

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Xigduo 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο (δισκίο).

Καστανόχρωμα, αμφίκυρτα, διαστάσεων 9,5 x 20 mm ωοειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη "5/850" στη μια πλευρά και την ένδειξη "1067" από την άλλη πλευρά.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Xigduo ενδείκνυται σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα και την άσκηση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου

- σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με τη μέγιστη ανεκτή δόση μονοθεραπείας με μετφορμίνη
- σε συνδυασμό με άλλα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένης της ινσουλίνης, σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με μετφορμίνη και τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1 για διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με διάφορους συνδυασμούς)
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη συνδυασμό δαπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης με τη μορφή ξεχωριστών δισκίων.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Δοσολογία

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με μονοθεραπεία μετορμίνης ή μετορμίνη σε συνδυασμό με άλλα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα περιλαμβανομένης της ινσουλίνης

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο δύο φορές ημερησίως. Κάθε δισκίο περιέχει σταθερή δόση δαπαγλιφλοζίνης και μετορμίνης (βλέπε παράγραφο 2). Οι ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με μετορμίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένης της ινσουλίνης, πρέπει να λαμβάνουν συνολική ημερήσια δόση Xigduo ισοδύναμη με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και τη συνολική ημερήσια δόση της μετορμίνης ή την πλησιέστερη κατάλληλη θεραπευτική δόση, που ήδη λαμβάνουν. Όταν το Xigduo χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή ένα εκκριταγωγό της ινσουλίνης όπως μια σουλφονουρία, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης ινσουλίνης ή σουλφονουρίας για τη μείωση του κινδύνου της υπογλυκαιμίας (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).

Για ασθενείς που μεταβαίνουν από θεραπεία με ξεχωριστά δισκία δαπαγλιφλοζίνης και μετορμίνης

Οι ασθενείς που μεταβαίνουν από θεραπεία με ξεχωριστά δισκία δαπαγλιφλοζίνης (συνολική ημερήσια δόση 10 mg) και μετορμίνης σε θεραπεία με το Xigduo, πρέπει να λαμβάνουν την ίδια ημερήσια δόση δαπαγλιφλοζίνης και μετορμίνης που ήδη λαμβάνουν ή την πλησιέστερη κατάλληλη θεραπευτική δόση μετορμίνης.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] < 60 ml/min ή εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)*

Καθώς η μετορμίνη αποβάλλεται εν μέρει από τους νεφρούς, και δεδομένου ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, αυτό το φαρμακευτικό αυτό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά όσο αυξάνεται η ηλικία. Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας είναι απαραίτητη προκειμένου να βοηθήσει στην πρόληψη της σχετιζόμενης με μετορμίνη γαλακτικής οξέωσης, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος μείωσης του ενδαγγειακού όγκου με δαπαγλιφλοζίνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Λόγω της περιορισμένης θεραπευτικής εμπειρίας με δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με Xigduo στον πληθυσμό αυτό.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xigduo σε παιδιά ηλικίας 0 έως < 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Το Xigduo πρέπει να χορηγείται δύο φορές ημερησίως με τα γεύματα για τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό που συσχετίζονται με τη μετορμίνη.

### 4.3 Αντενδείξεις

Το Xigduo αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1,
- διαβητική κετοξέωση, διαβητική προκωματώδη κατάσταση,
- μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min, eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2),
- οξείες καταστάσεις που έχουν τη δυνατότητα να μεταβάλλουν τη νεφρική λειτουργία όπως:
  - αφυδάτωση,
  - σοβαρή λοίμωξη,
  - καταπληξία,
- οξεία ή χρόνια νόσος που μπορεί να προκαλέσει ιστική υποξία όπως:
  - καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια,
  - πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου,
  - καταπληξία,
- ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2),
- οξεία δηλητηρίαση από οινόπνευμα, αλκοολισμός (βλέπε παράγραφο 4.5).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Γενικά

Το Xigduo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή για τη θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης.

#### Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση είναι μια πολύ σπάνια, αλλά σοβαρή (υψηλό ποσοστό θνησιμότητας απουσία άμεσης θεραπείας), μεταβολική επιπλοκή, που μπορεί να επέλθει λόγω συσσώρευσης της μετορμίνης, ενός συστατικού αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι αναφερθείσες περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς υπό θεραπεία με μετορμίνη έχουν συμβεί κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς με σημαντικό βαθμό νεφρική ανεπάρκεια. Η συχνότητα εμφάνισης της γαλακτικής οξέωσης μπορεί και πρέπει να μειώνεται συνεκτιμώντας και άλλους σχετιζόμενους παράγοντες κινδύνου όπως ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, κέτωση, παρατεταμένη νηστεία, υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος, ηπατική ανεπάρκεια και οποιεσδήποτε καταστάσεις που σχετίζονται με υποξία.

#### Διάγνωση

Ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση εμφάνισης μη ειδικών σημείων όπως μυϊκές κράμπες με πεπτικές διαταραχές, κοιλιακό άλγος και έντονη εξασθένιση.

Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξεωτική δύσπνοια, κοιλιακό άλγος και υποθερμία ακολουθούμενη από κόμα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι μείωση του pH του αίματος, επίπεδα γαλακτικού οξέος στο πλάσμα άνω των 5 mmol/l, και αυξημένο χάσμα ανιόντων καθώς και αναλογία γαλακτικού/πυροσταφυλικού. Επί υποψίας μεταβολικής οξέωσης η θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να εισάγεται επείγοντως στο νοσοκομείο (βλέπε παράγραφο 4.9).

### Χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης, του συστατικού αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία και η αποτελεσματικότητά μειώνεται σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και πιθανόν απουσιάζει σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Επιπρόσθετα, η μεταφορμίνη απεκκρίνεται μέσω των νεφρών, και η μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αυξάνει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλ. παράγραφο 4.4). Ως εκ τούτου, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ασθενείς με CrCl < 60 ml/min ή εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Βλέπε παράγραφο 4.3).

Συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας ως ακολούθως:

- Πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια τουλάχιστον σε ετήσια βάση (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2)
- Πριν από την έναρξη ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να μειώσουν τη νεφρική λειτουργία και στη συνέχεια κατά περιοδικά διαστήματα
- Στην περίπτωση νεφρικής λειτουργίας που προσεγγίζει καθιστώως μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας, τουλάχιστον 2 έως 4 φορές ετησίως. Εάν η νεφρική λειτουργία μειωθεί κάτω από CrCl < 60 ml/min ή eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι συχνή και ασυμπτωματική. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε καταστάσεις κατά τις οποίες μπορεί να επέλθει νεφρική δυσλειτουργία, για παράδειγμα κατά την έναρξη της θεραπείας με αντιυπερτασικά ή διουρητικά ή κατά την έναρξη της θεραπείας με κάποιο μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ).

### Χρήση σε ασθενείς με κίνδυνο μείωσης του ενδαγγειακού όγκου, υπόταση και/ή διαταραχές του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η δαπαγλιφλοζίνη αυξάνει τη διούρηση, γεγονός που σχετίζεται με μέτρια μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 5.1), η οποία μπορεί να είναι εντονότερη σε ασθενείς με υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης (βλέπε παράγραφο 4.5) ή έχουν μειωμένο ενδαγγειακό όγκο, π.χ. λόγω οξείας νόσου (όπως νόσο του γαστρεντερικού συστήματος).

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς για τους οποίους μια επαγόμενη από τη δαπαγλιφλοζίνη πτώση της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να αποτελέσει κίνδυνο, όπως ασθενείς με διαγνωσμένη καρδιαγγειακή νόσο, ασθενείς υπό αντιυπερτασική θεραπεία με ιστορικό υπότασης ή ηλικιωμένους ασθενείς.

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, σε περίπτωση συνοδών παθήσεων που μπορεί να επιφέρουν μειωμένο ενδαγγειακό όγκο, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της κατάστασης όγκου (π.χ. φυσική εξέταση, μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβανομένου του αιματοκρίτη) και των ηλεκτρολυτών. Συνιστάται προσωρινή διακοπή της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένο ενδαγγειακό όγκο μέχρι να διορθωθεί η μείωση (βλέπε παράγραφο 4.8).

### Διαβητική κετοξέωση

Σπάνιες περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚΟ), περιλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς SGLT2, περιλαμβανομένης της δαπαγλιφλοζίνης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η κλινική εικόνα της κατάστασης ήταν άτυπη με μόνο μετρίως αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος, κάτω από 14 mmol/l (250 mg/dl). Δεν είναι γνωστό εάν η ΔΚΟ είναι πιθανότερο να εμφανιστεί με υψηλότερες δόσεις δαπαγλιφλοζίνης.

Ο κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης πρέπει να εξεταστεί σε περίπτωση εμφάνισης μη ειδικών συμπτωμάτων, όπως ναυτίας, εμέτου, ανορεξίας, κοιλιακού άλγους, υπερβολικής δίψας, δυσκολίας στην αναπνοή, σύγχυσης, ασυνήθιστης κόπωσης ή υπνηλίας. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογηθούν για κετοξέωση αμέσως σε περίπτωση εκδήλωσης αυτών των συμπτωμάτων, ανεξάρτητα από τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.

Σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία ή έχει διαγνωστεί ΔΚΟ, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξείες σοβαρές ιατρικές παθήσεις. Και στις δύο περιπτώσεις, μπορεί να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη όταν η κατάσταση του ασθενούς έχει σταθεροποιηθεί.

Πριν από την έναρξη της δαπαγλιφλοζίνης, πρέπει να ληφθούν υπόψη παράγοντες στο ιστορικό του ασθενούς που μπορεί να προδιαθέτουν για κετοξέωση.

Στους ασθενείς που μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για διαβητική κετοξέωση περιλαμβάνονται ασθενείς με μειωμένη εφεδρεία της λειτουργίας των β-κυττάρων (π.χ. ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με χαμηλά επίπεδα του C-πεπτιδίου ή ενήλικες με λανθάνων αυτοάνοσο διαβήτη (LADA) ή ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας), ασθενείς με καταστάσεις που οδηγούν σε περιορισμένη λήψη τροφής ή σοβαρή αφυδάτωση, ασθενείς για τους οποίους οι δόσεις ινσουλίνης μειώνονται και ασθενείς με αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη εξαιτίας οξείας ιατρικής πάθησης, χειρουργικής επέμβασης ή κατάχρησης αλκοόλ. Οι αναστολείς SGLT2 πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Η επανέναρξη της θεραπείας με αναστολέα SGLT2 σε ασθενείς με προηγούμενη ΔΚΟ ενόσω λάμβαναν θεραπεία με αναστολέα SGLT2 δεν συνιστάται, εκτός εάν κάποιος άλλος σαφής προδιαθεσικός παράγοντας ταυτοποιηθεί και επιλυθεί.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 δεν έχουν τεκμηριωθεί και η δαπαγλιφλοζίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με διαβήτη τύπου 1. Περιορισμένα δεδομένα κλινικών δοκιμών εισηγούνται ότι η συχνότητα εμφάνισης της ΔΚΟ είναι συχνή όταν ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς SGLT2.

### Ουρολοιμώξεις

Σε μια ενοποιημένη ανάλυση διάρκειας έως και 24 εβδομάδων αναφέρθηκαν ουρολοιμώξεις συχνότερα για τη δαπαγλιφλοζίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.8). Η εμφάνιση πυελονεφρίτιδας δεν ήταν συχνή και εκδηλώθηκε σε συχνότητα παρόμοια με της ομάδας ελέγχου. Η απέκκριση γλυκόζης στα ούρα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ουρολοίμωξης. Ως εκ τούτου, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας κατά την αντιμετώπιση της πυελονεφρίτιδας ή της σηψαιμίας επί εδάφους λοίμωξης του ουροποιητικού.

### Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας $\geq 65$ ετών)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν νεφρική δυσλειτουργία, και/ή να λαμβάνουν θεραπεία με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα, που μπορεί να προκαλέσουν μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE-I) και οι αποκλειστές των υποδοχέων τύπου I της αγγειοτασίνης II (ARB). Για τους ηλικιωμένους ασθενείς ισχύουν οι ίδιες συστάσεις για τη νεφρική λειτουργία όπως και για όλους τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.8 και 5.1).

Στα άτομα ηλικίας  $\geq 65$  ετών, υψηλότερο ποσοστό ατόμων, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη, εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη

νεφρική λειτουργία ήταν αυξήσεις των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό, η πλειονότητα των οποίων ήταν παροδικές και αναστρέψιμες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μείωσης του ενδαγγειακού όγκου και υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να λαμβάνουν θεραπεία διουρητικών. Σε άτομα ηλικίας  $\geq 65$  ετών, υψηλότερο ποσοστό συμμετεχόντων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με μείωση του ενδαγγειακού όγκου (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω είναι περιορισμένη. Δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας στον πληθυσμό αυτό (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2) .

#### Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας I-II κατά NYHA είναι περιορισμένη και δεν υπάρχει εμπειρία από κλινικές μελέτες με τη δαπαγλιφλοζίνη σε καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III-IV κατά NYHA.

#### Χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πιογλιταζόνη

Ενώ δεν είναι πιθανή η αιτιολογική σχέση μεταξύ της δαπαγλιφλοζίνης και του καρκίνου της ουροδόχου κύστης (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.3), ως προληπτικό μέτρο, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα πιογλιταζόνη. Τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα για την πιογλιταζόνη υποδεικνύουν μια μικρή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε διαβητικούς ασθενείς, που λαμβάνουν πιογλιταζόνη.

#### Αυξημένος αιματοκρίτης

Παρατηρήθηκε αύξηση του αιματοκρίτη με θεραπεία δαπαγλιφλοζίνης (βλέπε παράγραφο 4.8). Ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ήδη αυξημένο αιματοκρίτη.

#### Συνδυασμοί που δεν έχουν μελετηθεί

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με ανάλογα του προσομοιάζοντος στη γλυκαγόνη πεπτιδίου 1 (GLP-1).

#### Εργαστηριακές εξετάσεις ούρων

Λόγω του μηχανισμού δράσης του, οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα είναι θετικοί στην ανίχνευση γλυκόζης ούρων.

#### Χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών παραγόντων σε ακτινολογικές μελέτες μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό μπορεί να επάγει τη συσσώρευση μετορφμίνης που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Ως εκ τούτου, το φαρμακευτικό αυτό προϊόν πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά τη διάρκεια της εξέτασης και να μην επαναχορηγείται έως ότου παρέλθουν 48 ώρες μετά τον έλεγχο και μόνον αφού έχει επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και έχει βρεθεί φυσιολογική (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Χειρουργική επέμβαση

Καθώς αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μετορφμίνη, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση με γενική, νωτιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Η θεραπεία μπορεί να ξαναρχίζει όχι νωρίτερα από 48 ώρες μετά από τη χειρουργική επέμβαση ή την επανέναρξη της από του στόματος διατροφής και μόνον εφόσον έχει διαπιστωθεί ότι η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική.

#### Μεταβολή της κλινικής κατάστασης ασθενών που είχαν καλά ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2

Καθώς αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μετορφμίνη, ένας ασθενής με καλά ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2 ο οποίος αναπτύσσει εργαστηριακές ανωμαλίες ή κλινική νόσο (ιδίως ακαθόριστη και μη σαφώς

προσδιοριζόμενη νόσο) πρέπει να αξιολογείται αμέσως για ενδείξεις κετοξέωσης ή γαλακτικής οξέωσης. Η αξιολόγηση πρέπει να περιλαμβάνει προσδιορισμό των επιπέδων ηλεκτρολυτών και κετονών στον ορό, της γλυκόζης αίματος και, εφόσον ενδείκνυται, του pH αίματος, και προσδιορισμό των επιπέδων γαλακτικού και πυροσταφυλικού οξέος και μετορμίνης. Εάν εκδηλωθεί οξέωση οποιασδήποτε μορφής, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να εφαρμόζονται κατάλληλα διορθωτικά μέτρα.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων δαπαγλιφλοζίνης και μετορμίνης δεν μεταβάλλει σημαντικά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους είτε της δαπαγλιφλοζίνης είτε της μετορμίνης σε υγιή άτομα.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων για το Xigduo. Οι ακόλουθες αναφορές αντανάκλουν τις διαθέσιμες πληροφορίες για τις επιμέρους δραστικές ουσίες.

##### Δαπαγλιφλοζίνη

##### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

##### Διουρητικά

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να ενισχύσει τη διουρητική επίδραση των θειαζιδικών διουρητικών και των διουρητικών της αγκύλης και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αφυδάτωσης και υπότασης (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### Ινσουλίνη και εκκριταγωγά ινσουλίνης

Η ινσουλίνη και τα εκκριταγωγά της ινσουλίνης, όπως οι σουλφονουλουρίες, προκαλούν υπογλυκαιμία. Ως εκ τούτου, μπορεί να απαιτείται χαμηλότερη δόση ινσουλίνης ή ενός εκκριταγωγού ινσουλίνης, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

##### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Η δαπαγλιφλοζίνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω γλυκουρονικής σύζευξης διαμεσολαβούμενης από την ουριδινό-5'-διφωσφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράση 1A9 (UGT1A9).

Σε *in vitro* μελέτες, η δαπαγλιφλοζίνη δεν έδρασε ούτε ως αναστολέας των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP1) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ούτε ως επαγωγέας των ισοενζύμων CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4. Ως εκ τούτου, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν αναμένεται να μεταβάλλει τη μεταβολική κάθαρση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα.

##### Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην δαπαγλιφλοζίνη

Μελέτες αλληλεπίδρασης που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα, χρησιμοποιώντας κυρίως σχεδιασμό εφάπαξ χορήγησης, υποδεικνύουν ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της δαπαγλιφλοζίνης δεν μεταβάλλονται από την πιογλιταζόνη, τη σιταγλιπτίνη, τη γλιμεπιρίδη, την βογλιμπόζη, την υδροχλωροθειαζίδη, τη βουμετανίδη, τη βαλσαρτάνη, ή τη σιμβαστατίνη.

Μετά τη συγχορήγηση δαπαγλιφλοζίνης και ριφαμπικίνης (ενός επαγωγέα διαφόρων ενεργών μεταφορέων και ενζύμων που μεταβολίζουν φάρμακα), παρατηρήθηκε μείωση κατά 22% της συστηματικής έκθεσης της δαπαγλιφλοζίνης (AUC), ωστόσο χωρίς κλινικά σημαντική επίδραση στην απέκκριση γλυκόζης ούρων 24ώρου. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση με άλλους επαγωγείς (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη).

Μετά τη συγχορήγηση δαπαγλιφλοζίνης και μεφαιναμικού οξέος (αναστολέα του UGT1A9), παρατηρήθηκε αύξηση κατά 55% στη συστηματική έκθεση της δαπαγλιφλοζίνης, αλλά χωρίς κλινικά σημαντική επίδραση της γλυκόζης ούρων 24ώρου. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης .



### Επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Σε μελέτες αλληλεπιδράσεων που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα, χρησιμοποιώντας κυρίως σχεδιασμό εφάπαξ δόσης, η δαπαγλιφλοζίνη δε μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της πιογλιταζόνης, της σιταγλιπτίνης, της γλιμεπιρίδης, της υδροχλωροθειαζιδης, της βουμετανίδης, της βαλσαρτάνης, της διγοξίνης (υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης) ή της βαρφαρίνης (S-βαρφαρίνη, υπόστρωμα του CYP2C9), ή τις αντιπηκτικές επιδράσεις της βαρφαρίνης, όπως μετρώνται από το διεθνές ομαλοποιημένο πηλίκο (INR). Ο συνδυασμός εφάπαξ δόσης των 20 mg δαπαγλιφλοζίνης και σιμβαστατίνης (υπόστρωμα του CYP3A4) αύξησε την AUC της σιμβαστατίνης κατά 19% και την AUC του οξέος σιμβαστατίνης κατά 31%. Η αύξηση στις εκθέσεις σιμβαστατίνης και του οξέος σιμβαστατίνης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική .

### Άλλες αλληλεπιδράσεις

Δεν έχουν μελετηθεί οι επιδράσεις του καπνίσματος, της διαίτας, των φυτικών προϊόντων και της κατανάλωσης αλκοόλ στη φαρμακοκινητική της δαπαγλιφλοζίνης.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

### Μετορμίνη

#### Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης στην οξεία δηλητηρίαση από οινόπνευμα (ιδίως σε περίπτωση νηστείας, κακής διατροφής ή ηπατικής δυσλειτουργίας) λόγω της δραστικής ουσίας μετορμίνης, αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος (βλέπε παράγραφο 4.4). Πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση αλκοόλ και φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλκοόλ.

Οι κατιονικές ουσίες που αποβάλλονται μέσω νεφρικής σωληναριακής απέκκρισης (π.χ. σιμετιδίνη) μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη μετορμίνη, καθώς ανταγωνίζονται για κοινά συστήματα νεφρικής σωληναριακής μεταφοράς. Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε επτά φυσιολογικούς υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η σιμετιδίνη χορηγούμενη με τη μορφή δόσης των 400 mg δύο φορές ημερησίως, αύξησε τη συστηματική έκθεση (AUC) στη μετορμίνη κατά 50% και τη  $C_{max}$  κατά 81%. Πρέπει συνεπώς να εξετάζεται το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης του γλυκαιμικού ελέγχου, προσαρμογής της δόσης εντός του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους και αλλαγών στην αντιδιαβητική θεραπεία κατά τη συγχρόνηση κατιονικών φαρμακευτικών προϊόντων που αποβάλλονται μέσω νεφρικής σωληναριακής απέκκρισης.

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών παραγόντων σε ακτινολογικές μελέτες μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, η οποία προκαλεί συσσώρευση της μετορμίνης και κίνδυνο εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης . Ως εκ τούτου, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά τη διάρκεια της εξέτασης και να μην επαναχορηγείται έως ότου παρέλθουν 48 ώρες μετά τον έλεγχο και μόνο αφού έχει επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και έχει βρεθεί φυσιολογική (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τα γλυκοκορτικοειδή (μέσω συστηματικής και τοπικής οδού χορήγησης), οι β2-αγωνιστές και τα διουρητικά έχουν εγγενή υπεργλυκαιμική δράση. Ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται και να διενεργούνται συχνότεροι έλεγχοι της γλυκόζης αίματος, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Εάν κρίνεται αναγκαίο, πρέπει να προσαρμόζεται η δόση του υπογλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή του.

Τα διουρητικά, ιδιαίτερα τα διουρητικά της αγκύλης, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης λόγω της δυνατότητάς τους να μειώνουν τη νεφρική λειτουργία.

#### *Ινσουλίνη και εκκριταγωγή της ινσουλίνης*

Η ινσουλίνη και τα εκκριταγωγή της ινσουλίνης, όπως οι σουλφονυλουρίες, προκαλούν υπογλυκαιμία. Κατά συνέπεια μπορεί να απαιτείται χαμηλότερη δόση της ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης για να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετφορμίνη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Xigduo ή της δαπαγλιφλοζίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε δαπαγλιφλοζίνη κατέδειξαν τοξικότητα στους αναπτυσσόμενους νεφρούς κατά τη χρονική περίοδο που αντιστοιχεί στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης στον άνθρωπο (βλέπε παράγραφο 5.3). Ως εκ τούτου, η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης. Περιορισμένος αριθμός δεδομένων από τη χρήση της μετφορμίνης σε έγκυες γυναίκες δεν υποδεικνύει αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών. Μελέτες σε ζώα με μετφορμίνη δεν έδειξαν επιβλαβείς επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, την εμβρυϊκή ή την περιγεννητική ανάπτυξη, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3).

Όταν η ασθενής σχεδιάζει να αποκτήσει παιδί και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνιστάται να μην αντιμετωπίζεται ο διαβήτης με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, αλλά να χρησιμοποιηθεί ινσουλίνη για τη διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος όσο το δυνατό πιο κοντά στο φυσιολογικό, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος δυσπλασιών του βρέφους σχετιζόμενων με μη φυσιολογικά επίπεδα της γλυκόζης αίματος.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό κατά πόσο αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ή η δαπαγλιφλοζίνη (και/ή οι μεταβολίτες της) απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της δαπαγλιφλοζίνης/μεταβολιτών στο γάλα, καθώς και φαρμακολογικά διαμεσολαβούμενες επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογνά (βλέπε παράγραφο 5.3). Η μετφορμίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ενδεχόμενος κίνδυνος στα νεογνά/βρέφη.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

### Γονιμότητα

Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος ή της δαπαγλιφλοζίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, δεν καταδείχθηκε επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στη γονιμότητα σε οποιαδήποτε μελετώμενη δόση. Για τη μετφορμίνη, μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η δαπαγλιφλοζίνη ή η μετφορμίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, όταν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα που είναι διαπιστωμένο ότι προκαλούν υπογλυκαιμία.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχει καταδειχθεί βιοϊσοδυναμία του Xigduo με τη συγχωρηγούμενη δαπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν έχουν πραγματοποιηθεί θεραπευτικές κλινικές δοκιμές με τα δισκία Xigduo.

### Δαπαγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη

#### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Σε μια ανάλυση 5 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών της δαπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετης θεραπείας στη μετφορμίνη, τα αποτελέσματα ασφάλειας ήταν παρόμοια με εκείνα της προκαθορισμένης ενοποιημένης ανάλυσης 12 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών της δαπαγλιφλοζίνης (βλέπε Δαπαγλιφλοζίνη, Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας παρακάτω). Δεν ταυτοποιήθηκαν πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες για την ομάδα του συνδυασμού δαπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης συγκριτικά με εκείνες που αναφέρθηκαν για τα επιμέρους συστατικά. Σε μια ξεχωριστή ενοποιημένη ανάλυση της δαπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετης θεραπείας στη μετφορμίνη, 623 άτομα έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη και 523 έλαβαν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με μετφορμίνη.

### Δαπαγλιφλοζίνη

#### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Σε μια προκαθορισμένη ενοποιημένη ανάλυση 13 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, 2.360 άτομα έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και 2.295 έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν υπογλυκαιμία, εξαρτώμενη από το είδος της βασικής θεραπείας, που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε μελέτη. Η συχνότητα εμφάνισης ήσσονων υπογλυκαιμικών επεισοδίων ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων, περιλαμβανομένου του εικονικού φαρμάκου, εξαιρουμένων των μελετών με θεραπεία προσθήκης στη σουλφονυλουρία (SU) και θεραπεία προσθήκης στην ινσουλίνη. Οι συνδυαστικές θεραπείες με σουλφονυλουρία και προσθήκης στην ινσουλίνη είχαν υψηλότερα ποσοστά υπογλυκαιμίας (βλέπε *Υπογλυκαιμία* παρακάτω).

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταυτοποιηθεί στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές του συνδυασμού δαπαγλιφλοζίνη με μετφορμίνη, κλινικές δοκιμές δαπαγλιφλοζίνης και κλινικές δοκιμές μετφορμίνης, καθώς και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Καμία εξ' αυτών δεν διαπιστώθηκε ότι ήταν δόσοεξαρτώμενη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω κατηγοριοποιούνται με βάση τη συχνότητα και την κατηγορία οργανικού συστήματος. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινική δοκιμή της δαπαγλιφλοζίνης και της μετφορμίνης άμεσης αποδέσμευσης και δεδομένα μετά την κυκλοφορία<sup>α</sup>

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Αιδοιοκολπίτιδα , βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων <sup>*,β,γ</sup> Ουρολοίμωξη <sup>*,β,δ</sup>	Μυκητίαση <sup>**</sup>		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία (όταν χρησιμοποιείται με SU ή ινσουλίνη) <sup>β</sup>		Μείωση του ενδαγγειακού όγκου <sup>β,ε</sup> Δίψα <sup>**</sup>	Διαβητική κετοξέωση <sup>κ</sup>	Γαλακτική οξέωση Ανεπάρκεια βιταμίνης B12 <sup>η,ς</sup>
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Διαταραχή της γεύσης <sup>ς</sup> Ζάλη			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Γαστρεντερικά συμπτώματα <sup>θς</sup>		Δυσκοιλιότητα <sup>**</sup> Ξηροστομία <sup>**</sup>		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων					Διαταραχές ηπατικής λειτουργίας <sup>ς</sup> Ηπατίτιδα <sup>ς</sup>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού					Κνίδωση <sup>ς</sup> Ερύθημα <sup>ς</sup> Κνησμός <sup>ς</sup>
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Οσφυαλγία <sup>*</sup>			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσουρία Πολυουρία <sup>*,στ</sup>	Νυκτουρία <sup>**</sup> Νεφρική δυσλειτουργία <sup>*</sup> <sup>*,β</sup>		

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Κνησμός του κόλπου και του αιδοίου** Κνησμός γεννητικών οργάνων**		
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένος αιματοκρίτης <sup>ζ</sup> Μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης <sup>β</sup> Δυσλιπιδαιμία <sup>1</sup>	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος <sup>**β</sup> Αυξημένη ουρία αίματος <sup>**</sup> Μειωμένο σωματικό βάρος <sup>**</sup>		

<sup>α</sup> Ο πίνακας παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν ταυτοποιηθεί από δεδομένα τα οποία συλλέχθηκαν σε περίοδο διάρκειας έως και 24 εβδομάδων (βραχείας διάρκειας) ανεξάρτητα από τη χορήγηση θεραπείας διάσωσης για την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου, με εξαίρεση εκείνα που σημειώνονται με §, για τα οποία η ανεπιθύμητη ενέργεια και οι κατηγορίες συχνότητας βασίζονται σε πληροφορίες από την ΠΧΠ της μετορμίνης στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

<sup>β</sup> Βλέπε αντίστοιχη υποπαράγραφο παρακάτω για επιπρόσθετες πληροφορίες.

<sup>γ</sup> Ο όρος αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και συναφείς λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων περιλαμβάνει π.χ., τους προκαθορισμένους προτιμώμενους όρους: αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη, κολπική λοίμωξη, βαλανίτιδα, μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων, αιδοιοκολπική καντιντίαση, αιδοιοκολπίτιδα, καντιντιασική βαλανίτιδα, καντιντίαση γεννητικών οργάνων, λοίμωξη γεννητικών οργάνων, λοίμωξη ανδρικών γεννητικών οργάνων, λοίμωξη του πέους, αιδοίτιδα, βακτηριακή κολπίτιδα, απόστημα του αιδοίου.

<sup>δ</sup> Ο όρος ουρολοίμωξη περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους, που παρατίθενται κατά σειρά αναφερόμενης συχνότητας: ουρολοίμωξη, κυτίτιδα, ουρολοίμωξη από κολοβακτηρίδιο, λοίμωξη του ουροποιογεννητικού συστήματος, πυελονεφρίτιδα, φλεγμονή του κυστικού τριγώνου, ουρηθρίτιδα, λοίμωξη του νεφρού και προστατίτιδα.

<sup>ε</sup> Ο όρος μειωμένος ενδαγγειακός όγκος περιλαμβάνει, π.χ., τους προκαθορισμένους προτιμώμενους όρους: αφυδάτωση, υποογκαιμία, υπόταση.

<sup>στ</sup> Ο όρος πολουρία περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: πολλακιουρία, πολουρία, αυξημένη αποβολή ούρων.

<sup>ζ</sup> Οι μέσες μεταβολές στον αιματοκρίτη από την έναρξη ήταν 2,30% για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι -0,33% για το εικονικό φάρμακο. Τιμές αιματοκρίτη >55% αναφέρθηκαν σε 1,3% των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι 0,4% των ατόμων υπό εικονικό φάρμακο.

<sup>η</sup> Η μακροχρόνια θεραπεία με μετορμίνη έχει συσχετισθεί με μειωμένη απορρόφηση της βιταμίνης B12 γεγονός που σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική ανεπάρκεια της βιταμίνης B12 (π.χ. μεγαλοβλαστική αναμία).

<sup>θ</sup> Τα γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος και απώλεια της όρεξης εμφανίζονται συχνότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και υποχωρούν αυτόματα στην πλειονότητα των περιπτώσεων.

<sup>ι</sup> Η μέση ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, ήταν: ολική χοληστερόλη 2,5% έναντι -0,0%, HDL χοληστερόλη 6,0% έναντι 2,7%, LDL χοληστερόλη 2,9% έναντι -1,0%, τριγλυκερίδια -2,7% έναντι -0,7%.

<sup>κ</sup> βλέπε ενότητα 4.4

<sup>\*</sup> Αναφέρθηκαν σε ≥ 2% των ατόμων και ≥ 1% περισσότερους και σε τουλάχιστον 3 περισσότερα άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

<sup>\*\*</sup> Αναφέρθηκαν από τον ερευνητή ως δυνητικά σχετιζόμενα, πιθανόν σχετιζόμενα ή σχετιζόμενα με τη θεραπεία της μελέτης και αναφερόμενα σε ≥ 0,2% των ατόμων και κατά ≥ 0,1% περισσότερους και σε τουλάχιστον 3 περισσότερα άτομα, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

## Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### Δαπαγλιφλοζίνη και μετορμίνη

#### Υπογλυκαιμία

Σε μελέτες με δαπαγλιφλοζίνη ως θεραπεία προσθήκης συνδυασμού με μετορμίνη, ήσσονα υπογλυκαιμικά επεισόδια αναφέρθηκαν σε παρόμοιες συχνότητες στην ομάδα που έλαβε δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και μετορμίνη (6,9%) και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και μετορμίνης (5,5%). Δεν αναφέρθηκαν μείζονα υπογλυκαιμικά επεισόδια.

Σε μια μελέτη θεραπείας προσθήκης σε μετοφορμίνη και σουλφονουλουρία διαστήματος έως 24 εβδομάδων, αναφέρθηκαν ήσσονα υπογλυκαιμικά επεισόδια σε 12,8% των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg μαζί με μετοφορμίνη και μια σουλφονουλουρία και σε 3,7% των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο μαζί με μετοφορμίνη και μια σουλφονουλουρία. Δεν αναφέρθηκαν μείζονα υπογλυκαιμικά επεισόδια.

#### Δαπαγλιφλοζίνη

##### Υπογλυκαιμία

Η συχνότητα της υπογλυκαιμίας εξαρτάτο από τον τύπο της βασικής θεραπείας που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε μελέτη.

Για τις μελέτες της δαπαγλιφλοζίνης χορηγούμενης ως θεραπεία προσθήκης στη μετοφορμίνη ή ως θεραπεία προσθήκης στη σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετοφορμίνη), η συχνότητα των ήσσονων υπογλυκαιμικών επεισοδίων ήταν παρόμοια (< 5%) μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων, περιλαμβανομένης της θεραπείας με εικονικό φάρμακο διάρκειας έως και 102 εβδομάδων. Σε όλες τις μελέτες, τα μείζονα υπογλυκαιμικά επεισόδια ήταν όχι συχνά και συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο. Σε μια μελέτη με προσθήκη ινσουλίνης, παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε μια μελέτη θεραπείας προσθήκης στην ινσουλίνη διάρκειας έως και 104 εβδομάδων, αναφέρθηκαν μείζονα υπογλυκαιμικά επεισόδια στο 0,5% και 1,0% των ασθενών της ομάδας δαπαγλιφλοζίνης 10 mg και ινσουλίνης τις Εβδομάδες 24 και 104, αντίστοιχα, και στο 0,5% των ασθενών της ομάδας εικονικού φαρμάκου και ινσουλίνης τις Εβδομάδες 24 και 104. Τις Εβδομάδες 24 και 104, ήσσονα υπογλυκαιμικά επεισόδια αναφέρθηκαν, αντίστοιχα, στο 40,3% και 53,1% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και ινσουλίνη και στο 34,0% και 41,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και με ινσουλίνη.

##### Μείωση του ενδαγγειακού όγκου

Αντιδράσεις που σχετίζονται με μείωση του ενδαγγειακού όγκου (περιλαμβανομένων αναφορών αφυδάτωσης, υποογκαιμίας ή υπότασης) αναφέρθηκαν στο 1,1% και 0,7% των ατόμων, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο < 0,2% των ασθενών με ισορροπημένη κατανομή μεταξύ της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg και του εικονικού φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### Αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων

Αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων αναφέρθηκαν στο 5,5% και 0,6% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης και τα άτομα ανταποκρίθηκαν σε έναν αρχικό κύκλο συμβατικής θεραπείας και σπάνια οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη. Οι λοιμώξεις αυτές ήταν συχνότερες σε θήλεα άτομα (8,4% και 1,2 % για τη δαπαγλιφλοζίνη και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα) και τα άτομα με προηγούμενο ιστορικό ήταν πιθανότερο να έχουν υποτροπιάζουσα λοίμωξη.

##### Ουρολοιμώξεις

Ουρολοιμώξεις αναφέρθηκαν συχνότερα για τη δαπαγλιφλοζίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (4,7% έναντι 3,5%, αντίστοιχα, βλέπε παράγραφο 4.4). Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης και τα άτομα ανταποκρίθηκαν σε έναν αρχικό κύκλο συμβατικής θεραπείας και σπάνια οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη. Οι λοιμώξεις αυτές ήταν συχνότερες στις γυναίκες, και τα άτομα με προηγούμενο ιστορικό ήταν πιθανότερο να έχουν υποτροπιάζουσα λοίμωξη.

##### Αυξημένη κρεατινίνη

Οι σχετικές με την αυξημένη κρεατινίνη ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ομαδοποιημένες (π.χ. μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη αίματος και μειωμένος

ρυθμός σπειραματικής διήθησης). Αυτή η ομαδοποίηση των αντιδράσεων αναφέρθηκε σε 3,2% και 1,8% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία (αρχική τιμή eGFR  $\geq$  60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) η ομαδοποίηση αυτή των αντιδράσεων αναφέρθηκε σε 1,3% και 0,8% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι αντιδράσεις αυτές ήταν συχνότερες σε ασθενείς με αρχική τιμή eGFR  $\geq$  30 και  $<$  60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (18,5% δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι 9.3% εικονικό φάρμακο).

Η περαιτέρω αξιολόγηση ασθενών που είχαν σχετικές με τους νεφρούς ανεπιθύμητες ενέργειες έδειξε ότι οι περισσότεροι είχαν μεταβολές κρεατινίνης ορού  $\leq$  0.5 mg/dL από την αρχική τιμή. Οι αυξήσεις της κρεατινίνης ήταν γενικά παροδικές κατά τη διάρκεια της συνεχούς θεραπείας ή αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

#### Παραθορμόνη (PTH)

Παρατηρήθηκαν μικρές αυξήσεις των επιπέδων της PTH στον ορό, ενώ οι αυξήσεις ήταν μεγαλύτερες σε άτομα με υψηλότερες συγκεντρώσεις PTH κατά την έναρξη. Οι μετρήσεις οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία δεν έδειξαν οστική απώλεια σε περίοδο θεραπείας διάρκειας δύο ετών.

#### Κακοήθειες

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, το συνολικό ποσοστό των ατόμων με κακοήθειες ή μη προσδιορισθέντες όγκους ήταν παρόμοιο μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη (1,50%) και εικονικό φάρμακο/παράγοντα σύγκρισης (1,50%) και δεν υπήρξε σήμα καρκινογένεσης ή μεταλλαξιογένεσης στα δεδομένα μελετών σε ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3). Κατά την αξιολόγηση των περιστατικών εμφάνισης όγκων στα διαφορετικά οργανικά συστήματα, ο σχετικός κίνδυνος που σχετίστηκε με τη δαπαγλιφλοζίνη ήταν υψηλότερος του 1 για ορισμένους όγκους (ουροδόχου κύστης, προστάτη, μαστού) και χαμηλότερος του 1 για άλλους (π.χ. αίματος και λεμφικού συστήματος, ωοθηκών, νεφρικής οδού) χωρίς να συνεπάγεται συνολικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης όγκου σχετιζόμενου με τη δαπαγλιφλοζίνη. Ο αυξημένος/μειωμένος κίνδυνος δεν ήταν στατιστικά σημαντικός για κανένα από τα οργανικά συστήματα. Λαμβάνοντας υπόψη την απουσία ευρημάτων σχετικών με όγκους σε μη κλινικές μελέτες καθώς και τη βραχεία χρονική καθυστέρηση μεταξύ της πρώτης έκθεσης στο φάρμακο και της διάγνωσης του όγκου, δεν θεωρείται πιθανή η αιτιολογική σχέση. Δεδομένου ότι η αριθμητική ανισορροπία των όγκων μαστού, της ουροδόχου κύστης και του προστάτη πρέπει να εξετασθεί προσεκτικά, θα διερευνηθεί περαιτέρω σε μελέτες μετά την κυκλοφορία.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας $\geq$ 65 ετών)

Σε άτομα ηλικίας  $\geq$  65 ετών, ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια αναφέρθηκαν στο 7,7% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και στο 3,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.4). Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια, που σχετιζόταν με τη νεφρική λειτουργία, ήταν τα αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στον ορό. Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παροδικές και αναστρέψιμες. Σε άτομα ηλικίας  $\geq$  65 ετών, ανεπιθύμητες ενέργειες μείωσης του ενδαγγειακού όγκου, που αναφέρονταν συνήθως ως υπόταση, αναφέρθηκαν στο 1,7% και 0,8% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## 4.9 Υπερδοσολογία

Η απομάκρυνση της δαπαγλιφλοζίνης με αιμοκάθαρση δεν έχει μελετηθεί. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση της μετφορμίνης και του γαλακτικού είναι η αιμοκάθαρση.

### Δαπαγλιφλοζίνη

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν εμφάνισε οποιαδήποτε τοξικότητα σε υγιή άτομα κατά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσεων έως και 500 mg (50 φορές υψηλότερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο). Τα άτομα αυτά είχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα γλυκόζης στα ούρα για μια δοσοεξαρτώμενη χρονική περίοδο (τουλάχιστον 5 ημέρες για τη δόση των 500 mg), χωρίς καμία αναφορά αφυδάτωσης, υπότασης ή διαταραχής του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών και χωρίς καμία κλινικά σημαντική επίδραση στο μεσοδιάστημα QTc. Η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου. Σε κλινικές μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν εφάπαξ ημερήσιες δόσεις έως και 100 mg (10 φορές υψηλότερες από τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο) για 2 εβδομάδες σε υγιή άτομα και άτομα με διαβήτη τύπου 2, η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν ελαφρώς υψηλότερη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και δεν ήταν δοσοεξαρτώμενη. Τα ποσοστά των ανεπιθύμητων συμβάντων περιλαμβανομένων αφυδάτωσης ή υπότασης, ήταν παρόμοια με εκείνα του εικονικού φαρμάκου και δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές δοσοεξαρτώμενες μεταβολές των εργαστηριακών παραμέτρων, περιλαμβανομένων των επιπέδων ηλεκτρολυτών στον ορό και των βιολογικών δεικτών της νεφρικής λειτουργίας.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία όπως υπαγορεύεται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

### Μετφορμίνη

Η υψηλή υπερδοσολογία ή οι συνυπάρχοντες κίνδυνοι της μετφορμίνης μπορεί να οδηγήσουν σε γαλακτική οξέωση. Η γαλακτική οξέωση αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για το διαβήτη, Συνδυασμοί από του στόματος χορηγούμενων υπογλυκαιμικών παραγόντων, Κωδικός ATC: A10BD15

### Μηχανισμός δράσης

Το Xigduo συνδυάζει δύο αντιπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα με διαφορετικό και συμπληρωματικό μηχανισμό δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: τη δαπαγλιφλοζίνη, έναν αναστολέα του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2), και την υδροχλωρική μετφορμίνη, ένα μέλος της κατηγορίας των διγουανιδίων.

### Δαπαγλιφλοζίνη

Η δαπαγλιφλοζίνη είναι ένας πολύ ισχυρός (K<sub>i</sub>: 0.55 nM), εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας του του υποτύπου 2 του συμμεταφορέα νατρίου και γλυκόζης (SGLT2).

Ο SGLT2 εκφράζεται εκλεκτικά στους νεφρούς, χωρίς να ανιχνεύεται έκφραση σε περισσότερους από 70 άλλους ιστούς περιλαμβανομένων ήπατος, σκελετικών μυών, λιπώδους ιστού, μαστού, ουροδόχου κύστης και εγκεφάλου. Ο SGLT2 είναι ο κύριος μεταφορέας, που ευθύνεται για την επαναρρόφηση της γλυκόζης από το σπειραματικό διήθημα στη συστηματική κυκλοφορία. Παρά την παρουσία υπεργλυκαιμίας στο διαβήτη τύπου 2, η επαναρρόφηση της διηθούμενης γλυκόζης συνεχίζεται. Η δαπαγλιφλοζίνη βελτιώνει τόσο τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος νηστείας όσο και της μεταγευματικής γλυκόζης, μειώνοντας τη νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης που οδηγεί σε απέκκριση



της γλυκόζης στα ούρα. Αυτή η απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα (γλυκοζουρική επίδραση) παρατηρείται μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης, συνεχίζεται κατά τη διάρκεια του 24ωρου δοσολογικού μεσοδιαστήματος και διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Η ποσότητα της γλυκόζης, που απομακρύνεται από τους νεφρούς μέσω του ανωτέρω μηχανισμού εξαρτάται από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Η δαπαγλιφλοζίνη δεν μειώνει τη φυσιολογική ενδογενή παραγωγή γλυκόζης ως απόκριση στην υπογλυκαιμία. Η δαπαγλιφλοζίνη δρα ανεξάρτητα από την έκκριση και τη δράση της ινσουλίνης. Παρατηρήθηκε βελτίωση στο μοντέλο ομοιόστασης για την εκτίμηση της λειτουργίας των β-κυττάρων (HOMA beta-cell) σε κλινικές μελέτες με δαπαγλιφλοζίνη.

Η απέκκριση γλυκόζης στα ούρα (γλυκοζουρία) με τη δαπαγλιφλοζίνη συσχετίζεται με θερμιδική απώλεια και μείωση του βάρους. Η αναστολή της συμμεταφοράς γλυκόζης και νατρίου από τη δαπαγλιφλοζίνη συσχετίζεται επίσης με ήπια διούρηση και παροδική νατριούρηση.

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν αναστέλλει άλλους μεταφορείς της γλυκόζης σημαντικούς για τη μεταφορά της γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς και εμφανίζει > 1.400 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τον SGLT2 έναντι του SGLT1, το βασικό μεταφορέα στο έντερο που ευθύνεται για την απορρόφηση της γλυκόζης.

#### Μετορμίνη

Η μετορμίνη είναι ένα διγουανιδίο με αντιπεργλυκαιμικές ιδιότητες, το οποίο μειώνει τόσο τη βασική όσο και τη μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος. Δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και ως εκ τούτου δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.

Η μετορμίνη μπορεί να δράσει μέσω τριών μηχανισμών:

- μείωσης της παραγωγής γλυκόζης στο ήπαρ μέσω αναστολής της γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης
- μέτριας αύξησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, βελτιώνοντας την περιφερική πρόσληψη και χρήση της γλυκόζης στους μύες
- επιβράδυνσης της εντερικής απορρόφησης γλυκόζης.

Η μετορμίνη διεγείρει την ενδοκυττάρια σύνθεση γλυκογόνου δρώντας επί της συνθετάσης του γλυκογόνου. Η μετορμίνη αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς ειδικών τύπων μεμβρανικών υποδοχέων της γλυκόζης (GLUT-1 και GLUT-4).

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

##### Δαπαγλιφλοζίνη

Αυξήσεις στην απεκκρινόμενη ποσότητα γλυκόζης στα ούρα παρατηρήθηκαν σε υγιή άτομα και σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μετά τη χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης. Κατά προσέγγιση 70 g γλυκόζης απεκκρίνονταν ημερησίως στα ούρα (αντιστοιχούν σε 280 kcal/ημέρα) με δόση δαπαγλιφλοζίνης 10 mg/ημέρα σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για 12 εβδομάδες. Ενδείξεις συνεχούς απέκκρισης γλυκόζης παρατηρήθηκαν σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στους οποίους χορηγήθηκε δαπαγλιφλοζίνη 10 mg/ημέρα για έως και 2 έτη.

Η απέκκριση γλυκόζης στα ούρα με τη δαπαγλιφλοζίνη οδηγεί επίσης σε οσμωτική διούρηση και αυξήσεις στον όγκο των ούρων σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ο όγκος των ούρων αυξάνεται σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg συνεχίστηκαν μέχρι τις 12 εβδομάδες και ανήλθαν κατά προσέγγιση σε 375 ml/ημέρα. Η αύξηση του όγκου των ούρων συσχετίστηκε με μικρή και παροδική αύξηση της απέκκρισης νατρίου στα ούρα, η οποία δεν συσχετίστηκε με μεταβολές στις συγκεντρώσεις νατρίου στον ορό.

Η απέκκριση ουρικού οξέος στα ούρα αυξήθηκε επίσης παροδικά (για 3-7 ημέρες) και συνοδεύτηκε από συνεχή μείωση των συγκεντρώσεων ουρικού οξέος στον ορό. Στις 24 εβδομάδες, οι μειώσεις στις

συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στον ορό κυμάνθηκαν από -48,3 έως -18,3 micromoles/l (-0,87 έως -0,33 mg/dl).

Συγκρίθηκαν η φαρμακοδυναμική της δόσης των 5 mg δαπαγλιφλοζίνης δύο φορές ημερησίως και της δόσης των 10 mg δαπαγλιφλοζίνης μια φορά ημερησίως σε υγιή άτομα. Η αναστολή της νεφρικής επαναρρόφησης γλυκόζης σε σταθεροποιημένη κατάσταση και η ποσότητα της απεκκρινόμενης γλυκόζης στα ούρα για μια περίοδο 24 ωρών ήταν ίδια για αμφότερα τα δοσολογικά σχήματα.

