр. преди рентгенография или скенер. Ще трябва да кажете на Вашия лекар и да спрете приема на това лекарство за определен период от време, и за 2 или повече дни след това, в зависимост от функцията на бъбреците Ви. Не забравяйте да поискате съвет от лекаря си кога може да подновите лечението си.

Ако някое от изброените важи за Вас (или не сте сигурни), говорете с лекаря, фармацевта или медицинската си сестра, преди да започнете да приемате това лекарство.

Бъбречна функция

Бъбречната Ви функция трябва да бъде проверена, преди да започнете да приемате това лекарство и да се изследва най-малко веднъж годишно, докато го приемате.

Глюкоза в урината

Поради начина, по който действа това лекарство, при лабораторни изследвания на урината Ви ще се отчита положителен резултат за глюкоза, докато приемате това лекарство.

Деца и юноши

Това лекарство не се препоръчва при деца и юноши под 18-годишна възраст, понеже не е проучвано при тези пациенти.

Други лекарства и Xigduo

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Специално уведомете лекаря си:

- ако приемате отводняващи лекарства (диуретици). Вашият лекар може да Ви каже да спрете приема на това лекарство. Възможните признаци на загубата на течности са изброени в началото на точка 4 „Възможни нежелани реакции”.
- ако приемате други лекарства, които понижават кръвната захар, като например инсулин или “сулфонилурейно” лекарство. Вашият лекар може да реши да намали дозата на тези лекарства, за да не се понижи твърде много кръвната Ви захар (да развиете хипогликемия).
- ако приемате циметидин, лекарство, използвано за лечение на стомашни проблеми.
- ако използвате бронходилататори (бета-2 агонисти), които се прилагат за лечение на астма.

- ако използвате кортикостероиди, които се прилагат за лечение на възпаление при заболявания като астма и артрит.

Xigduo с алкохол

Избягвайте консумацията на алкохол, включително лекарства, съдържащи алкохол, докато приемате това лекарство, тъй като алкохолът може да повиши риска от лактацидоза (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че е възможно да сте бременна или планирате да забременеете, обърнете се към своя лекар или фармацевт за съвет относно приема на това лекарство. Ако забременеете, трябва да спрете приема на това лекарство, понеже приемът му през втория и третия триместър на бременността (последните шест месеца) не се препоръчва. Обсъдете с лекаря си най-добрия начин за гликемичен контрол по време на бременност.

Ако искате да кърмите или кърмите, говорете с лекаря си, преди да започнете да приемате това лекарство. Не използвайте това лекарство, ако кърмите. Не е известно дали това лекарство преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Приемът на това лекарство с други лекарства, които понижават кръвната Ви захар, като инсулин или “сулфонилурейно” лекарство, може да причини прекомерно понижаване на нивата на кръвната захар (хипогликемия), което да предизвика развитие на симптоми като отпадналост, световъртеж, повишено потене, ускорен сърдечен ритъм, промяна в зрението или затруднена концентрация, и може да засегне способността Ви да шофирате и да работите с машини. Не шофирайте и не работете с инструменти или машини, ако почувствате тези симптоми.

3. Как да приемате Xigduo

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате

- Количеството от това лекарство, което ще приемате, варира в зависимост от Вашето състояние и дозите на метформин и/или отделните таблетки дапаглифлозин и метформин, които вземате в момента. Вашият лекар ще ви каже точно кой вид таблетки от това лекарство да използвате.
- Препоръчителната доза е една таблетка два пъти дневно.

Как да приемате това лекарство

- Погълчайте таблетките цели, с половин чаша вода.
- Приемайте таблетката си с храна. Това ще намали риска от нежелани ефекти в стомаха.
- Приемайте таблетката си два пъти дневно, веднъж сутрин (на закуска) и веднъж вечер (с вечерята).

Вашият лекар може да Ви предпише това лекарство заедно с друго(и) лекарство(а) за понижаване на кръвната захар. Това може да е/са както лекарство(а), кое(и)то се приема(т) през устата, така и инсулин, който се прилага инжекционно. Не забравяйте да приемате и другото(ите) лекарство(а), кое(и)то Ви е/са предписано(и) от Вашия лекар. Това ще спомогне за постигане на най-добрите за здравето Ви резултати.

Диета и физическа активност

За да контролирате диабета си, трябва да продължите да спазвате диета и да сте физически активни, дори и да приемате това лекарство. Затова е важно да продължите да спазвате

съветите на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра относно диетата и физическата Ви активност. Особено, ако спазвате диета за контрол на телесното тегло при диабет, трябва да продължите да я спазвате и докато приемате това лекарство.

Ако сте приели повече от необходимата доза Xigduo

Ако сте приели повече от необходимата доза Xigduo, може да получите лактацидоза. Симптомите на лактацидозата включват гадене или силно прилошаване, повръщане, стомашна болка, мускулни спазми, силна отпадналост или затруднено дишане. Ако това Ви се случи, може да Ви се наложи незабавно лечение в болница, тъй като лактацидозата може да доведе до кома. Спрете приема на това лекарство незабавно и веднага се свържете с лекар или най-близката болница (вижте точка 4). Вземете опаковката на лекарството със себе си.

Ако сте пропуснали да приемете Xigduo

Не вземайте двойна доза от това лекарство, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Xigduo

Не спирайте приема на това лекарство, без преди това да говорите с лекаря си. Без това лекарство, кръвната Ви захар може да се повиши.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете приема на Xigduo и незабавно се свържете с лекар, ако забележите някоя от следните сериозни или потенциално сериозни нежелани реакции:

- **Лактацидоза.** Метформин, едно от активните вещества в това лекарство, може да предизвика много рядка (може да засегне до 1 на 10 000 души), но сериозна нежелана реакция, наречена „лактацидоза”. Това е натрупване на млечна киселина в кръвта, което може да причини смърт. Лактацидозата е спешно състояние и трябва да се лекува в болница. Тя особено засяга пациенти, чиито бъбреци не работят правилно.