### Μετορμίνη

Στον άνθρωπο, ανεξάρτητα από την δράση της στην γλυκαιμία, η μετορμίνη έχει ευνοϊκές επιδράσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Αυτό έχει καταδειχθεί σε θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες μεσοπρόθεσμες ή μακροχρόνιες κλινικές μελέτες: η μετορμίνη μειώνει την ολική χοληστερόλη, την LDL χοληστερόλη και τα επίπεδα τριγλυκεριδίων.

Σε κλινικές μελέτες, η χρήση της μετορμίνης συσχετίστηκε είτε με σταθερό βάρος σώματος είτε με μέτρια απώλεια σωματικού βάρους.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η συγχορήγηση δαπαγλιφλοζίνης και μετορμίνης έχει μελετηθεί σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 που δεν ελέγχονταν ικανοποιητικά με μετορμίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης (DPP-4) (σιταγλιπτίνη), σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη. Η θεραπεία δαπαγλιφλοζίνης και μετορμίνης σε όλες τις δόσεις επέφερε κλινικά και στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις της HbA1c και της γλυκόζης νηστείας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με μετορμίνη. Αυτές οι κλινικά σημαντικές γλυκαιμικές επιδράσεις συνεχίστηκαν σε μακροχρόνιες περιόδους επέκτασης έως και 104 εβδομάδων. Μειώσεις της HbA1c παρατηρήθηκαν σε όλες τις υποομάδες με βάση το φύλο, την ηλικία, τη φυλή, τη διάρκεια της νόσου, και το Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) έναρξης. Επιπρόσθετα, την Εβδομάδα 24, κλινικά και στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις, αναφορικά με τις μέσες μεταβολές του σωματικού βάρους από την έναρξη, παρατηρήθηκαν με τις θεραπείες συνδυασμού δαπαγλιφλοζίνης και μετορμίνης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Οι μειώσεις του σωματικού βάρους συνεχίστηκαν στις μακροχρόνιες περιόδους επέκτασης έως και 208 εβδομάδων. Επιπρόσθετα, η προσθήκη δαπαγλιφλοζίνης δύο φορές ημερησίως στη μετορμίνη αποδείχθηκε αποτελεσματική και ασφαλής σε άτομα με διαβήτη τύπου 2. Περαιτέρω, δύο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2 και υπέρταση.

### Γλυκαιμικός έλεγχος

Σε μια ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη μη κατωτερότητας διάρκειας 52 εβδομάδων (με περιόδους επέκτασης 52- και 104-εβδομάδων), η δαπαγλιφλοζίνη 10 mg αξιολογήθηκε ως θεραπεία προσθήκης στη μετορμίνη συγκριτικά με μια σουλφονουλουρία (γλιπιζίδη) ως θεραπεία προσθήκης στη μετορμίνη σε άτομα με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c > 6,5% και ≤ 10%). Τα αποτελέσματα έδειξαν παρόμοια μέση μείωση της HbA1c από την έναρξη μέχρι την Εβδομάδα 52, συγκριτικά με τη γλιπιζίδη, καταδεικνύοντας επομένως μη κατωτερότητα (Πίνακας 2). Την Εβδομάδα 104, η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή της HbA1c από την αρχική τιμή ήταν -0,32% για τη δαπαγλιφλοζίνη και -0,14% για τη γλιπιζίδη, αντίστοιχα. Την Εβδομάδα 208, η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή της HbA1c από την έναρξη ήταν -0,10% για τη δαπαγλιφλοζίνη και 0,20% για τη γλιπιζίδη. Στις 52, 104 και 208 εβδομάδες, ένα σημαντικό χαμηλότερο ποσοστό ατόμων στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης (3,5%, 4,3% και 5,0%, αντίστοιχα) εμφάνισαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο υπογλυκαιμίας συγκριτικά με την ομάδα της γλιπιζίδης (40,8%, 47% και 50,0%, αντίστοιχα). Το ποσοστό των συμμετεχόντων που παρέμειναν στην μελέτη την Εβδομάδα 104 και την Εβδομάδα 208 ήταν 56,2% και 39,7% για την ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και 50,0% και 34,6% για την ομάδα της γλιπιζίδης.

Πίνακας 2. Αποτελέσματα της Εβδομάδας 52 (LOCF<sup>a</sup>) σε μια ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη σύγκρισης της δαπαγλιφλοζίνης με γλιπιζίδη ως προσθήκη στη μετφορμίνη

Παράμετρος	Δαπαγλιφλοζίνη + μετφορμίνη	Γλιπιζίδη + μετφορμίνη
N <sup>b</sup>	400	401
<b>HbA1c (%)</b>		
Έναρξη (μέση τιμή)	7,69	7,74
Μεταβολή από την έναρξη <sup>γ</sup>	-0,52	-0,52
Διαφορά από γλιπιζίδη + μετφορμίνη <sup>γ</sup> (95% CI)	0,00 <sup>δ</sup> (-0,11, 0,11)	
<b>Σωματικό βάρος (kg)</b>		
Έναρξη (μέση τιμή)	88,44	87,60
Μεταβολή από την έναρξη <sup>γ</sup>	-3,22	1,44
Διαφορά από γλιπιζίδη + μετφορμίνη <sup>γ</sup> (95% CI)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

<sup>a</sup>LOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης

<sup>b</sup>Τυχαιοποιημένα άτομα και άτομα που έλαβαν θεραπεία με μέτρηση της αποτελεσματικότητας κατά την έναρξη και τουλάχιστον 1 μέτρηση μετά την έναρξη

<sup>γ</sup>Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

<sup>δ</sup>Μη κατωτερότητα έναντι του συνδυασμού γλιπιζίδη + μετφορμίνη

\*Τιμή  $p < 0,0001$

Η δαπαγλιφλοζίνη ως θεραπεία προσθήκης στη μονοθεραπεία μετφορμίνης, στη μετφορμίνη σε συνδυασμό με σιταγλιπτίνη, σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη (με ή χωρίς επιπρόσθετα από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένης της μετφορμίνης) επέφερε στατιστικά σημαντικές μέσες μειώσεις της HbA1c στις 24 εβδομάδες συγκριτικά με τα άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο ( $p < 0,0001$ , Πίνακες 3, 4 και 5). Η δαπαγλιφλοζίνη 5 mg δύο φορές ημερησίως επέφερε στατιστικά σημαντικές μειώσεις στην HbA1c στις 16 εβδομάδες συγκριτικά με τους συμμετέχοντες που έλαβαν εικονικό φάρμακο ( $p < 0,0001$ , Πίνακας 3).

Οι μειώσεις στην HbA1c που παρατηρήθηκαν την Εβδομάδα 24 διατηρήθηκαν στις μελέτες επιπρόσθετης θεραπείας συνδυασμού. Για τη μελέτη προσθήκης στη μετφορμίνη, οι μειώσεις της HbA1c διατηρήθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 102 (-0,78% και 0,02% προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα). Την Εβδομάδα 48 για το συνδυασμό μετφορμίνης και σιταγλιπτίνης, η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο ήταν -0,44% και 0,15%, αντίστοιχα. Την Εβδομάδα 104 για την ινσουλίνη (με ή χωρίς επιπρόσθετα από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένης της μετφορμίνης), οι μειώσεις στην HbA1c ήταν -0,71% και -0,06% προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Τις Εβδομάδες 48 και 104, η δόση της ινσουλίνης παρέμεινε σταθερή συγκριτικά με την έναρξη σε άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg σε μέση δόση των 76 IU/ημέρα. Στην ομάδα εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε αύξηση της τάξεως των 10,5 IU/ημέρα και 18,3 IU/ημέρα από την έναρξη (μέση δόση των 84 και 92 IU/ημέρα) τις Εβδομάδες 48 και 104, αντίστοιχα. Το ποσοστό των ασθενών που παρέμειναν στη μελέτη μέχρι την Εβδομάδα 104 ήταν 72,4% για την ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg και 54,8% για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Σε μια ξεχωριστή ανάλυση ασθενών υπό θεραπεία με ινσουλίνη και μετφορμίνη, μειώσεις της HbA1c παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης παρατηρήθηκαν σε άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη με ινσουλίνη και μετφορμίνη. Την Εβδομάδα 24, η μεταβολή της HbA1c από την έναρξη σε άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και ινσουλίνη με μετφορμίνη ήταν -0,93%.

Πίνακας 3. Αποτελέσματα (LOCF<sup>a</sup>) ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας έως και 24 εβδομάδων της δαπαγλιφλοζίνης σε θεραπεία προσθήκης συνδυασμού με μετφορμίνη ή μετφορμίνη και σιταγλιπτίνη

	Θεραπεία προσθήκης συνδυασμού					
	Μετφορμίνη <sup>1</sup>		Μετφορμίνη <sup>1,β</sup>		Μετφορμίνη <sup>1</sup> + Σιταγλιπτίνη <sup>2</sup>	
	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg QD	Εικονικό φάρμακο QD	Δαπαγλιφλοζίνη 5 mg BID	Εικονικό φάρμακο BID	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg QD	Εικονικό φάρμακο QD
<b>N<sup>γ</sup></b>	135	137	99	101	113	113
<b>HbA1c (%)</b>						
Έναρξη (μέση τιμή)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Μεταβολή από την έναρξη <sup>δ</sup>	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>δ</sup> (95% CI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,35* (-0,52, -0,18)		-0,40* (-0,58, -0,23)	
<b>Άτομα (%) που πέτυχαν: HbA1c &lt; 7%</b>						
Προσαρμοσμένη για την έναρξη	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
<b>Βάρος σώματος (kg)</b>						
Έναρξη (μέση τιμή)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Μεταβολή από την έναρξη <sup>δ</sup>	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>δ</sup> (95% CI)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,88*** (-2,52, -1,24)		-1,87* (-2,61, -1,13)	

---

Συντομογραφίες: QD: μια φορά ημερησίως, BID: δύο φορές ημερησίως

<sup>1</sup>Μετφορμίνη  $\geq 1500$  mg/ημέρα, <sup>2</sup>Σιταγλιπτίνη 100 mg/ημέρα

<sup>a</sup>LOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (προ της θεραπείας διάσωσης για τα άτομα που έλαβαν θεραπεία διάσωσης)

<sup>β</sup>Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 16 εβδομάδων

<sup>γ</sup>Όλα τα τυχαιοποιημένα άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση του διπλά-τυφλού φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης κατά τη διάρκεια της βραχείας διπλά-τυφλής περιόδου

<sup>δ</sup>Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

\* Τιμή  $p < 0,0001$  έναντι του εικονικού φαρμάκου + από του στόματος χορηγούμενου υπογλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος

\*\* Τιμή  $p < 0,05$  έναντι του εικονικού φαρμάκου + από του στόματος χορηγούμενου υπογλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος

\*\*\* Η ποσοστιαία μεταβολή του σωματικού βάρους αναλύθηκε ως βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ( $p < 0,0001$ ). Η απόλυτη μεταβολή στο σωματικό βάρος (σε κιλά) αναλύθηκε με ονομαστική τιμή  $p < 0,0001$ .

Πίνακας 4. Αποτελέσματα ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης διάρκειας 24 εβδομάδων της δαπαγλιφλοζίνης σε θεραπεία προσθήκης συνδυασμού με μετφορμίνη και μια σουλφονουλουρία

<b>Θεραπεία προσθήκης συνδυασμού</b>		
<b>Σουλφονουλουρία + Μετφορμίνη<sup>1</sup></b>		
	<b>Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg</b>	<b>Εικονικό φάρμακο</b>
<b>N<sup>a</sup></b>	108	108
<b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b>		
Έναρξη (μέση τιμή)	8,08	8,24
Μεταβολή από την Έναρξη <sup>γ</sup>	-0,86	-0,17
Διαφορά από το Εικονικό Φάρμακο <sup>γ</sup> (95% CI)	-0,69* (-0,89, -0,49)	
<b>Άτομα (%) που πέτυχαν: HbA1c &lt; 7%</b>		
Προσαρμοσμένη για την έναρξη	31,8*	11,1
<b>Βάρος Σώματος (kg)</b>		
Έναρξη (μέση τιμή)	88,57	90,07
Μεταβολή από την Έναρξη <sup>γ</sup>	-2,65	-0,58
Διαφορά από το Εικονικό Φάρμακο <sup>γ</sup> (95% CI)	-2,07* (-2,79, -1,35)	

<sup>1</sup>Μετφορμίνη (μορφές άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης)  $\geq 1500$  mg/ημέρα μαζί με τη μέγιστη ανεκτή δόση, που πρέπει να είναι τουλάχιστον το ήμισυ της μέγιστης δόσης μιας σουλφονουλουρίας, για διάστημα τουλάχιστον 8 εβδομάδων προ της ένταξης.

<sup>a</sup>Τυχαιοποιημένα άτομα και άτομα που έλαβαν θεραπεία με μέτρηση της αποτελεσματικότητας κατά την έναρξη και τουλάχιστον 1 μέτρηση μετά την έναρξη.

<sup>b</sup>Η HbA1c προσδιορίστηκε μέσω διαχρονικής ανάλυσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (Longitudinal Repeated Measures, LRM)

<sup>γ</sup>Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

\*Τιμή  $p < 0,0001$  έναντι του εικονικού φαρμάκου + από του στόματος χορηγούμενου(ων) υπογλυκαιμικού(ων) φαρμακευτικού(ων) προϊόντος(ων)

Πίνακας 5. Αποτελέσματα την Εβδομάδα 24 (LOCF<sup>a</sup>) σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της δαπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με ινσουλίνη (ως μονοθεραπεία ή με από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένης της μετφορμίνης)

Παράμετρος	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg + ινσουλίνη ± από του στόματος υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα <sup>2</sup>	Εικονικό φάρμακο + ινσουλίνη ± από του στόματος υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα <sup>2</sup>
<b>N<sup>β</sup></b>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
Έναρξη (μέση τιμή)	8,58	8,46
Μεταβολή από την έναρξη <sup>γ</sup>		
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>γ</sup>	-0,90	-0,30
(95% CI)	(-0,60*, (-0,74, -0,45))	
<b>Βάρος σώματος (kg)</b>		
Έναρξη (μέση τιμή)	94,63	94,21
Μεταβολή από την έναρξη <sup>γ</sup>	-1,67	0,02
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>γ</sup>	-1,68*	
(95% CI)	(-2,19, -1,18)	
<b>Μέση ημερήσια δόση ινσουλίνης (IU)<sup>1</sup></b>		
Έναρξη (μέση τιμή)	77,96	73,96
Μεταβολή από την έναρξη <sup>γ</sup>	-1,16	5,08
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>γ</sup>	-6,23*	
(95% CI)	(-8,84, -3,63)	
Άτομα με μέση μείωση της ημερήσιας δόσης ινσουλίνης τουλάχιστον κατά 10% (%)	19,7**	11,0

<sup>a</sup>LOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (πριν ή κατά την ημερομηνία της πρώτης ανοδικής τιτλοποίησης της ινσουλίνης, αν χρειάστηκε)

<sup>β</sup>Όλα τα τυχαιοποιημένα άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση του διπλά-τυφλού φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης κατά τη διάρκεια της βραχείας διπλά-τυφλής περιόδου

<sup>γ</sup>Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή και την παρουσία ενός χορηγούμενου από του στόματος υπογλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος

\*Τιμή  $p < 0,0001$  έναντι εικονικού φαρμάκου + ινσουλίνης ± από του στόματος χορηγούμενο υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν

\*\*Τιμή  $p < 0,05$  έναντι εικονικού φαρμάκου + ινσουλίνης ± από του στόματος χορηγούμενο υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν

<sup>1</sup>Ανοδική τιτλοποίηση των σχημάτων ινσουλίνης (περιλαμβανομένης της ινσουλίνης βραχείας και ενδιάμεσης δράσης και της βασικής ινσουλίνης) επιτρεπόταν μόνον εάν τα άτομα πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG).

<sup>2</sup>Το 50% των ατόμων ήταν υπό μονοθεραπεία ινσουλίνης κατά την έναρξη, το 50% λάμβανε 1 ή 2 από του στόματος χορηγούμενο(α) υπογλυκαιμικό(α) φαρμακευτικό(α) προϊόν(τα) επιπρόσθετα με ινσουλίνη: Από τη δεύτερη αυτή ομάδα, το 80% ήταν υπό μονοθεραπεία μετφορμίνης, το 12% ήταν υπό θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονουρία, και οι υπόλοιποι ήταν υπό θεραπεία με από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα.

### Γλυκόζη πλάσματος νηστείας

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη ως προσθήκη είτε στη μονοθεραπεία μετφορμίνης (δαπαγλιφλοζίνη 10 mg μια φορά ημερησίως ή δαπαγλιφλοζίνη 5 mg δύο φορές ημερησίως) ή σε μετφορμίνη και σιταγλιπτίνη, σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη επέφερε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (-1,90 έως -1,20 mmol/l [-34,2 έως -21,7 mg/dl]) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (-0,58 έως 0,18 mmol/l [-10,4 έως 3,3 mg/dl]) την Εβδομάδα 16 (5 mg δύο φορές ημερησίως) ή την Εβδομάδα 24. Η επίδραση αυτή παρατηρήθηκε την Εβδομάδα 1 της θεραπείας και διατηρήθηκε στις μελέτες επέκτασης μέχρι την Εβδομάδα 104.

### Μεταγευματική γλυκόζη

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ως προσθήκη σε σιταγλιπτίνη και μετφορμίνη οδήγησε σε μειώσεις στη μεταγευματική γλυκόζη 2 ωρών στις 24 εβδομάδες οι οποίες διατηρήθηκαν έως και την Εβδομάδα 48.

### Σωματικό βάρος

Η δαπαγλιφλοζίνη ως προσθήκη σε μονοθεραπεία μετφορμίνης ή σε συνδυασμό μετφορμίνης και σιταγλιπτίνης, σουλφονουλουρίας ή ινσουλίνης (με ή χωρίς επιπρόσθετα από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένης της μετφορμίνης) οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους έως και τις 24 εβδομάδες ( $p < 0,0001$ , Πίνακες 3, 4 και 5). Οι επιδράσεις αυτές διατηρήθηκαν σε μακροχρόνιες δοκιμές. Στις 48 εβδομάδες, η διαφορά για τη δαπαγλιφλοζίνη ως προσθήκη σε μετφορμίνη και σιταγλιπτίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ήταν -2,07 kg. Στις 102 εβδομάδες, η διαφορά για τη δαπαγλιφλοζίνη ως προσθήκη στη μετφορμίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ή ως προσθήκη στην ινσουλίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ήταν -2,14 και -2,88 kg, αντίστοιχα.

Ως θεραπεία προσθήκης σε μετφορμίνη σε μια ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη μη κατωτερότητας, η δαπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μεταβολή του σωματικού βάρους σε σύγκριση με τη γλιπιζίδη κατά -4,65 kg στις 52 εβδομάδες ( $p < 0,0001$ , Πίνακας 2), η οποία διατηρήθηκε στις 104 και 208 εβδομάδες (-5,06 kg και -4,38 kg, αντίστοιχα).

Μια μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων σε 182 διαβητικά άτομα με τη χρήση απορροφησιμετρίας διπλής δέσμης ακτίνων (DXA), που πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της σύστασης του σώματος κατέδειξε μειώσεις με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και μετφορμίνη συγκριτικά με εικονικό φάρμακο και μετφορμίνη, αντίστοιχα, στο σωματικό βάρος και τη λιπώδη μάζα σώματος όπως μετράται με DXA και όχι στο μη λιπώδη ιστό ή την απώλεια υγρών. Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και μετφορμίνη κατέδειξε αριθμητική μείωση του σπλαχνικού λιπώδους ιστού συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και μετφορμίνη σε μια υπομελέτη μαγνητικής τομογραφίας.

### Αρτηριακή πίεση

Σε μια προκαθορισμένη ενοποιημένη ανάλυση 13 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg οδήγησε σε μεταβολή της συστολικής αρτηριακής πίεσης από την έναρξη της τάξεως του -3,7 mmHg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά -1,8 mmHg έναντι -0,5 mmHg για τη συστολική και -0,5 mmHg για τη διαστολική αρτηριακή πίεση στην ομάδα εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 24. Παρόμοιες μειώσεις παρατηρήθηκαν έως τις 104 εβδομάδες.

Σε δύο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, ένα σύνολο 1.062 ασθενών με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2 και υπέρταση (παρά την προϋπάρχουσα σταθερή αγωγή με έναν AMEA-I ή ARB σε μια μελέτη και έναν AMEA-I ή ARB μαζί με μια επιπρόσθετη αντιυπερτασική θεραπεία σε άλλη μελέτη) έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ή εικονικό φάρμακο. Την Εβδομάδα 12 των δύο μελετών, η δαπαγλιφλοζίνη 10 mg μαζί με τη συνήθη αντιδιαβητική θεραπεία επέφερε βελτίωση της HbA1c και μείωσε τη διορθωμένη με εικονικό φάρμακο συστολική αρτηριακή πίεση κατά 3,1 και 4,3 mmHg, αντίστοιχα.



### Καρδιαγγειακή ασφάλεια

Στα πλαίσια του κλινικού προγράμματος πραγματοποιήθηκε μια μετα-ανάλυση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στο κλινικό πρόγραμμα, 34,4% των ατόμων είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (εξαιρουμένης της υπέρτασης) κατά την έναρξη και το 67,9% είχαν υπέρταση. Τα καρδιαγγειακά επεισόδια αξιολογήθηκαν από ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση του πρώτου συμβάματος μιας εκ των ακόλουθων εκβάσεων: καρδιαγγειακού θανάτου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ) ή νοσηλείας για ασταθή στηθάγχη. Επεισόδια που αφορούσαν στο πρωτεύον τελικό σημείο εμφανίστηκαν σε ποσοστό της τάξεως του 1,62% ανά ανθρωποέτος ασθενούς σε άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και 2,06% ανά ανθρωποέτος ασθενούς στα άτομα που έλαβαν τον παράγοντα σύγκρισης. Η αναλογία κινδύνου κατά τη σύγκριση της δαπαγλιφλοζίνης με τον παράγοντα σύγκρισης ήταν 0,79 (95% Διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 0,58, 1,07), υποδεικνύοντας ότι στη συγκεκριμένη ανάλυση η δαπαγλιφλοζίνη δεν συσχετίζεται με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, ΕΜ και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παρατηρήθηκαν με αναλογία κινδύνου 0,77 (95% CI: 0,54, 1,10).

### Ασθενείς με αρχική τιμή HbA1c $\geq$ 9%

Σε μια προκαθορισμένη ανάλυση ασθενών με αρχική τιμή HbA1c  $\geq$  9,0%, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg επέφερε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c την Εβδομάδα 24 ως προσθήκη στη μετφορμίνη (προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη: -1,32% και -0,53% για τη δαπαγλιφλοζίνη και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα).

### Μετφορμίνη

Η προοπτική τυχαιοποιημένη (UKPDS) μελέτη έχει τεκμηριώσει το μακροχρόνιο όφελος του εντατικού ελέγχου της γλυκόζης αίματος στο διαβήτη τύπου 2. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων για τους υπέρβαρους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μετφορμίνη μετά από αποτυχία της αποκλειστικά διατροφικής προσέγγισης έδειξε:

- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου οποιασδήποτε σχετιζόμενης με το διαβήτη επιπλοκής στην ομάδα της μετφορμίνης (29,8 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς) έναντι της δίαιτας μόνο (43,3 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς),  $p=0,0023$ , και έναντι των συνδυασμένων ομάδων μονοθεραπείας σουλφονουρίας και ινσουλίνης (40,1 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς),  $p=0,0034$ .
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου οποιασδήποτε σχετιζόμενης με το διαβήτη θνησιμότητας: μετφορμίνη 7,5 συμβάντα/1000 ανθρωποέτη ασθενούς, δίαιτα μόνη 12,7 συμβάντα/1000 ανθρωποέτη ασθενούς,  $p=0,017$ .
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου συνολικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13,5 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς έναντι της δίαιτας μόνης 20,6 συμβάντα/1000 ανθρωποέτη ασθενούς, ( $p=0,011$ ), και έναντι των συνδυασμένων ομάδων μονοθεραπείας σουλφονουρίας και ινσουλίνης 18,9 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς ( $p=0,021$ ).
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς, δίαιτα μόνη 18 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς ( $p=0,01$ ).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Xigduo σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα δισκία συνδυασμού Xigduo θεωρούνται βιοϊσοδύναμα με τη συγχορήγηση των αντίστοιχων δόσεων δαπαγλιφλοζίνης και υδροχλωρικής μετφορμίνης χορηγούμενων μαζί ως ξεχωριστά δισκία.

Η φαρμακοκινητική της δαπαγλιφλοζίνης 5 mg δύο φορές ημερησίως και της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg μια φορά ημερησίως συγκρίθηκε σε υγιή άτομα. Η χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης 5 mg δύο φορές ημερησίως παρείχε παρόμοιες συνολικές εκθέσεις ( $AUC_{ss}$ ) σε διάστημα 24 ωρών όπως η δαπαγλιφλοζίνη 10 mg χορηγούμενη μια φορά ημερησίως. Όπως αναμενόταν, η δαπαγλιφλοζίνη 5 mg χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως συγκριτικά με τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg μια φορά ημερησίως οδήγησε σε χαμηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις της δαπαγλιφλοζίνης στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) και υψηλότερες ελάχιστες συγκεντρώσεις της δαπαγλιφλοζίνης στο πλάσμα ( $C_{min}$ ).

### Αλληλεπίδραση με την τροφή

Η χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε υγιείς εθελοντές μετά από γεύμα πλούσιο σε λιπαρά και μετά από κατάσταση νηστείας είχε ως αποτέλεσμα τον ίδιο βαθμό έκθεσης για τη δαπαγλιφλοζίνη και τη μετφορμίνη. Το γεύμα επέφερε καθυστέρηση στην επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων κατά 1 έως 2 ώρες και μείωση στην μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά 29% της δαπαγλιφλοζίνης και 17% της μετφορμίνης. Οι μεταβολές αυτές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Οι ακόλουθες αναφορές αντιπροσωπεύουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των επιμέρους δραστικών ουσιών αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

### Δαπαγλιφλοζίνη

#### Απορρόφηση

Η δαπαγλιφλοζίνη απορροφήθηκε ταχέως και ικανοποιητικά μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της δαπαγλιφλοζίνης ( $C_{max}$ ) επιτυγχάνονται συνήθως εντός 2 ωρών μετά τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Οι γεωμετρικές μέσες τιμές  $C_{max}$  και  $AUC_t$  της δαπαγλιφλοζίνης σε σταθερή κατάσταση μετά τη χορήγηση δόσεων των 10 mg δαπαγλιφλοζίνης μια φορά ημερησίως ήταν 158 ng/ml και 628 ng h/ml, αντίστοιχα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά την από του στόματος χορήγηση μίας δόσης των 10 mg είναι 78%.

#### Κατανομή

Η δαπαγλιφλοζίνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό περίπου 91%. Η πρωτεϊνική σύνδεση δεν μεταβλήθηκε σε διάφορες νοσηρές καταστάσεις (π.χ. νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία). Ο μέσος όγκος κατανομής της δαπαγλιφλοζίνης σε σταθερή κατάσταση ήταν 118 l.

#### Βιομετασχηματισμός

Η δαπαγλιφλοζίνη υφίσταται εκτενή μεταβολισμό κυρίως προς σχηματισμό 3-O-γλυκουρονιδίου δαπαγλιφλοζίνης, που είναι ανενεργός μεταβολίτης. Το 3-O-γλυκουρονίδιο δαπαγλιφλοζίνης ή άλλοι μεταβολίτες δεν συμβάλλουν στις υπογλυκαιμικές επιδράσεις. Ο σχηματισμός του 3-O-γλυκουρονιδίου δαπαγλιφλοζίνης διαμεσολαβείται από το UGT1A9, ένζυμο που απαντάται στο ήπαρ και τους νεφρούς, και ο διαμεσολαβούμενος από το κυτόχρωμα CYP μεταβολισμός ήταν μια δευτερεύουσα οδός κάθαρσης στον άνθρωπο.

### Αποβολή

Οι μέσες τιμές ημίσειας ζωής τελικής φάσης στο πλάσμα ( $t_{1/2}$ ) για τη δαπαγλιφλοζίνη ήταν 12,9 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης δαπαγλιφλοζίνης 10 mg σε υγιή άτομα. Η μέση συνολική συστηματική κάθαρση της χορηγούμενης ενδοφλεβίως δαπαγλιφλοζίνης ήταν 207 ml/min. Η δαπαγλιφλοζίνη και οι σχετιζόμενοι μεταβολίτες αποβάλλονται κατά κύριο λόγο μέσω απέκκρισης στα ούρα με ποσοστό μικρότερο του 2% ως αναλλοίωτη δαπαγλιφλοζίνη. Μετά τη χορήγηση δόσης 50 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-δαπαγλιφλοζίνης, ανακτήθηκε το 96%, 75% στα ούρα και το 21% στα κόπρανα. Στα κόπρανα, το 15% κατά προσέγγιση της δόσης απεκκρίθηκε ως μητρική ένωση.

### Γραμμικότητα

Η έκθεση στη δαπαγλιφλοζίνη αυξήθηκε αναλογικά ως προς την τμηματική δόση της δαπαγλιφλοζίνης στο εύρος των 0,1 έως 500 mg και η φαρμακοκινητική της δεν μεταβλήθηκε με την πάροδο του χρόνου κατά την επαναλαμβανόμενη ημερήσια χορήγηση για έως και 24 εβδομάδες.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε σταθερή κατάσταση (20 mg δαπαγλιφλοζίνης μια φορά ημερησίως για 7 ημέρες), τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (όπως προσδιορίζεται από την κάθαρση ιοεξόλης στο πλάσμα) είχαν μέσες συστηματικές εκθέσεις δαπαγλιφλοζίνης 32%, 60% και 87% υψηλότερες, αντίστοιχα, σε σχέση με εκείνες των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η 24ωρη απέκκριση γλυκόζης στα ούρα σε σταθερή κατάσταση ήταν σε υψηλό βαθμό εξαρτώμενη από τη νεφρική λειτουργία και 85, 52, 18 και 11 g γλυκόζης/ημέρα απεκκρίνονταν σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Οι επιπτώσεις της αιμοκάθαρσης στην έκθεση της δαπαγλιφλοζίνης δεν είναι γνωστές.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε άτομα με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίες A και B κατά Child-Pugh), η μέση  $C_{\max}$  και AUC της δαπαγλιφλοζίνης ήταν έως και 12% και 36% υψηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με τα προσαρμοσμένα υγιή άτομα ελέγχου. Οι διαφορές αυτές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές. Σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) η μέση  $C_{\max}$  και AUC της δαπαγλιφλοζίνης ήταν 40% και 67% υψηλότερες συγκριτικά με τα εξομοιωμένα υγιή άτομα, αντίστοιχα.

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς ( $\geq 65$ ετών)*

Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική αύξηση στην έκθεση με βάση αποκλειστικά την ηλικία σε άτομα ηλικίας έως και 70 ετών. Ωστόσο, μπορεί να αναμένεται αυξημένη έκθεση λόγω ηλικιοεξαρτώμενης μείωσης της νεφρικής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την έκθεση σε ασθενείς ηλικίας > 70 ετών.

#### *Φύλο*

Η μέση  $AUC_{ss}$  της δαπαγλιφλοζίνης στις γυναίκες εκτιμήθηκε ότι είναι 22% υψηλότερη σε σχέση με τους άνδρες.

#### *Φυλή*

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις συστηματικές εκθέσεις μεταξύ της Λευκής, της Μαύρης ή της Ασιατικής φυλής.

#### *Σωματικό βάρος*

Διαπιστώθηκε μείωση της έκθεσης στη δαπαγλιφλοζίνη με την αύξηση του βάρους. Συνεπώς, οι ασθενείς με χαμηλό βάρος μπορεί να έχουν κάποιου βαθμού αυξημένη έκθεση και οι ασθενείς με υψηλό βάρος κάποιου βαθμού μειωμένη έκθεση. Ωστόσο, οι διαφορές στην έκθεση δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχει μελετηθεί.

### Μεθορμίνη

#### Απορρόφηση

Μετά από μία από του στόματος δόση μεθορμίνης, ο  $t_{max}$  επιτυγχάνεται σε 2,5 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός δισκίου μεθορμίνης των 500 mg ή 850 mg είναι κατά προσέγγιση 50-60% σε υγιή άτομα. Μετά την από του στόματος χορήγηση μιας δόσης, το μη απορροφηθέν κλάσμα που ανακτήθηκε στα κόπρανα ήταν 20-30%.

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η απορρόφηση της μεθορμίνης υφίσταται κορεσμό και είναι ατελής. Θεωρείται ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μεθορμίνης είναι μη-γραμμική. Στις συνήθεις δόσεις και δοσολογικά σχήματα, οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 24-48 ωρών και είναι σε γενικές γραμμές μικρότερες από 1 µg/ml. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, τα μέγιστα επίπεδα μεθορμίνης στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) δεν υπερέβησαν τα 5 µg/ml, ακόμα και στις μέγιστες δόσεις.

### Κατανομή

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα. Η μεθορμίνη κατανέμεται στα ερυθροκύτταρα. Η μέγιστη τιμή στο αίμα είναι χαμηλότερη από τη μέγιστη τιμή στο πλάσμα και εμφανίζεται περίπου στον ίδιο χρόνο. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια αντιπροσωπεύουν πιθανότατα ένα δευτερεύον διαμέρισμα κατανομής. Ο μέσος όγκος κατανομής ( $V_d$ ) κυμαίνεται μεταξύ 63-276 l.

### Βιομετασχηματισμός

Η μεθορμίνη απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Κανένας μεταβολίτης δεν έχει ταυτοποιηθεί στον άνθρωπο.

### Αποβολή

Η νεφρική κάθαρση της μεθορμίνης είναι > 400 ml/min, γεγονός που δείχνει ότι η μεθορμίνη αποβάλλεται μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής απέκκρισης. Μετά την από του στόματος χορήγηση μίας δόσης, ο φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής είναι κατά προσέγγιση 6,5 ώρες.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (με βάση τη μέτρηση της κάθαρσης κρεατινίνης), ο χρόνος ημίσειας ζωής πλάσματος και αίματος της μεθορμίνης είναι παρατεταμένος και η νεφρική κάθαρση μειώνεται αναλογικά με τη μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μεθορμίνης στο πλάσμα.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Συγχορήγηση δαπαγλιφλοζίνης και μεθορμίνης

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων.

Οι παρακάτω αναφορές αντικατοπτρίζουν τα προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια των επιμέρους δραστικών ουσιών του Xigduo.

### Δαπαγλιφλοζίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και γονιμότητας. Η δαπαγλιφλοζίνη δεν προκάλεσε ογκογένεση, είτε σε ποντικούς είτε σε αρουραίους, σε οποιαδήποτε από τις δόσεις, που αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια διατηρών μελετών καρκινογένεσης.

### Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη

Η άμεση χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης σε απογαλακτισμένους νεαρούς αρουραίους και η έμμεση έκθεση κατά την όψιμη περίοδο της κύησης (χρονικές περιόδους που αντιστοιχούν στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης όσον αφορά στην ωρίμανση των νεφρών στον άνθρωπο) και τη γαλουχία συσχετίζονται αμφοτέρως με αυξημένη επίπτωση και/ή βαρύτητα διάτασης της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων στους απογόνους.

Σε μια μελέτη τοξικότητας σε νεαρά ζώα, όταν η δαπαγλιφλοζίνη χορηγήθηκε άμεσα σε νεαρούς αρουραίους από τη μεταγεννητική ημέρα 21 μέχρι τη μεταγεννητική ημέρα 90, αναφέρθηκε διάταση της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα. Οι εκθέσεις των νεογνών στη χαμηλότερη ελεγχόμενη δόση ήταν  $\geq 15$  φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο. Τα ευρήματα αυτά συσχετίστηκαν με δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στο βάρος των νεφρών και μακροσκοπική διόγκωση των νεφρών σε όλες τις δόσεις. Η διάταση της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων που παρατηρήθηκε σε νεαρά ζώα δεν αντιστράφηκε πλήρως εντός της κατά προσέγγιση ανάκαμψης του ενός μηνός.

Σε μια ξεχωριστή μελέτη προ-και μεταγεννητικής ανάπτυξης, οι μητέρες αρουραίοι έλαβαν δόση από την ημέρα 6 της κύησης μέχρι την ημέρα 21 της μεταγεννητικής περιόδου και τα νεογνά εκτέθηκαν έμμεσα στο φάρμακο *in utero* και καθ' όλη τη διάρκεια της γαλουχίας. (Διεξήχθη μια δορυφορική μελέτη για την εκτίμηση των εκθέσεων δαπαγλιφλοζίνης στο γάλα και σε νεογνά). Αυξημένη επίπτωση ή βαρύτητα της διάτασης της νεφρικής πυέλου παρατηρήθηκε σε ενήλικες απογόνους θεραπευμένων μητέρων, μολονότι εμφανίστηκε αποκλειστικά στην υψηλότερη μελετώμενη δόση (οι σχετιζόμενες με τη μητέρα και το νεογνό εκθέσεις στη δαπαγλιφλοζίνη ήταν 1.415 φορές και 137 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, από τις τιμές στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο). Επιπρόσθετη αναπτυξιακή τοξικότητα περιορίστηκε σε δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στο σωματικό βάρος των νεογνών και παρατηρήθηκε μόνο σε δόσεις  $\geq 15$  mg/kg/ημέρα (συνδέεται με εκθέσεις των νεογνών  $\geq 29$  φορές των τιμών στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο). Η μητρική τοξικότητα ήταν εμφανής μόνο στην υψηλότερη μελετώμενη δόση, και περιορίστηκε σε παροδικές μειώσεις στο σωματικό βάρος και την κατανάλωση τροφής κατά τη λήψη της δόσης. Το επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) για την αναπτυξιακή τοξικότητα, στη χαμηλότερη μελετώμενη δόση, συσχετίζεται με πολλαπλάσια συστηματική έκθεση της μητέρας, κατά προσέγγιση 19 φορές της τιμής στον άνθρωπο, στη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο.

Σε επιπρόσθετες μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους και κονίκλους, η δαπαγλιφλοζίνη χορηγήθηκε για μεσοδιαστήματα που συμπίπτουν με τις σημαντικές περιόδους οργανογένεσης σε κάθε είδος. Δεν παρατηρήθηκαν ούτε μητρική ούτε αναπτυξιακή τοξικότητα σε κονίκλους σε οποιαδήποτε μελετώμενη δόση. Η υψηλότερη μελετώμενη δόση συνδέεται με πολλαπλή συστηματική έκθεση κατά προσέγγιση 1.191 φορές μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο. Στους αρουραίους, η δαπαγλιφλοζίνη δεν ήταν ούτε εμβρυοτοξική ούτε τερατογόνος σε εκθέσεις έως και 1.441 φορές πάνω από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο.

### Μετφορμίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου:

Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463)  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i))  
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)  
Νατριούχο γλυκολικό άμυλο τύπου Α

#### Επικάλυψη δισκίου:

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1520(iii))  
Τάλκης (E553b)  
Διοξείδιο τιτανίου (E171)  
Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172)  
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 έτη

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες για τη φύλαξή του.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες PVC/ PCTFE /Alu.

#### Συσκευασίες:

14, 28, 56 και 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε μη διάτρητες κυψέλες.  
60x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε διάτρητες κυψέλες μιας δόσης.  
Πολυσυσκευασία που περιέχει 196 (2 συσκευασίες των 98) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε μη διάτρητες κυψέλες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

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

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

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

EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 δισκίο (μονάδα δόσης)

EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) δισκία (πολλαπλή συσκευασία)

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

16 Ιανουαρίου, 2014

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Xigduo 5 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης και 1000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο (δισκίο).

Κίτρινα, αμφίκυρτα, διαστάσεων 10,5 x 21,5 mm ωοειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη "5/1000" στη μια πλευρά και την ένδειξη "1069" από την άλλη πλευρά.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Xigduo ενδείκνυται σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα και την άσκηση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου

- σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με τη μέγιστη ανεκτή δόση μονοθεραπείας με μετφορμίνη
- σε συνδυασμό με άλλα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένης της ινσουλίνης, σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με μετφορμίνη και τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1 για διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με διαφόρους συνδυασμούς)
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη συνδυασμό δαπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης με τη μορφή ξεχωριστών δισκίων.



## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Δοσολογία

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με μονοθεραπεία μετορμίνης ή μετορμίνη σε συνδυασμό με άλλα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα περιλαμβανομένης της ινσουλίνης

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο δύο φορές ημερησίως. Κάθε δισκίο περιέχει σταθερή δόση δαπαγλιφλοζίνης και μετορμίνης (βλέπε παράγραφο 2). Οι ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με μετορμίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένης της ινσουλίνης, πρέπει να λαμβάνουν συνολική ημερήσια δόση Xigduo ισοδύναμη με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και τη συνολική ημερήσια δόση της μετορμίνης ή την πλησιέστερη κατάλληλη θεραπευτική δόση, που ήδη λαμβάνουν. Όταν το Xigduo χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή ένα εκκριταγωγό της ινσουλίνης όπως μια σουλφονουρία, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης ινσουλίνης ή σουλφονουρίας για τη μείωση του κινδύνου της υπογλυκαιμίας (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).

Για ασθενείς που μεταβαίνουν από θεραπεία με ξεχωριστά δισκία δαπαγλιφλοζίνης και μετορμίνης

Οι ασθενείς που μεταβαίνουν από θεραπεία με ξεχωριστά δισκία δαπαγλιφλοζίνης (συνολική ημερήσια δόση 10 mg) και μετορμίνης σε θεραπεία με το Xigduo, πρέπει να λαμβάνουν την ίδια ημερήσια δόση δαπαγλιφλοζίνης και μετορμίνης που ήδη λαμβάνουν ή την πλησιέστερη κατάλληλη θεραπευτική δόση μετορμίνης.

### Ειδικόί πληθυσμοί

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] < 60 ml/min ή εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)*

Καθώς η μετορμίνη αποβάλλεται εν μέρει από τους νεφρούς, και δεδομένου ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, αυτό το φαρμακευτικό αυτό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά όσο αυξάνεται η ηλικία. Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας είναι απαραίτητη προκειμένου να βοηθήσει στην πρόληψη της σχετιζόμενης με μετορμίνη γαλακτικής οξέωσης, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος μείωσης του ενδαγγειακού όγκου με δαπαγλιφλοζίνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Λόγω της περιορισμένης θεραπευτικής εμπειρίας με δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με Xigduo στον πληθυσμό αυτό.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xigduo σε παιδιά ηλικίας 0 έως < 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Το Xigduo πρέπει να χορηγείται δύο φορές ημερησίως με τα γεύματα για τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό που συσχετίζονται με τη μετορμίνη.

### 4.3 Αντενδείξεις

Το Xigduo αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1,
- διαβητική κετοξέωση, διαβητική προκωματώδη κατάσταση,
- μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min, eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2),
- οξείες καταστάσεις που έχουν τη δυνατότητα να μεταβάλλουν τη νεφρική λειτουργία όπως:
  - αφυδάτωση,
  - σοβαρή λοίμωξη,
  - καταπληξία,
- οξεία ή χρόνια νόσος που μπορεί να προκαλέσει ιστική υποξία όπως:
  - καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια,
  - πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου,
  - καταπληξία,
- ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2),
- οξεία δηλητηρίαση από οινόπνευμα, αλκοολισμός (βλέπε παράγραφο 4.5).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Γενικά

Το Xigduo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή για τη θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης.

#### Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση είναι μια πολύ σπάνια, αλλά σοβαρή (υψηλό ποσοστό θνησιμότητας απουσία άμεσης θεραπείας), μεταβολική επιπλοκή, που μπορεί να επέλθει λόγω συσσώρευσης της μετορμίνης, ενός συστατικού αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι αναφερθείσες περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς υπό θεραπεία με μετορμίνη έχουν συμβεί κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς με σημαντικό βαθμό νεφρική ανεπάρκεια. Η συχνότητα εμφάνισης της γαλακτικής οξέωσης μπορεί και πρέπει να μειώνεται συνεκτιμώντας και άλλους σχετιζόμενους παράγοντες κινδύνου όπως ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, κέτωση, παρατεταμένη νηστεία, υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος, ηπατική ανεπάρκεια και οποιεσδήποτε καταστάσεις που σχετίζονται με υποξία.

#### Διάγνωση

Ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση εμφάνισης μη ειδικών σημείων όπως μυϊκές κράμπες με πεπτικές διαταραχές, κοιλιακό άλγος και έντονη εξασθένιση.

Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξεωτική δύσπνοια, κοιλιακό άλγος και υποθερμία ακολουθούμενη από κόμα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι μείωση του pH του αίματος, επίπεδα γαλακτικού οξέος στο πλάσμα άνω των 5 mmol/l, και αυξημένο χάσμα ανιόντων καθώς και αναλογία γαλακτικού/πυροσταφυλικού. Επί υποψίας μεταβολικής οξέωσης η θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να εισάγεται επείγοντως στο νοσοκομείο (βλέπε παράγραφο 4.9).

### Χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης, συστατικού αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία και η αποτελεσματικότητά μειώνεται σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και πιθανόν απουσιάζει σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Επιπρόσθετα, η μεταφορμίνη απεκκρίνεται μέσω των νεφρών, και η μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αυξάνει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλ. παράγραφο 4.4). Ως εκ τούτου, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ασθενείς με CrCl < 60 ml/min ή εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Βλέπε παράγραφο 4.3).

Συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας ως ακολούθως:

- Πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια τουλάχιστον σε ετήσια βάση (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2)
- Πριν από την έναρξη ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να μειώσουν τη νεφρική λειτουργία και στη συνέχεια κατά περιοδικά διαστήματα
- Στην περίπτωση νεφρικής λειτουργίας που προσεγγίζει καθυστέρως μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας, τουλάχιστον 2 έως 4 φορές ετησίως. Εάν η νεφρική λειτουργία μειωθεί κάτω από CrCl < 60 ml/min ή eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι συχνή και ασυμπτωματική. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε καταστάσεις κατά τις οποίες μπορεί να επέλθει νεφρική δυσλειτουργία, για παράδειγμα κατά την έναρξη της θεραπείας με αντιυπερτασικά ή διουρητικά ή κατά την έναρξη της θεραπείας με κάποιο μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ).

### Χρήση σε ασθενείς με κίνδυνο μείωσης του ενδαγγειακού όγκου, υπόταση και/ή διαταραχές του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η δαπαγλιφλοζίνη αυξάνει τη διούρηση, γεγονός που σχετίζεται με μέτρια μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 5.1), η οποία μπορεί να είναι εντονότερη σε ασθενείς με υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης (βλέπε παράγραφο 4.5) ή έχουν μειωμένο ενδαγγειακό όγκο, π.χ. λόγω οξείας νόσου (όπως νόσο του γαστρεντερικού συστήματος).

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς για τους οποίους μια επαγόμενη από τη δαπαγλιφλοζίνη πτώση της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να αποτελέσει κίνδυνο, όπως ασθενείς με διαγνωσμένη καρδιαγγειακή νόσο, ασθενείς υπό αντιυπερτασική θεραπεία με ιστορικό υπότασης ή ηλικιωμένους ασθενείς.

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, σε περίπτωση συνοδών παθήσεων που μπορεί να επιφέρουν μειωμένο ενδαγγειακό όγκο, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της κατάστασης όγκου (π.χ. φυσική εξέταση, μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβανομένου του αιματοκρίτη) και των ηλεκτρολυτών. Συνιστάται προσωρινή διακοπή της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένο ενδαγγειακό όγκο μέχρι να διορθωθεί η μείωση (βλέπε παράγραφο 4.8).

### Διαβητική κετοξέωση

Σπάνιες περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚΟ), περιλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς SGLT2, περιλαμβανομένης της δαπαγλιφλοζίνης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η κλινική εικόνα της κατάστασης ήταν άτυπη με μόνο μετρίως αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος, κάτω από 14 mmol/l (250 mg/dl). Δεν είναι γνωστό εάν η ΔΚΟ είναι πιθανότερο να εμφανιστεί με υψηλότερες δόσεις δαπαγλιφλοζίνης.

Ο κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης πρέπει να εξεταστεί σε περίπτωση εμφάνισης μη ειδικών συμπτωμάτων, όπως ναυτίας, εμέτου, ανορεξίας, κοιλιακού άλγους, υπερβολικής δίψας, δυσκολίας στην αναπνοή, σύγχυσης, ασυνήθιστης κόπωσης ή υπνηλίας. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογηθούν για κετοξέωση αμέσως σε περίπτωση εκδήλωσης αυτών των συμπτωμάτων, ανεξάρτητα από τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.

Σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία ή έχει διαγνωστεί ΔΚΟ, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξείες σοβαρές ιατρικές παθήσεις. Και στις δύο περιπτώσεις, μπορεί να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη όταν η κατάσταση του ασθενούς έχει σταθεροποιηθεί.

Πριν από την έναρξη της δαπαγλιφλοζίνης, πρέπει να ληφθούν υπόψη παράγοντες στο ιστορικό του ασθενούς που μπορεί να προδιαθέτουν για κετοξέωση.