Признаците на „лактацидоза” са:

- гадене или силно прилошаване;
- повръщане, стомашна болка;
- мускулни спазми;
- затруднено дишане.

Ако това се случи на Вас, може да Ви се наложи незабавно лечение в болница, тъй като лактатната ацидоза може да доведе до кома. Спрете приема на това лекарство незабавно и веднага се свържете с лекар или най-близката болница. Вземете опаковката на лекарството със себе си.

Спрете приема на Xigduo възможно най-бързо отидете на лекар, ако забележите някоя от следните сериозни или потенциално сериозни нежелани реакции:

- **Обезводняване: прекомерна загуба на течности от тялото Ви,** каквато се наблюдава нечесто (може да засегне до 1 на 100 души).

Това са признаци на обезводняване:

- силна сухота в устата или лепнене на устата, силна жажда;
- сънливост или отпадналост;
- отделяне на твърде малко или дори никаква урина;

- ускорена сърдечна дейност.

- **Инфекции на пикочните пътища**, каквито се наблюдават често (може да засегнат до 1 на 10 души).

Това са признаци на тежка инфекция на пикочните пътища:

- повишена температура и/или втрисане;
- парене при уриниране;
- болка в гърба или хълбоците.

Макар това да не е често, ако забележите кръв в урината си, незабавно уведомете лекаря си.

Свържете се с лекар или най-близката болница незабавно, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

- **диабетна кетоацидоза** (редки, може да засегнат до 1 на 1 000 души).

Това са признаците на диабетна кетоацидоза (вж. също точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“):

- повишени нива на „кетонни тела“ в урината или кръвта Ви;
- бърза загуба на тегло;
- гадене или повръщане;
- болки в стомаха;
- прекомерна жажда;
- учестено и дълбоко дишане;
- обърканост;
- необичайна сънливост или умора;
- дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или необичайна миризма

на урината или потта.

Това може да се случи независимо от нивото на кръвната захар. Вашият лекар може да реши временно или окончателно да спре лечението Ви с Xigduo.

Свържете се с лекар възможно най-бързо, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

- **Ниски стойности на кръвната захар (хипогликемия)**, каквито се наблюдават много често (могат да засегнат повече от 1 на 10 души) – при прием на това лекарство заедно със сулфонилурейно производно или други лекарства, които понижават кръвната Ви захар, като инсулин.

Това са признаците на понижаване на кръвната захар:

- треперене, потене, силна тревожност, ускорена сърдечна дейност;
- глад, главоболие, промени в зрението;
- промяна в настроението или объркване.

Вашият лекар ще Ви каже как да овладеете понижаването на кръвната захар и какво да правите, ако имате някои от изброените по-горе признаци.

Други нежелани реакции включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- гадене, повръщане;
- диария или стомашна болка;
- загуба на апетит.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- генитална инфекция (млечница) на пениса или влагалището (признаците може да включват дразнене, сърбеж, необичайна секреция или миризма);
- болка в гърба;
- отделяне на по-голямо количество урина от обичайно или по-често уриниране от обичайно;

- промяна в концентрацията на холестерола или масите в кръвта Ви (установява се при изследване на кръвта);
- промяна в броя на червените Ви кръвни клетки (установява се при изследване на кръвта)
- промени във вкуса;
- замайване.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- жажда;
- запек;
- нощно ставане по малка нужда;
- сухота в устата;
- намалено тегло;
- промяна в лабораторните кръвни показатели (напр. креатинин или урея);
- понижение на бъбречната функция.

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- понижени нива на витамин В12 в кръвта;
- отклонения в резултатите на функционалните чернодробни тестове, възпаление на черния дроб (хепатит);
- зачервяване на кожата (обрив), сърбеж или сърбящ обрив (копривна треска).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xigduo

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера или картонената опаковка съответно след „EXP” и „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xigduo

- Активните вещества са дапаглифлозин и метформинов хидрохлорид (метформинов HCl). Всяка филмирана таблетка (таблетка) Xigduo 5 mg/850 mg съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентно на 5 mg дапаглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид. Всяка филмирана таблетка (таблетка) Xigduo 5 mg/1 000 mg съдържа дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентно на 5 mg дапаглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

- Другите съставки са:

- ядро на таблетката: хидроксипропилцелулоза (E463), микрокристална целулоза (E460(i)), магнезиев стеарат (E470b), натриев нишестен гликолат.
- филмово покритие на таблетката: поливинилов алкохол (E1203), макрогол 3350 (E1520(iii)), талк (E553b), титанов диоксид (E171), железни оксиди (E172).

Как изглежда Xigduo и какво съдържа опаковката

- Xigduo 5 mg/850 mg са 9,5 x 20 mm овални, кафяви филмирани таблетки. От едната си страна имат надпис „5/850”, а от другата – „1 067”.
- Xigduo 5 mg/1 000 mg са 10,5 x 21,5 mm овални, жълти филмирани таблетки. От едната си страна имат надпис „5/1 000”, а от другата – „1 069”.

Таблетките Xigduo 5 mg/850 mg и Xigduo 5 mg/1 000 mg се предлагат в блистери от PVC/PCFTE/алуминий. Опаковките съдържат 14, 28, 56 и 60 филмирани таблетки в неперфорирани блистери, 60x1 филмирани таблетки в перфорирани едnodозови блистери и групова опаковка, съдържаща 196 (2 опаковки по 98) филмирани таблетки в неперфорирани блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Германия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: + 371 67377100

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: + 386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>