Στους ασθενείς που μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για διαβητική κετοξέωση περιλαμβάνονται ασθενείς με μειωμένη εφεδρεία της λειτουργίας των β-κυττάρων (π.χ. ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με χαμηλά επίπεδα του C-πεπτιδίου ή ενήλικες με λανθάνων αυτοάνοσο διαβήτη (LADA) ή ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας), ασθενείς με καταστάσεις που οδηγούν σε περιορισμένη λήψη τροφής ή σοβαρή αφυδάτωση, ασθενείς για τους οποίους οι δόσεις ινσουλίνης μειώνονται και ασθενείς με αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη εξαιτίας οξείας ιατρικής πάθησης, χειρουργικής επέμβασης ή κατάχρησης αλκοόλ. Οι αναστολείς SGLT2 πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Η επανέναρξη της θεραπείας με αναστολέα SGLT2 σε ασθενείς με προηγούμενη ΔΚΟ ενόσω λάμβαναν θεραπεία με αναστολέα SGLT2 δεν συνιστάται, εκτός εάν κάποιος άλλος σαφής προδιαθεσικός παράγοντας ταυτοποιηθεί και επιλυθεί.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 δεν έχουν τεκμηριωθεί και η δαπαγλιφλοζίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με διαβήτη τύπου 1. Περιορισμένα δεδομένα κλινικών δοκιμών εισηγούνται ότι η συχνότητα εμφάνισης της ΔΚΟ είναι συχνή όταν ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς SGLT2.

#### Ουρολοιμώξεις

Σε μια ενοποιημένη ανάλυση διάρκειας έως και 24 εβδομάδων αναφέρθηκαν ουρολοιμώξεις συχνότερα για τη δαπαγλιφλοζίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.8). Η εμφάνιση πυελονεφρίτιδας δεν ήταν συχνή και εκδηλώθηκε σε συχνότητα παρόμοια με της ομάδας ελέγχου. Η απέκκριση γλυκόζης στα ούρα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ουρολοίμωξης. Ως εκ τούτου, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας κατά την αντιμετώπιση της πυελονεφρίτιδας ή της σηψαιμίας επί εδάφους λοίμωξης του ουροποιητικού.

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας $\geq 65$ ετών)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν νεφρική δυσλειτουργία, και/ή να λαμβάνουν θεραπεία με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα, που μπορεί να προκαλέσουν μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE-I) και οι αποκλειστές των υποδοχέων τύπου I της αγγειοτασίνης II (ARB). Για τους ηλικιωμένους ασθενείς ισχύουν οι ίδιες συστάσεις για τη νεφρική λειτουργία όπως και για όλους τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.8 και 5.1).

Στα άτομα ηλικίας  $\geq 65$  ετών, υψηλότερο ποσοστό ατόμων, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη, εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη

νεφρική λειτουργία ήταν αυξήσεις των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό, η πλειονότητα των οποίων ήταν παροδικές και αναστρέψιμες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μείωσης του ενδαγγειακού όγκου και υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να λαμβάνουν θεραπεία διουρητικών. Σε άτομα ηλικίας  $\geq 65$  ετών, υψηλότερο ποσοστό συμμετεχόντων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με μείωση του ενδαγγειακού όγκου (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω είναι περιορισμένη. Δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας στον πληθυσμό αυτό (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2) .

#### Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας I-II κατά NYHA είναι περιορισμένη και δεν υπάρχει εμπειρία από κλινικές μελέτες με τη δαπαγλιφλοζίνη σε καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III-IV κατά NYHA.

#### Χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πιογλιταζόνη

Ενώ δεν είναι πιθανή η αιτιολογική σχέση μεταξύ της δαπαγλιφλοζίνης και του καρκίνου της ουροδόχου κύστης (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.3), ως προληπτικό μέτρο, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα πιογλιταζόνη. Τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα για την πιογλιταζόνη υποδεικνύουν μια μικρή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε διαβητικούς ασθενείς, που λαμβάνουν πιογλιταζόνη.

#### Αυξημένος αιματοκρίτης

Παρατηρήθηκε αύξηση του αιματοκρίτη με θεραπεία δαπαγλιφλοζίνης (βλέπε παράγραφο 4.8). Ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ήδη αυξημένο αιματοκρίτη.

#### Συνδυασμοί που δεν έχουν μελετηθεί

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με ανάλογα του προσομοιάζοντος στη γλυκαγόνη πεπτιδίου 1 (GLP-1).

#### Εργαστηριακές εξετάσεις ούρων

Λόγω του μηχανισμού δράσης του, οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα είναι θετικοί στην ανίχνευση γλυκόζης ούρων.

#### Χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών παραγόντων σε ακτινολογικές μελέτες μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό μπορεί να επάγει τη συσσώρευση μετορμίνης που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Ως εκ τούτου, το φαρμακευτικό αυτό προϊόν πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά τη διάρκεια της εξέτασης και να μην επαναχορηγείται έως ότου παρέλθουν 48 ώρες μετά τον έλεγχο και μόνον αφού έχει επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και έχει βρεθεί φυσιολογική (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Χειρουργική επέμβαση

Καθώς αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μετορμίνη, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση με γενική, νωτιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Η θεραπεία μπορεί να ξαναρχίζει όχι νωρίτερα από 48 ώρες μετά από τη χειρουργική επέμβαση ή την επανέναρξη της από του στόματος διατροφής και μόνον εφόσον έχει διαπιστωθεί ότι η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική.

#### Μεταβολή της κλινικής κατάστασης ασθενών που είχαν καλά ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2

Καθώς αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μετορμίνη, ένας ασθενής με καλά ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2 ο οποίος αναπτύσσει εργαστηριακές ανωμαλίες ή κλινική νόσο (ιδίως ακαθόριστη και μη σαφώς

προσδιοριζόμενη νόσο) πρέπει να αξιολογείται αμέσως για ενδείξεις κετοξέωσης ή γαλακτικής οξέωσης. Η αξιολόγηση πρέπει να περιλαμβάνει προσδιορισμό των επιπέδων ηλεκτρολυτών και κετονών στον ορό, της γλυκόζης αίματος και, εφόσον ενδείκνυται, του pH αίματος, και προσδιορισμό των επιπέδων γαλακτικού και πυροσταφυλικού οξέος και μετορμίνης. Εάν εκδηλωθεί οξέωση οποιασδήποτε μορφής, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να εφαρμόζονται κατάλληλα διορθωτικά μέτρα.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων δαπαγλιφλοζίνης και μετορμίνης δεν μεταβάλλει σημαντικά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους είτε της δαπαγλιφλοζίνης είτε της μετορμίνης σε υγιή άτομα.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων για το Xigduo. Οι ακόλουθες αναφορές αντανάκλουν τις διαθέσιμες πληροφορίες για τις επιμέρους δραστικές ουσίες.

##### Δαπαγλιφλοζίνη

##### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

##### Διουρητικά

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να ενισχύσει τη διουρητική επίδραση των θειαζιδικών διουρητικών και των διουρητικών της αγκύλης και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αφυδάτωσης και υπότασης (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### Ινσουλίνη και εκκριταγωγά ινσουλίνης

Η ινσουλίνη και τα εκκριταγωγά της ινσουλίνης, όπως οι σουλφονουλουρίες, προκαλούν υπογλυκαιμία. Ως εκ τούτου, μπορεί να απαιτείται χαμηλότερη δόση ινσουλίνης ή ενός εκκριταγωγού ινσουλίνης, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

##### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Η δαπαγλιφλοζίνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω γλυκουρονικής σύζευξης διαμεσολαβούμενης από την ουριδινο-5'-διφωσφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράση 1A9 (UGT1A9).

Σε *in vitro* μελέτες, η δαπαγλιφλοζίνη δεν έδρασε ούτε ως αναστολέας των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP1) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ούτε ως επαγωγέας των ισοενζύμων CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4. Ως εκ τούτου, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν αναμένεται να μεταβάλλει τη μεταβολική κάθαρση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα.

##### Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην δαπαγλιφλοζίνη

Μελέτες αλληλεπίδρασης που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα, χρησιμοποιώντας κυρίως σχεδιασμό εφάπαξ χορήγησης, υποδεικνύουν ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της δαπαγλιφλοζίνης δεν μεταβάλλονται από την πιογλιταζόνη, τη σιταγλιπτίνη, τη γλιμεπιρίδη, την βογλιμπόζη, την υδροχλωροθειαζίδη, τη βουμετανίδη, τη βαλσαρτάνη, ή τη σιμβαστατίνη.

Μετά τη συγχορήγηση δαπαγλιφλοζίνης και ριφαμπικίνης (ενός επαγωγέα διαφόρων ενεργών μεταφορέων και ενζύμων που μεταβολίζουν φάρμακα), παρατηρήθηκε μείωση κατά 22% της συστηματικής έκθεσης της δαπαγλιφλοζίνης (AUC), ωστόσο χωρίς κλινικά σημαντική επίδραση στην απέκκριση γλυκόζης ούρων 24ώρου. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση με άλλους επαγωγείς (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη).

Μετά τη συγχορήγηση δαπαγλιφλοζίνης και μεφαιναμικού οξέος (αναστολέα του UGT1A9), παρατηρήθηκε αύξηση κατά 55% στη συστηματική έκθεση της δαπαγλιφλοζίνης, αλλά χωρίς κλινικά σημαντική επίδραση της γλυκόζης ούρων 24ώρου. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης.

### Επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Σε μελέτες αλληλεπιδράσεων που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα, χρησιμοποιώντας κυρίως σχεδιασμό εφάπαξ δόσης, η δαπαγλιφλοζίνη δε μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της πιογλιταζόνης, της σιταγλιπτίνης, της γλιμεπιρίδης, της υδροχλωροθειαζιδης, της βουμετανίδης, της βαλσαρτάνης, της διγοξίνης (υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης) ή της βαρφαρίνης (S-βαρφαρίνη, υπόστρωμα του CYP2C9), ή τις αντιπηκτικές επιδράσεις της βαρφαρίνης, όπως μετρώνται από το διεθνές ομαλοποιημένο πηλίκιο (INR). Ο συνδυασμός εφάπαξ δόσης των 20 mg δαπαγλιφλοζίνης και σιμβαστατίνης (υπόστρωμα του CYP3A4) αύξησε την AUC της σιμβαστατίνης κατά 19% και την AUC του οξέος σιμβαστατίνης κατά 31%. Η αύξηση στις εκθέσεις σιμβαστατίνης και του οξέος σιμβαστατίνης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική .

### Άλλες αλληλεπιδράσεις

Δεν έχουν μελετηθεί οι επιδράσεις του καπνίσματος, της δίαιτας, των φυτικών προϊόντων και της κατανάλωσης αλκοόλ στη φαρμακοκινητική της δαπαγλιφλοζίνης.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

### Μετφορμίνη

#### Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης στην οξεία δηλητηρίαση από οινόπνευμα (ιδίως σε περίπτωση νηστείας, κακής διατροφής ή ηπατικής δυσλειτουργίας) λόγω της δραστηρικής ουσίας μετφορμίνης, αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος (βλέπε παράγραφο 4.4). Πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση αλκοόλ και φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλκοόλ.

Οι κατιονικές ουσίες που αποβάλλονται μέσω νεφρικής σωληναριακής απέκκρισης (π.χ. σιμετιδίνη) μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη μετφορμίνη, καθώς ανταγωνίζονται για κοινά συστήματα νεφρικής σωληναριακής μεταφοράς. Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε επτά φυσιολογικούς υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η σιμετιδίνη χορηγούμενη με τη μορφή δόσης των 400 mg δύο φορές ημερησίως, αύξησε τη συστηματική έκθεση (AUC) στη μετφορμίνη κατά 50% και τη  $C_{max}$  κατά 81%. Πρέπει συνεπώς να εξετάζεται το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης του γλυκαιμικού ελέγχου, προσαρμογής της δόσης εντός του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους και αλλαγών στην αντιδιαβητική θεραπεία κατά τη συγχρόνηση κατιονικών φαρμακευτικών προϊόντων που αποβάλλονται μέσω νεφρικής σωληναριακής απέκκρισης.

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών παραγόντων σε ακτινολογικές μελέτες μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, η οποία προκαλεί συσσώρευση της μετφορμίνης και κίνδυνο εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης . Ως εκ τούτου, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά τη διάρκεια της εξέτασης και να μην επαναχορηγείται έως ότου παρέλθουν 48 ώρες μετά τον έλεγχο και μόνο αφού έχει επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και έχει βρεθεί φυσιολογική (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τα γλυκοκορτικοειδή (μέσω συστηματικής και τοπικής οδού χορήγησης), οι β2-αγωνιστές και τα διουρητικά έχουν εγγενή υπεργλυκαιμική δράση. Ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται και να διενεργούνται συχνότεροι έλεγχοι της γλυκόζης αίματος, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Εάν κρίνεται αναγκαίο, πρέπει να προσαρμόζεται η δόση του υπογλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή του.

Τα διουρητικά, ιδιαίτερα τα διουρητικά της αγκύλης, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης λόγω της δυνατότητάς τους να μειώνουν τη νεφρική λειτουργία.

#### *Ινσουλίνη και εκκριταγωγή της ινσουλίνης*

Η ινσουλίνη και τα εκκριταγωγή της ινσουλίνης, όπως οι σουλφονυλουρίες, προκαλούν υπογλυκαιμία. Κατά συνέπεια μπορεί να απαιτείται χαμηλότερη δόση της ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης για να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετφορμίνη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Xigduo ή της δαπαγλιφλοζίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε δαπαγλιφλοζίνη κατέδειξαν τοξικότητα στους αναπτυσσόμενους νεφρούς κατά τη χρονική περίοδο που αντιστοιχεί στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης στον άνθρωπο (βλέπε παράγραφο 5.3). Ως εκ τούτου, η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης. Περιορισμένος αριθμός δεδομένων από τη χρήση της μετφορμίνης σε έγκυες γυναίκες δεν υποδεικνύει αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών. Μελέτες σε ζώα με μετφορμίνη δεν έδειξαν επιβλαβείς επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, την εμβρυϊκή ή την περιγεννητική ανάπτυξη, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3).

Όταν η ασθενής σχεδιάζει να αποκτήσει παιδί και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνιστάται να μην αντιμετωπίζεται ο διαβήτης με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, αλλά να χρησιμοποιηθεί ινσουλίνη για τη διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος όσο το δυνατό πιο κοντά στο φυσιολογικό, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος δυσπλασιών του βρέφους σχετιζόμενων με μη φυσιολογικά επίπεδα της γλυκόζης αίματος.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό κατά πόσο αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ή η δαπαγλιφλοζίνη (και/ή οι μεταβολίτες της) απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της δαπαγλιφλοζίνης/μεταβολιτών στο γάλα, καθώς και φαρμακολογικά διαμεσολαβούμενες επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογνά (βλέπε παράγραφο 5.3). Η μετφορμίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ενδεχόμενος κίνδυνος στα νεογνά/βρέφη.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

### Γονιμότητα

Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος ή της δαπαγλιφλοζίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, δεν καταδείχθηκε επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στη γονιμότητα σε οποιαδήποτε μελετώμενη δόση. Για τη μετφορμίνη, μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η δαπαγλιφλοζίνη ή η μετφορμίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, όταν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα που είναι διαπιστωμένο ότι προκαλούν υπογλυκαιμία.



## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχει καταδειχθεί βιοϊσοδυναμία του Xigduo με τη συγχορηγούμενη δαπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν έχουν πραγματοποιηθεί θεραπευτικές κλινικές δοκιμές με τα δισκία Xigduo.

### Δαπαγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη

#### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Σε μια ανάλυση 5 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών της δαπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετης θεραπείας στη μετφορμίνη, τα αποτελέσματα ασφάλειας ήταν παρόμοια με εκείνα της προκαθορισμένης ενοποιημένης ανάλυσης 12 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών της δαπαγλιφλοζίνης (βλέπε Δαπαγλιφλοζίνη, Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας παρακάτω). Δεν ταυτοποιήθηκαν πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες για την ομάδα του συνδυασμού δαπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης συγκριτικά με εκείνες που αναφέρθηκαν για τα επιμέρους συστατικά. Σε μια ξεχωριστή ενοποιημένη ανάλυση της δαπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετης θεραπείας στη μετφορμίνη, 623 άτομα έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη και 523 έλαβαν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με μετφορμίνη.

### Δαπαγλιφλοζίνη

#### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Σε μια προκαθορισμένη ενοποιημένη ανάλυση 13 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, 2.360 άτομα έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και 2.295 έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν υπογλυκαιμία, εξαρτώμενη από το είδος της βασικής θεραπείας, που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε μελέτη. Η συχνότητα εμφάνισης ήσσονων υπογλυκαιμικών επεισοδίων ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων, περιλαμβανομένου του εικονικού φαρμάκου, εξαιρουμένων των μελετών με θεραπεία προσθήκης στη σουλφονυλουρία (SU) και θεραπεία προσθήκης στην ινσουλίνη. Οι συνδυαστικές θεραπείες με σουλφονυλουρία και προσθήκης στην ινσουλίνη είχαν υψηλότερα ποσοστά υπογλυκαιμίας (βλέπε *Υπογλυκαιμία* παρακάτω).

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταυτοποιηθεί στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές του συνδυασμού δαπαγλιφλοζίνη με μετφορμίνη, κλινικές δοκιμές δαπαγλιφλοζίνης και κλινικές δοκιμές μετφορμίνης, καθώς και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Καμία εξ' αυτών δεν διαπιστώθηκε ότι ήταν δόσοεξαρτώμενη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω κατηγοριοποιούνται με βάση τη συχνότητα και την κατηγορία οργανικού συστήματος. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινική δοκιμή της δαπαγλιφλοζίνης και της μετφορμίνης άμεσης αποδέσμευσης και δεδομένα μετά την κυκλοφορία<sup>α</sup>

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Αιδοιοκολπίτιδα , βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων <sup>*,β,γ</sup> Ουρολοίμωξη <sup>*,β,δ</sup>	Μυκητίαση <sup>**</sup>		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία (όταν χρησιμοποιείται με SU ή ινσουλίνη) <sup>β</sup>		Μείωση του ενδαγγειακού όγκου <sup>β,ε</sup> Δίψα <sup>**</sup>	Διαβητική κετοξέωση <sup>κ</sup>	Γαλακτική οξέωση Ανεπάρκεια βιταμίνης B12 <sup>η,ς</sup>
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Διαταραχή της γεύσης <sup>ς</sup> Ζάλη			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Γαστρεντερικά συμπτώματα <sup>θ,ς</sup>		Δυσκοιλιότητα <sup>**</sup> Ξηροστομία <sup>**</sup>		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων					Διαταραχές ηπατικής λειτουργίας <sup>ς</sup> Ηπατίτιδα <sup>ς</sup>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού					Κνίδωση <sup>ς</sup> Ερύθημα <sup>ς</sup> Κνησμός <sup>ς</sup>
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Οσφυαλγία <sup>*</sup>			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσουρία Πολυουρία <sup>*,στ</sup>	Νυκτουρία <sup>**</sup> Νεφρική δυσλειτουργία <sup>*</sup> <sup>*,β</sup>		

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Κνησμός του κόλπου και του αιδοίου** Κνησμός γεννητικών οργάνων**		
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένος αιματοκρίτης <sup>ζ</sup> Μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης <sup>β</sup> Δυσλιπιδαιμία <sup>1</sup>	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος <sup>**β</sup> Αυξημένη ουρία αίματος <sup>**</sup> Μειωμένο σωματικό βάρος <sup>**</sup>		

<sup>α</sup> Ο πίνακας παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν ταυτοποιηθεί από δεδομένα τα οποία συλλέχθηκαν σε περίοδο διάρκειας έως και 24 εβδομάδων (βραχείας διάρκειας) ανεξάρτητα από τη χορήγηση θεραπείας διάσωσης για την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου, με εξαίρεση εκείνα που σημειώνονται με §, για τα οποία η ανεπιθύμητη ενέργεια και οι κατηγορίες συχνότητας βασίζονται σε πληροφορίες από την ΠΧΠ της μετορμίνης στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

<sup>β</sup> Βλέπε αντίστοιχη υποπαράγραφο παρακάτω για επιπρόσθετες πληροφορίες.

<sup>γ</sup> Ο όρος αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και συναφείς λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων περιλαμβάνει π.χ., τους προκαθορισμένους προτιμώμενους όρους: αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη, κολπική λοίμωξη, βαλανίτιδα, μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων, αιδοιοκολπική καντιντίαση, αιδοιοκολπίτιδα, καντιντιασική βαλανίτιδα, καντιντίαση γεννητικών οργάνων, λοίμωξη γεννητικών οργάνων, λοίμωξη ανδρικών γεννητικών οργάνων, λοίμωξη του πέους, αιδοίτιδα, βακτηριακή κολπίτιδα, απόστημα του αιδοίου.

<sup>δ</sup> Ο όρος ουρολοίμωξη περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους, που παρατίθενται κατά σειρά αναφερόμενης συχνότητας: ουρολοίμωξη, κυτίτιδα, ουρολοίμωξη από κολοβακτηρίδιο, λοίμωξη του ουροποιογεννητικού συστήματος, πνευμονοφρίτιδα, φλεγμονή του κυστικού τριγώνου, ουρηθρίτιδα, λοίμωξη του νεφρού και προστατίτιδα.

<sup>ε</sup> Ο όρος μειωμένος ενδαγγειακός όγκος περιλαμβάνει, π.χ., τους προκαθορισμένους προτιμώμενους όρους: αφυδάτωση, υποογκαιμία, υπόταση.

<sup>στ</sup> Ο όρος πολουρία περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: πολλακιουρία, πολουρία, αυξημένη αποβολή ούρων.

<sup>ζ</sup> Οι μέσες μεταβολές στον αιματοκρίτη από την έναρξη ήταν 2,30% για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι -0,33% για το εικονικό φάρμακο. Τιμές αιματοκρίτη >55% αναφέρθηκαν σε 1,3% των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι 0,4% των ατόμων υπό εικονικό φάρμακο.

<sup>η</sup> Η μακροχρόνια θεραπεία με μετορμίνη έχει συσχετισθεί με μειωμένη απορρόφηση της βιταμίνης B12 γεγονός που σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική ανεπάρκεια της βιταμίνης B12 (π.χ. μεγαλοβλαστική αναμία).

<sup>θ</sup> Τα γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος και απώλεια της όρεξης εμφανίζονται συχνότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και υποχωρούν αυτόματα στην πλειονότητα των περιπτώσεων.

<sup>ι</sup> Η μέση ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, ήταν: ολική χοληστερόλη 2,5% έναντι -0,0%, HDL χοληστερόλη 6,0% έναντι 2,7%, LDL χοληστερόλη 2,9% έναντι -1,0%, τριγλυκερίδια -2,7% έναντι -0,7%.

<sup>κ</sup> Βλέπε ενότητα 4.4

<sup>λ</sup> Αναφέρθηκαν σε ≥ 2% των ατόμων και ≥ 1% περισσότερους και σε τουλάχιστον 3 περισσότερα άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

<sup>μ</sup> Αναφέρθηκαν από τον ερευνητή ως δυνητικά σχετιζόμενα, πιθανόν σχετιζόμενα ή σχετιζόμενα με τη θεραπεία της μελέτης και αναφερόμενα σε ≥ 0,2% των ατόμων και κατά ≥ 0,1% περισσότερους και σε τουλάχιστον 3 περισσότερα άτομα, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

## Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### Δαπαγλιφλοζίνη και μετορμίνη

#### Υπογλυκαιμία

Σε μελέτες με δαπαγλιφλοζίνη ως θεραπεία προσθήκης συνδυασμού με μετορμίνη, ήσσονα υπογλυκαιμικά επεισόδια αναφέρθηκαν σε παρόμοιες συχνότητες στην ομάδα που έλαβε δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και μετορμίνη (6,9%) και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και μετορμίνης (5,5%). Δεν αναφέρθηκαν μείζονα υπογλυκαιμικά επεισόδια.

Σε μια μελέτη θεραπείας προσθήκης σε μετφορμίνη και σουλφονουρία διαστήματος έως 24 εβδομάδων, αναφέρθηκαν ήσσονα υπογλυκαιμικά επεισόδια σε 12,8% των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg μαζί με μετφορμίνη και μια σουλφονουρία και σε 3,7% των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο μαζί με μετφορμίνη και μια σουλφονουρία. Δεν αναφέρθηκαν μείζονα υπογλυκαιμικά επεισόδια.

#### Δαπαγλιφλοζίνη

##### Υπογλυκαιμία

Η συχνότητα της υπογλυκαιμίας εξαρτάτο από τον τύπο της βασικής θεραπείας που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε μελέτη.

Για τις μελέτες της δαπαγλιφλοζίνης χορηγούμενης ως θεραπεία προσθήκης στη μετφορμίνη ή ως θεραπεία προσθήκης στη σιταγλιπτίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη), η συχνότητα των ήσσονων υπογλυκαιμικών επεισοδίων ήταν παρόμοια (< 5%) μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων, περιλαμβανομένης της θεραπείας με εικονικό φάρμακο διάρκειας έως και 102 εβδομάδων. Σε όλες τις μελέτες, τα μείζονα υπογλυκαιμικά επεισόδια ήταν όχι συχνά και συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο. Σε μια μελέτη με προσθήκη ινσουλίνης, παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε μια μελέτη θεραπείας προσθήκης στην ινσουλίνη διάρκειας έως και 104 εβδομάδων, αναφέρθηκαν μείζονα υπογλυκαιμικά επεισόδια στο 0,5% και 1,0% των ασθενών της ομάδας δαπαγλιφλοζίνης 10 mg και ινσουλίνης τις Εβδομάδες 24 και 104, αντίστοιχα, και στο 0,5% των ασθενών της ομάδας εικονικού φαρμάκου και ινσουλίνης τις Εβδομάδες 24 και 104. Τις Εβδομάδες 24 και 104, ήσσονα υπογλυκαιμικά επεισόδια αναφέρθηκαν, αντίστοιχα, στο 40,3% και 53,1% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και ινσουλίνη και στο 34,0% και 41,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και με ινσουλίνη.

##### Μείωση του ενδαγγειακού όγκου

Αντιδράσεις που σχετίζονται με μείωση του ενδαγγειακού όγκου (περιλαμβανομένων αναφορών αφυδάτωσης, υποογκαιμίας ή υπότασης) αναφέρθηκαν στο 1,1% και 0,7% των ατόμων, που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο < 0,2% των ασθενών με ισορροπημένη κατανομή μεταξύ της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg και του εικονικού φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### Αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων

Αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων αναφέρθηκαν στο 5,5% και 0,6% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης και τα άτομα ανταποκρίθηκαν σε έναν αρχικό κύκλο συμβατικής θεραπείας και σπάνια οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη. Οι λοιμώξεις αυτές ήταν συχνότερες σε θήλεα άτομα (8,4% και 1,2 % για τη δαπαγλιφλοζίνη και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα) και τα άτομα με προηγούμενο ιστορικό ήταν πιθανότερο να έχουν υποτροπιάζουσα λοίμωξη.

##### Ουρολοιμώξεις

Ουρολοιμώξεις αναφέρθηκαν συχνότερα για τη δαπαγλιφλοζίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (4,7% έναντι 3,5%, αντίστοιχα, βλέπε παράγραφο 4.4). Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης και τα άτομα ανταποκρίθηκαν σε έναν αρχικό κύκλο συμβατικής θεραπείας και σπάνια οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη. Οι λοιμώξεις αυτές ήταν συχνότερες στις γυναίκες, και τα άτομα με προηγούμενο ιστορικό ήταν πιθανότερο να έχουν υποτροπιάζουσα λοίμωξη.

##### Αυξημένη κρεατινίνη

Οι σχετικές με την αυξημένη κρεατινίνη ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ομαδοποιημένες (π.χ. μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη αίματος και μειωμένος

ρυθμός πειραματικής διήθησης). Αυτή η ομαδοποίηση των αντιδράσεων αναφέρθηκε σε 3,2% και 1,8% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία (αρχική τιμή eGFR  $\geq$  60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) η ομαδοποίηση αυτή των αντιδράσεων αναφέρθηκε σε 1,3% και 0,8% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι αντιδράσεις αυτές ήταν συχνότερες σε ασθενείς με αρχική τιμή eGFR  $\geq$  30 και  $<$  60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (18,5% δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι 9.3% εικονικό φάρμακο).

Η περαιτέρω αξιολόγηση ασθενών που είχαν σχετικές με τους νεφρούς ανεπιθύμητες ενέργειες έδειξε ότι οι περισσότεροι είχαν μεταβολές κρεατινίνης ορού  $\leq$  0.5 mg/dL από την αρχική τιμή. Οι αυξήσεις της κρεατινίνης ήταν γενικά παροδικές κατά τη διάρκεια της συνεχούς θεραπείας ή αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

#### Παραθορμόνη (PTH)

Παρατηρήθηκαν μικρές αυξήσεις των επιπέδων της PTH στον ορό, ενώ οι αυξήσεις ήταν μεγαλύτερες σε άτομα με υψηλότερες συγκεντρώσεις PTH κατά την έναρξη. Οι μετρήσεις οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία δεν έδειξαν οστική απώλεια σε περίοδο θεραπείας διάρκειας δύο ετών.

#### Κακοήθειες

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, το συνολικό ποσοστό των ατόμων με κακοήθειες ή μη προσδιορισθέντες όγκους ήταν παρόμοιο μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη (1,50%) και εικονικό φάρμακο/παράγοντα σύγκρισης (1,50%) και δεν υπήρξε σήμα καρκινογένεσης ή μεταλλαξιογένεσης στα δεδομένα μελετών σε ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3). Κατά την αξιολόγηση των περιστατικών εμφάνισης όγκων στα διαφορετικά οργανικά συστήματα, ο σχετικός κίνδυνος που σχετίστηκε με τη δαπαγλιφλοζίνη ήταν υψηλότερος του 1 για ορισμένους όγκους (ουροδόχου κύστης, προστάτη, μαστού) και χαμηλότερος του 1 για άλλους (π.χ. αίματος και λεμφικού συστήματος, ωοθηκών, νεφρικής οδού) χωρίς να συνεπάγεται συνολικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης όγκου σχετιζόμενου με τη δαπαγλιφλοζίνη. Ο αυξημένος/μειωμένος κίνδυνος δεν ήταν στατιστικά σημαντικός για κανένα από τα οργανικά συστήματα. Λαμβάνοντας υπόψη την απουσία ευρημάτων σχετικών με όγκους σε μη κλινικές μελέτες καθώς και τη βραχεία χρονική καθυστέρηση μεταξύ της πρώτης έκθεσης στο φάρμακο και της διάγνωσης του όγκου, δεν θεωρείται πιθανή η αιτιολογική σχέση. Δεδομένου ότι η αριθμητική ανισορροπία των όγκων μαστού, της ουροδόχου κύστης και του προστάτη πρέπει να εξετασθεί προσεκτικά, θα διερευνηθεί περαιτέρω σε μελέτες μετά την κυκλοφορία.

#### Ειδικό πληθυσμίο

##### Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας $\geq$ 65 ετών)

Σε άτομα ηλικίας  $\geq$  65 ετών, ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια αναφέρθηκαν στο 7,7% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και στο 3,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.4). Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια, που σχετιζόταν με τη νεφρική λειτουργία, ήταν τα αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στον ορό. Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παροδικές και αναστρέψιμες. Σε άτομα ηλικίας  $\geq$  65 ετών, ανεπιθύμητες ενέργειες μείωσης του ενδαγγειακού όγκου, που αναφέρονταν συνήθως ως υπόταση, αναφέρθηκαν στο 1,7% και 0,8% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## 4.9 Υπερδοσολογία

Η απομάκρυνση της δαπαγλιφλοζίνης με αιμοκάθαρση δεν έχει μελετηθεί. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση της μετφορμίνης και του γαλακτικού είναι η αιμοκάθαρση.

### Δαπαγλιφλοζίνη

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν εμφάνισε οποιαδήποτε τοξικότητα σε υγιή άτομα κατά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσεων έως και 500 mg (50 φορές υψηλότερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο). Τα άτομα αυτά είχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα γλυκόζης στα ούρα για μια δοσοεξαρτώμενη χρονική περίοδο (τουλάχιστον 5 ημέρες για τη δόση των 500 mg), χωρίς καμία αναφορά αφυδάτωσης, υπότασης ή διαταραχής του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών και χωρίς καμία κλινικά σημαντική επίδραση στο μεσοδιάστημα QTc. Η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου. Σε κλινικές μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν εφάπαξ ημερήσιες δόσεις έως και 100 mg (10 φορές υψηλότερες από τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο) για 2 εβδομάδες σε υγιή άτομα και άτομα με διαβήτη τύπου 2, η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν ελαφρώς υψηλότερη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και δεν ήταν δοσοεξαρτώμενη. Τα ποσοστά των ανεπιθύμητων συμβάντων περιλαμβανομένων αφυδάτωσης ή υπότασης, ήταν παρόμοια με εκείνα του εικονικού φαρμάκου και δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές δοσοεξαρτώμενες μεταβολές των εργαστηριακών παραμέτρων, περιλαμβανομένων των επιπέδων ηλεκτρολυτών στον ορό και των βιολογικών δεικτών της νεφρικής λειτουργίας.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία όπως υπαγορεύεται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

### Μετφορμίνη

Η υψηλή υπερδοσολογία ή οι συνυπάρχοντες κίνδυνοι της μετφορμίνης μπορεί να οδηγήσουν σε γαλακτική οξέωση. Η γαλακτική οξέωση αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για το διαβήτη, Συνδυασμοί από του στόματος χορηγούμενων υπογλυκαιμικών παραγόντων, Κωδικός ATC: A10BD15

### Μηχανισμός δράσης

Το Xigduo συνδυάζει δύο αντιπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα με διαφορετικό και συμπληρωματικό μηχανισμό δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: τη δαπαγλιφλοζίνη, έναν αναστολέα του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2), και την υδροχλωρική μετφορμίνη, ένα μέλος της κατηγορίας των διγουανιδίων.

### Δαπαγλιφλοζίνη

Η δαπαγλιφλοζίνη είναι ένας πολύ ισχυρός (K<sub>i</sub>: 0.55 nM), εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας του του υποτύπου 2 του συμμεταφορέα νατρίου και γλυκόζης (SGLT2).

Ο SGLT2 εκφράζεται εκλεκτικά στους νεφρούς, χωρίς να ανιχνεύεται έκφραση σε περισσότερους από 70 άλλους ιστούς περιλαμβανομένων ήπατος, σκελετικών μυών, λιπώδους ιστού, μαστού, ουροδόχου κύστης και εγκεφάλου. Ο SGLT2 είναι ο κύριος μεταφορέας, που ευθύνεται για την επαναρρόφηση της γλυκόζης από το πειραματικό διήθημα στη συστηματική κυκλοφορία. Παρά την παρουσία υπεργλυκαιμίας στο διαβήτη τύπου 2, η επαναρρόφηση της διηθούμενης γλυκόζης συνεχίζεται. Η δαπαγλιφλοζίνη βελτιώνει τόσο τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος νηστείας όσο και της μεταγευματικής γλυκόζης, μειώνοντας τη νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης που οδηγεί σε απέκκριση

της γλυκόζης στα ούρα. Αυτή η απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα (γλυκοζουρική επίδραση) παρατηρείται μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης, συνεχίζεται κατά τη διάρκεια του 24ωρου δοσολογικού μεσοδιαστήματος και διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Η ποσότητα της γλυκόζης, που απομακρύνεται από τους νεφρούς μέσω του ανωτέρω μηχανισμού εξαρτάται από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Η δαπαγλιφλοζίνη δεν μειώνει τη φυσιολογική ενδογενή παραγωγή γλυκόζης ως απόκριση στην υπογλυκαιμία. Η δαπαγλιφλοζίνη δρα ανεξάρτητα από την έκκριση και τη δράση της ινσουλίνης. Παρατηρήθηκε βελτίωση στο μοντέλο ομοιόστασης για την εκτίμηση της λειτουργίας των β-κυττάρων (HOMA beta-cell) σε κλινικές μελέτες με δαπαγλιφλοζίνη.

Η απέκκριση γλυκόζης στα ούρα (γλυκοζουρία) με τη δαπαγλιφλοζίνη συσχετίζεται με θερμιδική απώλεια και μείωση του βάρους. Η αναστολή της συμμεταφοράς γλυκόζης και νατρίου από τη δαπαγλιφλοζίνη συσχετίζεται επίσης με ήπια διούρηση και παροδική νατριούρηση.

Η δαπαγλιφλοζίνη δεν αναστέλλει άλλους μεταφορείς της γλυκόζης σημαντικούς για τη μεταφορά της γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς και εμφανίζει > 1.400 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τον SGLT2 έναντι του SGLT1, το βασικό μεταφορέα στο έντερο που ευθύνεται για την απορρόφηση της γλυκόζης.

#### Μετορμίνη

Η μετορμίνη είναι ένα διγουανιδίου με αντιπεργλυκαιμικές ιδιότητες, το οποίο μειώνει τόσο τη βασική όσο και τη μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος. Δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και ως εκ τούτου δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.

Η μετορμίνη μπορεί να δράσει μέσω τριών μηχανισμών:

- μείωσης της παραγωγής γλυκόζης στο ήπαρ μέσω αναστολής της γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης
- μέτριας αύξησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, βελτιώνοντας την περιφερική πρόσληψη και χρήση της γλυκόζης στους μύες
- επιβράδυνσης της εντερικής απορρόφησης γλυκόζης.

Η μετορμίνη διεγείρει την ενδοκυττάρια σύνθεση γλυκογόνου δρώντας επί της σύνθεσής του γλυκογόνου. Η μετορμίνη αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς ειδικών τύπων μεμβρανικών υποδοχέων της γλυκόζης (GLUT-1 και GLUT-4).

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

##### Δαπαγλιφλοζίνη

Αυξήσεις στην απεκκρινόμενη ποσότητα γλυκόζης στα ούρα παρατηρήθηκαν σε υγιή άτομα και σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μετά τη χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης. Κατά προσέγγιση 70 g γλυκόζης απεκκρίνονταν ημερησίως στα ούρα (αντιστοιχούν σε 280 kcal/ημέρα) με δόση δαπαγλιφλοζίνης 10 mg/ημέρα σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για 12 εβδομάδες. Ενδείξεις συνεχούς απέκκρισης γλυκόζης παρατηρήθηκαν σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στους οποίους χορηγήθηκε δαπαγλιφλοζίνη 10 mg/ημέρα για έως και 2 έτη.

Η απέκκριση γλυκόζης στα ούρα με τη δαπαγλιφλοζίνη οδηγεί επίσης σε οσμωτική διούρηση και αυξήσεις στον όγκο των ούρων σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ο όγκος των ούρων αυξάνεται σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg συνεχίστηκαν μέχρι τις 12 εβδομάδες και ανήλθαν κατά προσέγγιση σε 375 ml/ημέρα. Η αύξηση του όγκου των ούρων συσχετίστηκε με μικρή και παροδική αύξηση της απέκκρισης νατρίου στα ούρα, η οποία δεν συσχετίστηκε με μεταβολές στις συγκεντρώσεις νατρίου στον ορό.

Η απέκκριση ουρικού οξέος στα ούρα αυξήθηκε επίσης παροδικά (για 3-7 ημέρες) και συνοδεύτηκε από συνεχή μείωση των συγκεντρώσεων ουρικού οξέος στον ορό. Στις 24 εβδομάδες, οι μειώσεις στις

συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στον ορό κυμάνθηκαν από -48,3 έως -18,3 micromoles/l (-0,87 έως -0,33 mg/dl).

Συγκρίθηκαν η φαρμακοδυναμική της δόσης των 5 mg δαπαγλιφλοζίνης δύο φορές ημερησίως και της δόσης των 10 mg δαπαγλιφλοζίνης μια φορά ημερησίως σε υγιή άτομα. Η αναστολή της νεφρικής επαναρρόφησης γλυκόζης σε σταθεροποιημένη κατάσταση και η ποσότητα της απεκκρινόμενης γλυκόζης στα ούρα για μια περίοδο 24 ωρών ήταν ίδια για αμφότερα τα δοσολογικά σχήματα.

### Μετορμίνη

Στον άνθρωπο, ανεξάρτητα από την δράση της στην γλυκαιμία, η μετορμίνη έχει ευνοϊκές επιδράσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Αυτό έχει καταδειχθεί σε θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες μεσοπρόθεσμες ή μακροχρόνιες κλινικές μελέτες: η μετορμίνη μειώνει την ολική χοληστερόλη, την LDL χοληστερόλη και τα επίπεδα τριγλυκεριδίων.

Σε κλινικές μελέτες, η χρήση της μετορμίνης συσχετίστηκε είτε με σταθερό βάρος σώματος είτε με μέτρια απώλεια σωματικού βάρους.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η συγχορήγηση δαπαγλιφλοζίνης και μετορμίνης έχει μελετηθεί σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 που δεν ελέγχονταν ικανοποιητικά με μετορμίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης (DPP-4) (σιταγλιπτίνη), σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη. Η θεραπεία δαπαγλιφλοζίνης και μετορμίνης σε όλες τις δόσεις επέφερε κλινικά και στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις της HbA1c και της γλυκόζης νηστείας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με μετορμίνη. Αυτές οι κλινικά σημαντικές γλυκαιμικές επιδράσεις συνεχίστηκαν σε μακροχρόνιες περιόδους επέκτασης έως και 104 εβδομάδων. Μειώσεις της HbA1c παρατηρήθηκαν σε όλες τις υποομάδες με βάση το φύλο, την ηλικία, τη φυλή, τη διάρκεια της νόσου, και το Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) έναρξης. Επιπρόσθετα, την Εβδομάδα 24, κλινικά και στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις, αναφορικά με τις μέσες μεταβολές του σωματικού βάρους από την έναρξη, παρατηρήθηκαν με τις θεραπείες συνδυασμού δαπαγλιφλοζίνης και μετορμίνης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Οι μειώσεις του σωματικού βάρους συνεχίστηκαν στις μακροχρόνιες περιόδους επέκτασης έως και 208 εβδομάδων. Επιπρόσθετα, η προσθήκη δαπαγλιφλοζίνης δύο φορές ημερησίως στη μετορμίνη αποδείχθηκε αποτελεσματική και ασφαλής σε άτομα με διαβήτη τύπου 2. Περαιτέρω, δύο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2 και υπέρταση.

### Γλυκαιμικός έλεγχος

Σε μια ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη μη κατωτερότητας διάρκειας 52 εβδομάδων (με περιόδους επέκτασης 52- και 104-εβδομάδων), η δαπαγλιφλοζίνη 10 mg αξιολογήθηκε ως θεραπεία προσθήκης στη μετορμίνη συγκριτικά με μια σουλφονουλουρία (γλιπιζίδη) ως θεραπεία προσθήκης στη μετορμίνη σε άτομα με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c > 6,5% και ≤ 10%). Τα αποτελέσματα έδειξαν παρόμοια μέση μείωση της HbA1c από την έναρξη μέχρι την Εβδομάδα 52, συγκριτικά με τη γλιπιζίδη, καταδεικνύοντας επομένως μη κατωτερότητα (Πίνακας 2). Την Εβδομάδα 104, η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή της HbA1c από την αρχική τιμή ήταν -0,32% για τη δαπαγλιφλοζίνη και -0,14% για τη γλιπιζίδη, αντίστοιχα. Την Εβδομάδα 208, η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή της HbA1c από την έναρξη ήταν -0,10% για τη δαπαγλιφλοζίνη και 0,20% για τη γλιπιζίδη. Στις 52, 104 και 208 εβδομάδες, ένα σημαντικό χαμηλότερο ποσοστό ατόμων στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης (3,5%, 4,3% και 5,0%, αντίστοιχα) εμφάνισαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο υπογλυκαιμίας συγκριτικά με την ομάδα της γλιπιζίδης (40,8%, 47% και 50,0%, αντίστοιχα). Το ποσοστό των συμμετεχόντων που παρέμειναν στην μελέτη την Εβδομάδα 104 και την Εβδομάδα 208 ήταν 56,2% και 39,7% για την ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης και 50,0% και 34,6% για την ομάδα της γλιπιζίδης.



Πίνακας 2. Αποτελέσματα της Εβδομάδας 52 (LOCF<sup>a</sup>) σε μια ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη σύγκρισης της δαπαγλιφλοζίνης με γλιπιζίδη ως προσθήκη στη μετφορμίνη

Παράμετρος	Δαπαγλιφλοζίνη + μετφορμίνη	Γλιπιζίδη + μετφορμίνη
N <sup>b</sup>	400	401
<b>HbA1c (%)</b>		
Έναρξη (μέση τιμή)	7,69	7,74
Μεταβολή από την έναρξη <sup>γ</sup>	-0,52	-0,52
Διαφορά από γλιπιζίδη + μετφορμίνη <sup>γ</sup> (95% CI)	0,00 <sup>δ</sup> (-0,11, 0,11)	
<b>Σωματικό βάρος (kg)</b>		
Έναρξη (μέση τιμή)	88,44	87,60
Μεταβολή από την έναρξη <sup>γ</sup>	-3,22	1,44
Διαφορά από γλιπιζίδη + μετφορμίνη <sup>γ</sup> (95% CI)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

<sup>a</sup>LOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης

<sup>b</sup>Τυχαιοποιημένα άτομα και άτομα που έλαβαν θεραπεία με μέτρηση της αποτελεσματικότητας κατά την έναρξη και τουλάχιστον 1 μέτρηση μετά την έναρξη

<sup>γ</sup>Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

<sup>δ</sup>Μη κατωτερότητα έναντι του συνδυασμού γλιπιζίδη + μετφορμίνη

\*Τιμή  $p < 0,0001$

Η δαπαγλιφλοζίνη ως θεραπεία προσθήκης στη μονοθεραπεία μετφορμίνης, στη μετφορμίνη σε συνδυασμό με σιταγλιπτίνη, σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη (με ή χωρίς επιπρόσθετα από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένης της μετφορμίνης) επέφερε στατιστικά σημαντικές μέσες μειώσεις της HbA1c στις 24 εβδομάδες συγκριτικά με τα άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο ( $p < 0,0001$ , Πίνακες 3, 4 και 5). Η δαπαγλιφλοζίνη 5 mg δύο φορές ημερησίως επέφερε στατιστικά σημαντικές μειώσεις στην HbA1c στις 16 εβδομάδες συγκριτικά με τους συμμετέχοντες που έλαβαν εικονικό φάρμακο ( $p < 0,0001$ , Πίνακας 3).

Οι μειώσεις στην HbA1c που παρατηρήθηκαν την Εβδομάδα 24 διατηρήθηκαν στις μελέτες επιπρόσθετης θεραπείας συνδυασμού. Για τη μελέτη προσθήκης στη μετφορμίνη, οι μειώσεις της HbA1c διατηρήθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 102 (-0,78% και 0,02% προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα). Την Εβδομάδα 48 για το συνδυασμό μετφορμίνης και σιταγλιπτίνης, η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο ήταν -0,44% και 0,15%, αντίστοιχα. Την Εβδομάδα 104 για την ινσουλίνη (με ή χωρίς επιπρόσθετα από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένης της μετφορμίνης), οι μειώσεις στην HbA1c ήταν -0,71% και -0,06% προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη για τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Τις Εβδομάδες 48 και 104, η δόση της ινσουλίνης παρέμεινε σταθερή συγκριτικά με την έναρξη σε άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg σε μέση δόση των 76 IU/ημέρα. Στην ομάδα εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε αύξηση της τάξεως των 10,5 IU/ημέρα και 18,3 IU/ημέρα από την έναρξη (μέση δόση των 84 και 92 IU/ημέρα) τις Εβδομάδες 48 και 104, αντίστοιχα. Το ποσοστό των ασθενών που παρέμειναν στη μελέτη μέχρι την Εβδομάδα 104 ήταν 72,4% για την ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg και 54,8% για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Σε μια ξεχωριστή ανάλυση ασθενών υπό θεραπεία με ινσουλίνη και μετφορμίνη, μειώσεις της HbA1c παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης παρατηρήθηκαν σε άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη με ινσουλίνη και μετφορμίνη. Την Εβδομάδα 24, η μεταβολή της HbA1c από την έναρξη σε άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και ινσουλίνη με μετφορμίνη ήταν -0,93%.

Πίνακας 3. Αποτελέσματα (LOCF<sup>α</sup>) ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας έως και 24 εβδομάδων της δαπαγλιφλοζίνης σε θεραπεία προσθήκης συνδυασμού με μετφορμίνη ή μετφορμίνη και σιταγλιπτίνη

	Θεραπεία προσθήκης συνδυασμού					
	Μετφορμίνη <sup>1</sup>		Μετφορμίνη <sup>1,β</sup>		Μετφορμίνη <sup>1</sup> + Σιταγλιπτίνη <sup>2</sup>	
	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg QD	Εικονικό φάρμακο QD	Δαπαγλιφλοζίνη 5 mg BID	Εικονικό φάρμακο BID	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg QD	Εικονικό φάρμακο QD
<b>N<sup>γ</sup></b>	135	137	99	101	113	113
<b>HbA1c (%)</b>						
Έναρξη (μέση τιμή)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Μεταβολή από την έναρξη <sup>δ</sup>	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>δ</sup> (95% CI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,35* (-0,52, -0,18)		-0,40* (-0,58, -0,23)	
<b>Άτομα (%) που πέτυχαν: HbA1c &lt; 7%</b>						
Προσαρμοσμένη για την έναρξη	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
<b>Βάρος σώματος (kg)</b>						
Έναρξη (μέση τιμή)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Μεταβολή από την έναρξη <sup>δ</sup>	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>δ</sup> (95% CI)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,88*** (-2,52, -1,24)		-1,87* (-2,61, -1,13)	

---

Συντομογραφίες: QD: μια φορά ημερησίως, BID: δύο φορές ημερησίως

<sup>1</sup>Μετφορμίνη  $\geq 1500$  mg/ημέρα, <sup>2</sup>Σιταγλιπτίνη 100 mg/ημέρα

<sup>a</sup>LOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (προ της θεραπείας διάσωσης για τα άτομα που έλαβαν θεραπεία διάσωσης)

<sup>β</sup>Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 16 εβδομάδων

<sup>γ</sup>Όλα τα τυχαιοποιημένα άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση του διπλά-τυφλού φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης κατά τη διάρκεια της βραχείας διπλά-τυφλής περιόδου

<sup>δ</sup>Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

\* Τιμή  $p < 0,0001$  έναντι του εικονικού φαρμάκου + από του στόματος χορηγούμενου υπογλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος

\*\* Τιμή  $p < 0,05$  έναντι του εικονικού φαρμάκου + από του στόματος χορηγούμενου υπογλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος

\*\*\* Η ποσοστιαία μεταβολή του σωματικού βάρους αναλύθηκε ως βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ( $p < 0,0001$ ). Η απόλυτη μεταβολή στο σωματικό βάρος (σε κιλά) αναλύθηκε με ονομαστική τιμή  $p < 0,0001$ .

Πίνακας 4. Αποτελέσματα ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης διάρκειας 24 εβδομάδων της δαπαγλιφλοζίνης σε θεραπεία προσθήκης συνδυασμού με μετφορμίνη και μια σουλφονουλουρία

	<b>Θεραπεία προσθήκης συνδυασμού</b>	
	<b>Σουλφονουλουρία + Μετφορμίνη<sup>1</sup></b>	
	<b>Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg</b>	<b>Εικονικό φάρμακο</b>
<b>N<sup>a</sup></b>	108	108
<b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b>		
Έναρξη (μέση τιμή)	8,08	8,24
Μεταβολή από την Έναρξη <sup>γ</sup>	-0,86	-0,17
Διαφορά από το Εικονικό Φάρμακο <sup>γ</sup> (95% CI)	-0,69* (-0,89, -0,49)	
<b>Άτομα (%) που πέτυχαν: HbA1c &lt; 7%</b>		
Προσαρμοσμένη για την έναρξη	31,8*	11,1
<b>Βάρος Σώματος (kg)</b>		
Έναρξη (μέση τιμή)	88,57	90,07
Μεταβολή από την Έναρξη <sup>γ</sup>	-2,65	-0,58
Διαφορά από το Εικονικό Φάρμακο <sup>γ</sup> (95% CI)	-2,07* (-2,79, -1,35)	

<sup>1</sup>Μετφορμίνη (μορφές άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης)  $\geq 1500$  mg/ημέρα μαζί με τη μέγιστη ανεκτή δόση, που πρέπει να είναι τουλάχιστον το ήμισυ της μέγιστης δόσης μιας σουλφονουλουρίας, για διάστημα τουλάχιστον 8 εβδομάδων προ της ένταξης.

<sup>a</sup>Τυχαιοποιημένα άτομα και άτομα που έλαβαν θεραπεία με μέτρηση της αποτελεσματικότητας κατά την έναρξη και τουλάχιστον 1 μέτρηση μετά την έναρξη.

<sup>b</sup>Η HbA1c προσδιορίστηκε μέσω διαχρονικής ανάλυσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (Longitudinal Repeated Measures, LRM)

<sup>γ</sup>Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

\*Τιμή  $p < 0,0001$  έναντι του εικονικού φαρμάκου + από του στόματος χορηγούμενου(ων) υπογλυκαιμικού(ων) φαρμακευτικού(ων) προϊόντος(ων)

Πίνακας 5. Αποτελέσματα την Εβδομάδα 24 (LOCF<sup>a</sup>) σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της δαπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με ινσουλίνη (ως μονοθεραπεία ή με από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένης της μετφορμίνης)

Παράμετρος	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg + ινσουλίνη ± από του στόματος υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα <sup>2</sup>	Εικονικό φάρμακο + ινσουλίνη ± από του στόματος υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα <sup>2</sup>
<b>N<sup>β</sup></b>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
Έναρξη (μέση τιμή)	8,58	8,46
Μεταβολή από την έναρξη <sup>γ</sup>		
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>γ</sup>	-0,90	-0,30
(95% CI)	(-0,60*, (-0,74, -0,45))	
<b>Βάρος σώματος (kg)</b>		
Έναρξη (μέση τιμή)	94,63	94,21
Μεταβολή από την έναρξη <sup>γ</sup>	-1,67	0,02
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>γ</sup>	-1,68*	
(95% CI)	(-2,19, -1,18)	
<b>Μέση ημερήσια δόση ινσουλίνης (IU)<sup>1</sup></b>		
Έναρξη (μέση τιμή)	77,96	73,96
Μεταβολή από την έναρξη <sup>γ</sup>	-1,16	5,08
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>γ</sup>	-6,23*	
(95% CI)	(-8,84, -3,63)	
Άτομα με μέση μείωση της ημερήσιας δόσης ινσουλίνης τουλάχιστον κατά 10% (%)	19,7**	11,0

<sup>a</sup>LOCF: Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (πριν ή κατά την ημερομηνία της πρώτης ανοδικής τιτλοποίησης της ινσουλίνης, αν χρειάστηκε)

<sup>β</sup>Όλα τα τυχαιοποιημένα άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση του διπλά-τυφλού φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης κατά τη διάρκεια της βραχείας διπλά-τυφλής περιόδου

<sup>γ</sup>Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή και την παρουσία ενός χορηγούμενου από του στόματος υπογλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος

\*Τιμή  $p < 0,0001$  έναντι εικονικού φαρμάκου + ινσουλίνης ± από του στόματος χορηγούμενο υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν

\*\*Τιμή  $p < 0,05$  έναντι εικονικού φαρμάκου + ινσουλίνης ± από του στόματος χορηγούμενο υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν

<sup>1</sup>Ανοδική τιτλοποίηση των σχημάτων ινσουλίνης (περιλαμβανομένης της ινσουλίνης βραχείας και ενδιάμεσης δράσης και της βασικής ινσουλίνης) επιτρεπόταν μόνον εάν τα άτομα πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG).

<sup>2</sup>Το 50% των ατόμων ήταν υπό μονοθεραπεία ινσουλίνης κατά την έναρξη, το 50% λάμβανε 1 ή 2 από του στόματος χορηγούμενο(α) υπογλυκαιμικό(α) φαρμακευτικό(α) προϊόν(τα) επιπρόσθετα με ινσουλίνη: Από τη δεύτερη αυτή ομάδα, το 80% ήταν υπό μονοθεραπεία μετφορμίνης, το 12% ήταν υπό θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονουρία, και οι υπόλοιποι ήταν υπό θεραπεία με από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα.

### Γλυκόζη πλάσματος νηστείας

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη ως προσθήκη είτε στη μονοθεραπεία μετφορμίνης (δαπαγλιφλοζίνη 10 mg μια φορά ημερησίως ή δαπαγλιφλοζίνη 5 mg δύο φορές ημερησίως) ή σε μετφορμίνη και σιταγλιπτίνη, σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη επέφερε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (-1,90 έως -1,20 mmol/l [-34,2 έως -21,7 mg/dl]) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (-0,58 έως 0,18 mmol/l [-10,4 έως 3,3 mg/dl]) την Εβδομάδα 16 (5 mg δύο φορές ημερησίως) ή την Εβδομάδα 24. Η επίδραση αυτή παρατηρήθηκε την Εβδομάδα 1 της θεραπείας και διατηρήθηκε στις μελέτες επέκτασης μέχρι την Εβδομάδα 104.

### Μεταγευματική γλυκόζη

Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ως προσθήκη σε σιταγλιπτίνη και μετφορμίνη οδήγησε σε μειώσεις στη μεταγευματική γλυκόζη 2 ωρών στις 24 εβδομάδες οι οποίες διατηρήθηκαν έως και την Εβδομάδα 48.

### Σωματικό βάρος

Η δαπαγλιφλοζίνη ως προσθήκη σε μονοθεραπεία μετφορμίνης ή σε συνδυασμό μετφορμίνης και σιταγλιπτίνης, σουλφονουλουρίας ή ινσουλίνης (με ή χωρίς επιπρόσθετα από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένης της μετφορμίνης) οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους έως και τις 24 εβδομάδες ( $p < 0,0001$ , Πίνακες 3, 4 και 5). Οι επιδράσεις αυτές διατηρήθηκαν σε μακροχρόνιες δοκιμές. Στις 48 εβδομάδες, η διαφορά για τη δαπαγλιφλοζίνη ως προσθήκη σε μετφορμίνη και σιταγλιπτίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ήταν -2,07 kg. Στις 102 εβδομάδες, η διαφορά για τη δαπαγλιφλοζίνη ως προσθήκη στη μετφορμίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ή ως προσθήκη στην ινσουλίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ήταν -2,14 και -2,88 kg, αντίστοιχα.

Ως θεραπεία προσθήκης σε μετφορμίνη σε μια ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη μη κατωτερότητας, η δαπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μεταβολή του σωματικού βάρους σε σύγκριση με τη γλιπιζίδη κατά -4,65 kg στις 52 εβδομάδες ( $p < 0,0001$ , Πίνακας 2), η οποία διατηρήθηκε στις 104 και 208 εβδομάδες (-5,06 kg και -4,38 kg, αντίστοιχα).

Μια μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων σε 182 διαβητικά άτομα με τη χρήση απορροφησιμετρίας διπλής δέσμης ακτίνων (DXA), που πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της σύστασης του σώματος κατέδειξε μειώσεις με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και μετφορμίνη συγκριτικά με εικονικό φάρμακο και μετφορμίνη, αντίστοιχα, στο σωματικό βάρος και τη λιπώδη μάζα σώματος όπως μετράται με DXA και όχι στο μη λιπώδη ιστό ή την απώλεια υγρών. Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και μετφορμίνη κατέδειξε αριθμητική μείωση του σπλαχνικού λιπώδους ιστού συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και μετφορμίνη σε μια υπομελέτη μαγνητικής τομογραφίας.

### Αρτηριακή πίεση

Σε μια προκαθορισμένη ενοποιημένη ανάλυση 13 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg οδήγησε σε μεταβολή της συστολικής αρτηριακής πίεσης από την έναρξη της τάξεως του -3,7 mmHg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά -1,8 mmHg έναντι -0,5 mmHg για τη συστολική και -0,5 mmHg για τη διαστολική αρτηριακή πίεση στην ομάδα εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 24. Παρόμοιες μειώσεις παρατηρήθηκαν έως τις 104 εβδομάδες.

Σε δύο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, ένα σύνολο 1.062 ασθενών με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2 και υπέρταση (παρά την προϋπάρχουσα σταθερή αγωγή με έναν AMEA-I ή ARB σε μια μελέτη και έναν AMEA-I ή ARB μαζί με μια επιπρόσθετη αντιυπερτασική θεραπεία σε άλλη μελέτη) έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ή εικονικό φάρμακο. Την Εβδομάδα 12 των δύο μελετών, η δαπαγλιφλοζίνη 10 mg μαζί με τη συνήθη αντιδιαβητική θεραπεία επέφερε βελτίωση της HbA1c και μείωσε τη διορθωμένη με εικονικό φάρμακο συστολική αρτηριακή πίεση κατά 3,1 και 4,3 mmHg, αντίστοιχα.

### Καρδιαγγειακή ασφάλεια

Στα πλαίσια του κλινικού προγράμματος πραγματοποιήθηκε μια μετα-ανάλυση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στο κλινικό πρόγραμμα, 34,4% των ατόμων είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (εξαιρουμένης της υπέρτασης) κατά την έναρξη και το 67,9% είχαν υπέρταση. Τα καρδιαγγειακά επεισόδια αξιολογήθηκαν από ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση του πρώτου συμβάματος μιας εκ των ακόλουθων εκβάσεων: καρδιαγγειακού θανάτου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ) ή νοσηλείας για ασταθή στηθάγχη. Επεισόδια που αφορούσαν στο πρωτεύον τελικό σημείο εμφανίστηκαν σε ποσοστό της τάξεως του 1,62% ανά ανθρωπόετος ασθενούς σε άτομα που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και 2,06% ανά ανθρωπόετος ασθενούς στα άτομα που έλαβαν τον παράγοντα σύγκρισης. Η αναλογία κινδύνου κατά τη σύγκριση της δαπαγλιφλοζίνης με τον παράγοντα σύγκρισης ήταν 0,79 (95% Διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 0,58, 1,07), υποδεικνύοντας ότι στη συγκεκριμένη ανάλυση η δαπαγλιφλοζίνη δεν συσχετίζεται με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, ΕΜ και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παρατηρήθηκαν με αναλογία κινδύνου 0,79 (95% CI: 0,77, 1,10).

### Ασθενείς με αρχική τιμή HbA1c $\geq$ 9%

Σε μια προκαθορισμένη ανάλυση ασθενών με αρχική τιμή HbA1c  $\geq$  9,0%, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg επέφερε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c την Εβδομάδα 24 ως προσθήκη στη μετφορμίνη (προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη: -1,32% και -0,53% για τη δαπαγλιφλοζίνη και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα).

### Μετφορμίνη

Η προοπτική τυχαιοποιημένη (UKPDS) μελέτη έχει τεκμηριώσει το μακροχρόνιο όφελος του εντατικού ελέγχου της γλυκόζης αίματος στο διαβήτη τύπου 2. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων για τους υπέρβαρους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μετφορμίνη μετά από αποτυχία της αποκλειστικά διατροφικής προσέγγισης έδειξε:

- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου οποιασδήποτε σχετιζόμενης με το διαβήτη επιπλοκής στην ομάδα της μετφορμίνης (29,8 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς) έναντι της δίαιτας μόνη (43,3 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς),  $p=0,0023$ , και έναντι των συνδυασμένων ομάδων μονοθεραπείας σουλφονουρίας και ινσουλίνης (40,1 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς),  $p=0,0034$ .
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου οποιασδήποτε σχετιζόμενης με το διαβήτη θνησιμότητας: μετφορμίνη 7,5 συμβάντα/1000 ανθρωποέτη ασθενούς, δίαιτα μόνη 12,7 συμβάντα/1000 ανθρωποέτη ασθενούς,  $p=0,017$ .
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου συνολικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13,5 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς έναντι της δίαιτας μόνης 20,6 συμβάντα/1000 ανθρωποέτη ασθενούς, ( $p=0,011$ ), και έναντι των συνδυασμένων ομάδων μονοθεραπείας σουλφονουρίας και ινσουλίνης 18,9 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς ( $p=0,021$ ).
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς, δίαιτα μόνη 18 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς ( $p=0,01$ ).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Xigduo σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα δισκία συνδυασμού Xigduo θεωρούνται βιοϊσοδύναμα με τη συγχορήγηση των αντίστοιχων δόσεων δαπαγλιφλοζίνης και υδροχλωρικής μετφορμίνης χορηγούμενων μαζί ως ξεχωριστά δισκία.

Η φαρμακοκινητική της δαπαγλιφλοζίνης 5 mg δύο φορές ημερησίως και της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg μια φορά ημερησίως συγκρίθηκε σε υγιή άτομα. Η χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης 5 mg δύο φορές ημερησίως παρείχε παρόμοιες συνολικές εκθέσεις ( $AUC_{ss}$ ) σε διάστημα 24 ωρών όπως η δαπαγλιφλοζίνη 10 mg χορηγούμενη μια φορά ημερησίως. Όπως αναμενόταν, η δαπαγλιφλοζίνη 5 mg χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως συγκριτικά με τη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg μια φορά ημερησίως οδήγησε σε χαμηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις της δαπαγλιφλοζίνης στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) και υψηλότερες ελάχιστες συγκεντρώσεις της δαπαγλιφλοζίνης στο πλάσμα ( $C_{min}$ ).

### Αλληλεπίδραση με την τροφή

Η χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε υγιείς εθελοντές μετά από γεύμα πλούσιο σε λιπαρά και μετά από κατάσταση νηστείας είχε ως αποτέλεσμα τον ίδιο βαθμό έκθεσης για τη δαπαγλιφλοζίνη και τη μετφορμίνη. Το γεύμα επέφερε καθυστέρηση στην επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων κατά 1 έως 2 ώρες και μείωση στην μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά 29% της δαπαγλιφλοζίνης και 17% της μετφορμίνης. Οι μεταβολές αυτές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Οι ακόλουθες αναφορές αντιπροσωπεύουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των επιμέρους δραστικών ουσιών αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

### Δαπαγλιφλοζίνη

#### Απορρόφηση

Η δαπαγλιφλοζίνη απορροφήθηκε ταχέως και ικανοποιητικά μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της δαπαγλιφλοζίνης ( $C_{max}$ ) επιτυγχάνονται συνήθως εντός 2 ωρών μετά τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Οι γεωμετρικές μέσες τιμές  $C_{max}$  και  $AUC_t$  της δαπαγλιφλοζίνης σε σταθερή κατάσταση μετά τη χορήγηση δόσεων των 10 mg δαπαγλιφλοζίνης μια φορά ημερησίως ήταν 158 ng/ml και 628 ng h/ml, αντίστοιχα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά την από του στόματος χορήγηση μίας δόσης των 10 mg είναι 78%.

#### Κατανομή

Η δαπαγλιφλοζίνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό περίπου 91%. Η πρωτεϊνική σύνδεση δεν μεταβλήθηκε σε διάφορες νοσηρές καταστάσεις (π.χ. νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία). Ο μέσος όγκος κατανομής της δαπαγλιφλοζίνης σε σταθερή κατάσταση ήταν 118 l.

#### Βιομετασχηματισμός

Η δαπαγλιφλοζίνη υφίσταται εκτενή μεταβολισμό κυρίως προς σχηματισμό 3-O-γλυκουρονιδίου δαπαγλιφλοζίνης, που είναι ανενεργός μεταβολίτης. Το 3-O-γλυκουρονίδιο δαπαγλιφλοζίνης ή άλλοι μεταβολίτες δεν συμβάλλουν στις υπογλυκαιμικές επιδράσεις. Ο σχηματισμός του 3-O-γλυκουρονιδίου δαπαγλιφλοζίνης διαμεσολαβείται από το UGT1A9, ένζυμο που απαντάται στο ήπαρ και τους νεφρούς, και ο διαμεσολαβούμενος από το κυτόχρωμα CYP μεταβολισμός ήταν μια δευτερεύουσα οδός κάθαρσης στον άνθρωπο.



### Αποβολή

Οι μέσες τιμές ημίσειας ζωής τελικής φάσης στο πλάσμα ( $t_{1/2}$ ) για τη δαπαγλιφλοζίνη ήταν 12,9 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης δαπαγλιφλοζίνης 10 mg σε υγιή άτομα. Η μέση συνολική συστηματική κάθαρση της χορηγούμενης ενδοφλεβίως δαπαγλιφλοζίνης ήταν 207 ml/min. Η δαπαγλιφλοζίνη και οι σχετιζόμενοι μεταβολίτες αποβάλλονται κατά κύριο λόγο μέσω απέκκρισης στα ούρα με ποσοστό μικρότερο του 2% ως αναλλοίωτη δαπαγλιφλοζίνη. Μετά τη χορήγηση δόσης 50 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-δαπαγλιφλοζίνης, ανακτήθηκε το 96%, 75% στα ούρα και το 21% στα κόπρανα. Στα κόπρανα, το 15% κατά προσέγγιση της δόσης απεκκρίθηκε ως μητρική ένωση.

### Γραμμικότητα

Η έκθεση στη δαπαγλιφλοζίνη αυξήθηκε αναλογικά ως προς την τμηματική δόση της δαπαγλιφλοζίνης στο εύρος των 0,1 έως 500 mg και η φαρμακοκινητική της δεν μεταβλήθηκε με την πάροδο του χρόνου κατά την επαναλαμβανόμενη ημερήσια χορήγηση για έως και 24 εβδομάδες.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε σταθερή κατάσταση (20 mg δαπαγλιφλοζίνης μια φορά ημερησίως για 7 ημέρες), τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (όπως προσδιορίζεται από την κάθαρση ιοεξόλης στο πλάσμα) είχαν μέσες συστηματικές εκθέσεις δαπαγλιφλοζίνης 32%, 60% και 87% υψηλότερες, αντίστοιχα, σε σχέση με εκείνες των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η 24ωρη απέκκριση γλυκόζης στα ούρα σε σταθερή κατάσταση ήταν σε υψηλό βαθμό εξαρτώμενη από τη νεφρική λειτουργία και 85, 52, 18 και 11 g γλυκόζης/ημέρα απεκκρίνονταν σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Οι επιπτώσεις της αιμοκάθαρσης στην έκθεση της δαπαγλιφλοζίνης δεν είναι γνωστές.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε άτομα με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίες A και B κατά Child-Pugh), η μέση  $C_{\max}$  και AUC της δαπαγλιφλοζίνης ήταν έως και 12% και 36% υψηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με τα προσαρμοσμένα υγιή άτομα ελέγχου. Οι διαφορές αυτές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές. Σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) η μέση  $C_{\max}$  και AUC της δαπαγλιφλοζίνης ήταν 40% και 67% υψηλότερες συγκριτικά με τα εξομοιωμένα υγιή άτομα, αντίστοιχα.

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς ( $\geq 65$ ετών)*

Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική αύξηση στην έκθεση με βάση αποκλειστικά την ηλικία σε άτομα ηλικίας έως και 70 ετών. Ωστόσο, μπορεί να αναμένεται αυξημένη έκθεση λόγω ηλικιοεξαρτώμενης μείωσης της νεφρικής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την έκθεση σε ασθενείς ηλικίας > 70 ετών.

#### *Φύλο*

Η μέση  $AUC_{ss}$  της δαπαγλιφλοζίνης στις γυναίκες εκτιμήθηκε ότι είναι 22% υψηλότερη σε σχέση με τους άνδρες.

#### *Φυλή*

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις συστηματικές εκθέσεις μεταξύ της Λευκής, της Μαύρης ή της Ασιατικής φυλής.

#### *Σωματικό βάρος*

Διαπιστώθηκε μείωση της έκθεσης στη δαπαγλιφλοζίνη με την αύξηση του βάρους. Συνεπώς, οι ασθενείς με χαμηλό βάρος μπορεί να έχουν κάποιου βαθμού αυξημένη έκθεση και οι ασθενείς με υψηλό βάρος κάποιου βαθμού μειωμένη έκθεση. Ωστόσο, οι διαφορές στην έκθεση δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχει μελετηθεί.

### Μεθορμίνη

#### Απορρόφηση

Μετά από μία από του στόματος δόση μεθορμίνης, ο  $t_{max}$  επιτυγχάνεται σε 2,5 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός δισκίου μεθορμίνης των 500 mg ή 850 mg είναι κατά προσέγγιση 50-60% σε υγιή άτομα. Μετά την από του στόματος χορήγηση μιας δόσης, το μη απορροφηθέν κλάσμα που ανακτήθηκε στα κόπρανα ήταν 20-30%.

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η απορρόφηση της μεθορμίνης υφίσταται κορεσμό και είναι ατελής. Θεωρείται ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μεθορμίνης είναι μη-γραμμική. Στις συνήθεις δόσεις και δοσολογικά σχήματα, οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 24-48 ωρών και είναι σε γενικές γραμμές μικρότερες από 1  $\mu\text{g/ml}$ . Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, τα μέγιστα επίπεδα μεθορμίνης στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) δεν υπερέβησαν τα 5  $\mu\text{g/ml}$ , ακόμα και στις μέγιστες δόσεις.

### Κατανομή

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα. Η μεθορμίνη κατανέμεται στα ερυθροκύτταρα. Η μέγιστη τιμή στο αίμα είναι χαμηλότερη από τη μέγιστη τιμή στο πλάσμα και εμφανίζεται περίπου στον ίδιο χρόνο. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια αντιπροσωπεύουν πιθανότατα ένα δευτερεύον διαμέρισμα κατανομής. Ο μέσος όγκος κατανομής ( $V_d$ ) κυμαίνεται μεταξύ 63-276 l.

### Βιομετασχηματισμός

Η μεθορμίνη απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Κανένας μεταβολίτης δεν έχει ταυτοποιηθεί στον άνθρωπο.

### Αποβολή

Η νεφρική κάθαρση της μεθορμίνης είναι  $> 400 \text{ ml/min}$ , γεγονός που δείχνει ότι η μεθορμίνη αποβάλλεται μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής απέκκρισης. Μετά την από του στόματος χορήγηση μίας δόσης, ο φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής είναι κατά προσέγγιση 6,5 ώρες.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (με βάση τη μέτρηση της κάθαρσης κρεατινίνης), ο χρόνος ημίσειας ζωής πλάσματος και αίματος της μεθορμίνης είναι παρατεταμένος και η νεφρική κάθαρση μειώνεται αναλογικά με τη μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μεθορμίνης στο πλάσμα.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Συγχορήγηση δαπαγλιφλοζίνης και μεθορμίνης

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων.

Οι παρακάτω αναφορές αντικατοπτρίζουν τα προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια των επιμέρους δραστικών ουσιών του Xigduo.

### Δαπαγλιφλοζίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και γονιμότητας. Η δαπαγλιφλοζίνη δεν προκάλεσε ογκογένεση, είτε σε ποντικούς είτε σε αρουραίους, σε οποιαδήποτε από τις δόσεις, που αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια διετών μελετών καρκινογένεσης.

### Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη

Η άμεση χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης σε απογαλακτισμένους νεαρούς αρουραίους και η έμμεση έκθεση κατά την όψιμη περίοδο της κύησης (χρονικές περιόδους που αντιστοιχούν στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης όσον αφορά στην ωρίμανση των νεφρών στον άνθρωπο) και τη γαλουχία συσχετίζονται αμφοτέρως με αυξημένη επίπτωση και/ή βαρύτητα διάτασης της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων στους απογόνους.

Σε μια μελέτη τοξικότητας σε νεαρά ζώα, όταν η δαπαγλιφλοζίνη χορηγήθηκε άμεσα σε νεαρούς αρουραίους από τη μεταγεννητική ημέρα 21 μέχρι τη μεταγεννητική ημέρα 90, αναφέρθηκε διάταση της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα. Οι εκθέσεις των νεογνών στη χαμηλότερη ελεγχόμενη δόση ήταν  $\geq 15$  φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο. Τα ευρήματα αυτά συσχετίστηκαν με δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στο βάρος των νεφρών και μακροσκοπική διόγκωση των νεφρών σε όλες τις δόσεις. Η διάταση της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων που παρατηρήθηκε σε νεαρά ζώα δεν αντιστράφηκε πλήρως εντός της κατά προσέγγιση ανάκαμψης του ενός μηνός.

Σε μια ξεχωριστή μελέτη προ-και μεταγεννητικής ανάπτυξης, οι μητέρες αρουραίοι έλαβαν δόση από την ημέρα 6 της κύησης μέχρι την ημέρα 21 της μεταγεννητικής περιόδου και τα νεογνά εκτέθηκαν έμμεσα στο φάρμακο *in utero* και καθ' όλη τη διάρκεια της γαλουχίας. (Διεξήχθη μια δορυφορική μελέτη για την εκτίμηση των εκθέσεων δαπαγλιφλοζίνης στο γάλα και σε νεογνά). Αυξημένη επίπτωση ή βαρύτητα της διάτασης της νεφρικής πυέλου παρατηρήθηκε σε ενήλικες απογόνους θεραπευμένων μητέρων, μολονότι εμφανίστηκε αποκλειστικά στην υψηλότερη μελετώμενη δόση (οι σχετιζόμενες με τη μητέρα και το νεογνό εκθέσεις στη δαπαγλιφλοζίνη ήταν 1.415 φορές και 137 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, από τις τιμές στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο). Επιπρόσθετη αναπτυξιακή τοξικότητα περιορίστηκε σε δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στο σωματικό βάρος των νεογνών και παρατηρήθηκε μόνο σε δόσεις  $\geq 15$  mg/kg/ημέρα (συνδέεται με εκθέσεις των νεογνών  $\geq 29$  φορές των τιμών στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο). Η μητρική τοξικότητα ήταν εμφανής μόνο στην υψηλότερη μελετώμενη δόση, και περιορίστηκε σε παροδικές μειώσεις στο σωματικό βάρος και την κατανάλωση τροφής κατά τη λήψη της δόσης. Το επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) για την αναπτυξιακή τοξικότητα, στη χαμηλότερη μελετώμενη δόση, συσχετίζεται με πολλαπλάσια συστηματική έκθεση της μητέρας, κατά προσέγγιση 19 φορές της τιμής στον άνθρωπο, στη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο.

Σε επιπρόσθετες μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους και κονίκλους, η δαπαγλιφλοζίνη χορηγήθηκε για μεσοδιαστήματα που συμπίπτουν με τις σημαντικές περιόδους οργανογένεσης σε κάθε είδος. Δεν παρατηρήθηκαν ούτε μητρική ούτε αναπτυξιακή τοξικότητα σε κονίκλους σε οποιαδήποτε μελετώμενη δόση. Η υψηλότερη μελετώμενη δόση συνδέεται με πολλαπλή συστηματική έκθεση κατά προσέγγιση 1.191 φορές μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο. Στους αρουραίους, η δαπαγλιφλοζίνη δεν ήταν ούτε εμβρυοτοξική ούτε τερατογόνος σε εκθέσεις έως και 1.441 φορές πάνω από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο.

### Μετφορμίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου:

Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463)  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i))  
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)  
Νατριούχο γλυκολικό άμυλο τύπου Α

#### Επικάλυψη δισκίου:

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1520(iii))  
Τάλκης (E553b)  
Διοξείδιο τιτανίου (E171)  
Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 έτη

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες για τη φύλαξή του.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες PVC/ PCTFE /Alu.

#### Συσκευασίες:

14, 28, 56 και 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε μη διάτρητες κυψέλες.  
60x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε διάτρητες κυψέλες μιας δόσης.  
Πολυσυσκευασία που περιέχει 196 (2 συσκευασίες των 98) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε μη διάτρητες κυψέλες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1000 mg 14 δισκία

EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1000 mg 28 δισκία

EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 δισκία

EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 δισκία

EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 δισκίο (μονάδα δόσης)

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) δισκία (πολλαπλή συσκευασία)

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

16 Ιανουαρίου, 2014

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Γερμανία

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7 του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης, όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ – ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Χιγδυο 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.  
Χορήγηση από του στόματος

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ  
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

xigduo 5 mg/850 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΜΕΡΟΣ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ – ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Χίγδυο 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολλαπλή συσκευασία: 196 (2 συσκευασίες των 98) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.  
Χορήγηση από του στόματος

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/900/006

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

xigduo 5 mg/850 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΜΕΡΟΣ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ – ΧΩΡΙΣ BLUE BOX**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Χιγδυο 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τμήμα πολλαπλής συσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.  
Χορήγηση από του στόματος

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΟΤΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/900/006

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

xigduo 5 mg/850 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ – ΜΕ BLUE BOX**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Xigduo 5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.  
Χορήγηση από του στόματος

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ  
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ



**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

xigduo 5 mg/1.000 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΜΕΡΟΣ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ – ΜΕ BLUE BOX**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Χιgduo 5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολλαπλή συσκευασία: 196 (2 συσκευασίες των 98) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.  
Χορήγηση από του στόματος

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/900/012

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

xigduo 5 mg/1.000 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΜΕΡΟΣ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ – ΧΩΡΙΣ BLUE BOX**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Xigduo 5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης και 1000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Συστατικό πολλαπλής συσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.  
Χορήγηση από του στόματος

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/900/012

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

xigduo 5 mg/1000 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ  
BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΚΥΨΕΛΕΣ (ΔΙΑΤΡΗΤΕΣ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Xigduo 5 mg/850 mg δισκία  
δαπαγλιφλοζίνη/μετφορμίνη υδροχλωρική

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ  
BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΚΥΨΕΛΕΣ (ΜΗ ΔΙΑΤΡΗΤΕΣ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Χιγδυο 5 mg/850 mg δισκία  
δαπαγλιφλοζίνη/μετφορμίνη υδροχλωρική

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Κυψέλη των 10 δισκίων: {Σύμβολο Ήλιου/Σελήνης}  
Κυψέλη των 14 δισκίων: Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.  
{Σύμβολο Ήλιου/Σελήνης}

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ  
BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΚΥΨΕΛΕΣ (ΔΙΑΤΡΗΤΕΣ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Xigduo 5 mg/1.000 mg δισκία  
δαπαγλιφλοζίνη/μετφορμίνη υδροχλωρική

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ  
BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΚΥΨΕΛΕΣ (ΜΗ ΔΙΑΤΡΗΤΕΣ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Χιγδυο 5 mg/1.000 mg δισκία  
δαπαγλιφλοζίνη/ μετφορμίνη υδροχλωρική

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Κυψέλη των 10 δισκίων: {Σύμβολο Ήλιου/Σελήνης}  
Κυψέλη των 14 δισκίων: Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.  
{Σύμβολο Ήλιου/Σελήνης}

## **Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο Οδηγιών Χρήσης: Πληροφορίες για τον Χρήστη

**Xigduo 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Xigduo 5 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
δαπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια,, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Xigduo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Xigduo
3. Πώς να πάρετε το Xigduo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Xigduo
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Xigduo και ποια είναι η χρήση του

Αυτό το φάρμακο περιέχει δύο διαφορετικές ουσίες που ονομάζονται δαπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη. Και οι δύο ανήκουν σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται για έναν τύπο διαβήτη που ονομάζεται "σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2" σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω) και συνήθως εμφανίζεται όταν είστε μεγαλύτερος. Εάν έχετε διαβήτη τύπου 2, το πάγκρεας δε συνθέτει αρκετή ινσουλίνη, ή ο οργανισμός σας δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει επαρκώς την ινσουλίνη που συνθέτει. Αυτό οδηγεί σε υψηλό επίπεδο σακχάρου (γλυκόζης) στο αίμα σας. Η δαπαγλιφλοζίνη δρα απομακρύνοντας την περίσσεια σακχάρου από τον οργανισμό σας μέσω των ούρων σας και μειώνει την ποσότητα σακχάρου στο αίμα σας. Η μετφορμίνη δρα κυρίως αναστέλλοντας την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ.

- Πρόκειται για φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα για το διαβήτη.
- Το φάρμακο αυτό λαμβάνεται σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση.

- Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται όταν ο διαβήτης σας δεν ελέγχεται με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του διαβήτη, σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση.
- Ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να παίρνετε αυτό το φάρμακο μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη. Αυτό μπορεί να είναι ένα άλλο φάρμακο που λαμβάνεται από το στόμα ή/και ινσουλίνη χορηγούμενη με ένεση.
- Σε περίπτωση που ήδη λαμβάνετε και δαπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη με τη μορφή ξεχωριστών δισκίων, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να μεταβείτε σε αυτό το φάρμακο. Για την αποφυγή υπερδοσολογίας, μην συνεχίσετε να παίρνετε δισκία δαπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης, εάν παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να ακολουθείτε τις συστάσεις για δίαιτα και άσκηση, που σας έδωσε ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Xigduo

### Μην πάρετε το Xigduo

- σε περίπτωση αλλεργίας στη δαπαγλιφλοζίνη, τη μετφορμίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που είχατε ποτέ περιέλθει σε διαβητικό κώμα.
- σε περίπτωση που έχετε μια πάθηση που ονομάζεται "διαβητική κετοξέωση", πρόβλημα που μπορεί να παρουσιάσετε με το διαβήτη. Τα σημεία περιλαμβάνουν ταχεία απώλεια βάρους, αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία, πόνο στο στομάχι, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, υπνηλία, μια γλυκιά οσμή της αναπνοής σας, μια γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή μια διαφορετική οσμή των ούρων ή του ιδρώτα σας.
- σε περίπτωση που έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας.
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρή λοίμωξη.
- σε περίπτωση που έχετε χάσει μεγάλη ποσότητα νερού από το σώμα σας (αφυδάτωση), π.χ. εξαιτίας μακροχρόνιας ή σοβαρής διάρροιας, ή έχετε κάνει εμετό αρκετές φορές συνεχόμενα.
- σε περίπτωση που είχατε πρόσφατα καρδιακή προσβολή ή εάν έχετε καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρά προβλήματα με την κυκλοφορία του αίματός σας ή δυσκολίες στην αναπνοή.
- σε περίπτωση που έχετε προβλήματα με το συκώτι σας.
- σε περίπτωση που πίνετε μεγάλες ποσότητες οινοπνεύματος (είτε καθημερινά ή κατά καιρούς) (παρακαλούμε δείτε την παράγραφο "Xigduo με οινόπνευμα").

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν ισχύει για εσάς οποιοδήποτε από τα παραπάνω.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

- εάν έχετε "διαβήτη τύπου 1" – ο τύπος που συνήθως εμφανίζεται στη νεανική ηλικία, και ο οργανισμός σας δεν παράγει ινσουλίνη.
- εάν εμφανίσετε ταχεία απώλεια βάρους, αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία, πόνο στο στομάχι, υπερβολική δίψα, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση, μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας, ή διαφορετική οσμή των ούρων ή του ιδρώτα σας, απευθυνθείτε σε έναν γιατρό ή στο πλησιέστερο νοσοκομείο το ταχύτερο δυνατό. Αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να είναι σημείο "διαβητικής κετοξέωσης" – ένα πρόβλημα που μπορεί να αποκτήσετε από τον διαβήτη εξαιτίας αυξημένων επιπέδων "κετονικών σωμάτων" στα ούρα ή το αίμα σας, που φαίνεται στις εξετάσεις. Ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβητικής κετοξέωσης μπορεί να αυξηθεί με την παρατεταμένη νηστεία, την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, την αφυδάτωση, απότομες μειώσεις της δόσης της ινσουλίνης, ή εξαιτίας

μεγαλύτερης ανάγκης λήψης ινσουλίνης λόγω μείζονος χειρουργικής επέμβασης ή σοβαρής ασθένειας.

- εάν εμφανίσετε "γαλακτική οξέωση": η μετφορμίνη, ένα από τα δραστικά συστατικά αυτού του φαρμακευτικού σκευάσματος, μπορεί να προκαλέσει μια σπάνια αλλά σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται γαλακτική οξέωση (συσσώρευση γαλακτικού οξέος στο αίμα) η οποία μπορεί να επιφέρει το θάνατο. Τα σημεία περιλαμβάνουν αίσθημα αδιαθεσίας ή έντονη αδιαθεσία, εμετό, πόνο στο στομάχι, μυϊκές κράμπες, σοβαρό αίσθημα κούρασης, ή δυσκολία στην αναπνοή. Η γαλακτική οξέωση είναι μια επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο. Εάν εμφανισθεί σε σας, μπορεί να χρειάζεσθε άμεση θεραπεία στο νοσοκομείο, δεδομένου ότι η γαλακτική οξέωση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα. Διακόψτε τη λήψη αυτού του φαρμάκου αμέσως και απευθυνθείτε σε έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο το ταχύτερο δυνατό (βλέπε παράγραφο 4). Να έχετε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου.
- εάν έχετε προβλήματα με τους νεφρούς. Ο γιατρός σας θα ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία.
- εάν έχετε πολύ υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σας, τα οποία μπορεί να σας προκαλέσουν αφυδάτωση (απώλεια μεγάλης ποσότητας σωματικών υγρών). Τα πιθανά σημεία αφυδάτωσης αναφέρονται στην αρχή της παραγράφου 4. Ενημερώστε τον γιατρό σας προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν έχετε εμφανίσει κάποιο από αυτά τα σημεία.
- εάν παίρνετε φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης (αντιυπερτασικά) και έχετε ιστορικό χαμηλής αρτηριακής πίεσης (υπότασης). Περισσότερες πληροφορίες παρατίθενται στην παράγραφο πιο κάτω "Άλλα φάρμακα και Xigduo".
- εάν έχετε ιστορικό σοβαρής καρδιακής νόσου ή αν είχατε υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.
- εάν έχετε ή αναπτύσσετε ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας), εμετό ή πυρετό ή εάν δεν είστε σε θέση να φάτε ή να πιείτε. Αυτές οι συνθήκες μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να διακόψετε τη λήψη αυτού του φαρμάκου μέχρι να αναρρώσετε, προκειμένου να προληφθεί η αφυδάτωση.
- εάν εμφανίζετε συχνά ουρολοιμώξεις. Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει ουρολοιμώξεις και ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να σας παρακολουθεί πιο στενά. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να αλλάξει προσωρινά τη θεραπεία σας εάν αναπτύξετε σοβαρή λοίμωξη.
- εάν είστε 75 ετών και άνω, δεν πρέπει να ξεκινήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο. Ο λόγος είναι ότι ενδέχεται να είστε πιο επιρρεπής σε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.
- εάν παίρνετε άλλο φάρμακο για το διαβήτη που περιέχει "πιογλιταζόνη", δεν πρέπει να ξεκινήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.
- εάν έχετε αύξηση του αριθμού των ερυθροκυττάρων στο αίμα σας που φαίνεται στις εξετάσεις.
- εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση υπό αναισθησία. Πρέπει να διακόψετε τη λήψη του Xigduo τουλάχιστον 48 ώρες πριν την προγραμματισμένη εγχείρηση υπό γενική αναισθησία και δεν πρέπει να ξεκινήσετε πάλι τη θεραπεία μέχρι να παρέλθουν τουλάχιστον 48 ώρες μετά την εγχείρηση. Ακολουθήστε τις οδηγίες του γιατρού σας πριν τη διακοπή και επανέναρξη του φαρμάκου σας.
- εάν χρειάζεται να κάνετε ένεση ενός φαρμάκου που ονομάζεται σκιαγραφικός παράγοντας, ο οποίος περιέχει ιώδιο, για παράδειγμα πριν από μια ακτινογραφία ή σάρωση. Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας και να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα και για 2 ή περισσότερες ημέρες μετά την πραγματοποίησή αυτής, ανάλογα με τη λειτουργία των νεφρών σας. Θυμηθείτε να απευθυνθείτε στο γιατρό σας για οδηγίες σχετικά με το χρόνο επανέναρξης της θεραπείας σας.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στη δική σας περίπτωση (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Νεφρική λειτουργία**

Πρέπει να ελέγχονται οι νεφροί σας προτού ξεκινήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και τουλάχιστον μια φορά ετησίως κατά τη διάρκεια της λήψης του.

## **Γλυκόζη ούρων**

Εξαιτίας του μηχανισμού δράσης αυτού του φαρμάκου, η εξέταση των ούρων σας θα είναι θετική για την παρουσία σακχάρου ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

## **Παιδιά και έφηβοι**

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

## **Άλλα φάρμακα και Xigduo**

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε το γιατρό σας ιδίως:

- εάν παίρνετε ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αποβολή νερού από το σώμα (διουρητικό). Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να διακόψετε τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Τα πιθανά σημεία απώλειας μεγάλης ποσότητας υγρών από το σώμα σας αναφέρονται στην αρχή της παραγράφου 4 "Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες".
- εάν παίρνετε άλλα φάρμακα τα οποία μειώνουν την ποσότητα σακχάρου στο αίμα σας όπως η ινσουλίνη ή ένα φάρμακο "σουλφονουλουρίας". Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να μειώσει τη δόση αυτών των φαρμάκων για να αποτρέψει την εμφάνιση επιπέδων σακχάρου που είναι υπερβολικά χαμηλά (υπογλυκαιμία).
- εάν λαμβάνετε σιμετιδίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση στομαχικών προβλημάτων.
- εάν χρησιμοποιείτε βρογχοδιασταλτικά (β2-διεγέρτες) που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του άσθματος.
- εάν χρησιμοποιείτε κορτικοστεροειδή, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της φλεγμονής σε παθήσεις όπως το άσθμα και η αρθρίτιδα.

## **Το Xigduo με οινόπνευμα**

Αποφύγετε την κατανάλωση οινοπνεύματος, περιλαμβανομένων φαρμάκων που περιέχουν οινόπνευμα, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, καθώς το αλκοόλ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλέπε παράγραφο 4 "Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες").

## **Κύηση και γαλουχία**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν μείνετε έγκυος δεδομένου ότι δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου (τους τελευταίους έξι μήνες) της εγκυμοσύνης.

Ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με τον καλύτερο τρόπο ελέγχου των επιπέδων σακχάρου στο αίμα σας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης .

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν επιθυμείτε να θηλάσετε ή εάν θηλάζετε προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν θηλάζετε. Δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο αυτό απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το φάρμακο αυτό δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η λήψη του με άλλα φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας, όπως η ινσουλίνη ή ένα φάρμακο "σουλφονουλουρίας", μπορεί να προκαλέσει πολύ χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία), γεγονός που μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως αδυναμία, ζάλη, αυξημένη εφίδρωση, γρήγορο καρδιακό παλμό, διαταραχές στην όραση ή δυσκολία συγκέντρωσης και μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανές. Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα, εάν αρχίσετε να αισθάνεστε αυτά τα συμπτώματα.

### **3. Πώς να πάρετε το Xigduo**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **Ποια είναι η δόση**

- Η ποσότητα αυτού του φαρμάκου που θα πάρετε διαφέρει ανάλογα με την κατάστασή σας και τις δόσεις μετοφομίνης και/ή των ξεχωριστών δισκίων δαπαγλιφλοζίνης και μετοφομίνης που λαμβάνετε αυτό το διάστημα. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει ακριβώς ποια περιεκτικότητα αυτού του φαρμάκου πρέπει να πάρετε.
- Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα.

#### **Λήψη αυτού του φαρμάκου**

- Να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με μισό ποτήρι νερό.
- Να παίρνετε το δισκίο με τροφή. Αποσκοπεί στη μείωση του κινδύνου παρενεργειών στο στομάχι.
- Να παίρνετε το δισκίο σας δύο φορές την ημέρα, το πρωί (πρόγευμα) και το βράδυ (δείπνο).

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με άλλο(α) φάρμακο(α) για τη μείωση της ποσότητας του σακχάρου στο αίμα σας. Αυτά μπορεί να είναι κάποιο(α) φάρμακο(α) που λαμβάνεται από το στόμα ή ινσουλίνη χορηγούμενη με ένεση. Θυμηθείτε να πάρετε αυτό(α) το(α) άλλο(α) φάρμακο(α) σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Αυτό θα σας βοηθήσει να επιτύχετε τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα για την υγεία σας.

#### **Δίαιτα και άσκηση**

Για τον έλεγχο του διαβήτη σας, θα χρειαστεί να διατηρήσετε το πρόγραμμα διαίτας και άσκησης, ακόμα και όταν παίρνετε αυτό το φάρμακο. Επομένως είναι σημαντικό να ακολουθείτε τις συμβουλές του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας σχετικά με τη διαίτα και την άσκηση. Συγκεκριμένα, εάν ακολουθείτε διαβητική διαίτα για τον έλεγχο του βάρους, συνεχίστε να την ακολουθείτε ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Xigduo από την κανονική**

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία Xigduo από όσα θα έπρεπε, μπορεί να εμφανίσετε γαλακτική οξέωση. Τα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης περιλαμβάνουν αίσθημα αδιαθεσίας ή πολύ σοβαρή αδιαθεσία, εμετό, πόνο στο στομάχι, μυϊκές κράμπες, σοβαρό αίσθημα κόπωσης ή δυσκολία στην αναπνοή. Εάν εμφανισθεί σε σας, μπορεί να χρειάζεστε άμεση θεραπεία στο νοσοκομείο, δεδομένου ότι η γαλακτική οξέωση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα. Διακόψτε τη λήψη αυτού του φαρμάκου αμέσως και απευθυνθείτε σε έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο το ταχύτερο δυνατό (βλέπε παράγραφο 4). Πάρτε τη συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xigduo**

Μην πάρετε διπλή δόση αυτού του φαρμάκου για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Xigduo**

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας. Τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας μπορεί να αυξηθούν χωρίς αυτό το φάρμακο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Σταματήστε να παίρνετε το Xigduo και επικοινωνήστε με έναν γιατρό το ταχύτερο δυνατό εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παρακάτω σοβαρές ή δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

- **Γαλακτική οξέωση.** Η μετφορμίνη, μια από τις δραστικές ουσίες αυτού του φαρμάκου, μπορεί να προκαλέσει μια σπάνια (μπορεί να εμφανισθεί σε 1 στα 10.000 άτομα) αλλά σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται "γαλακτική οξέωση". Πρόκειται για συσσώρευση γαλακτικού οξέος στο αίμα που μπορεί να προκαλέσει το θάνατο. Η γαλακτική οξέωση είναι μια επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο. Εκδηλώνεται ιδιαίτερα σε ασθενείς των οποίων οι νεφροί δεν λειτουργούν σωστά.

Σημεία της "γαλακτικής οξέωσης" αποτελούν:

- το αίσθημα αδιαθεσίας ή η πολύ σοβαρή αδιαθεσία
- ο εμετός, ο πόνος στο στομάχι
- οι μυϊκές κράμπες
- το σοβαρό αίσθημα κούρασης
- η δυσκολία στην αναπνοή.

Εάν εμφανισθεί σε σας, μπορεί να χρειάζεστε άμεση θεραπεία στο νοσοκομείο, δεδομένου ότι η γαλακτική οξέωση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα. Διακόψτε τη λήψη αυτού του φαρμάκου αμέσως και απευθυνθείτε σε έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο το ταχύτερο δυνατό. Να έχετε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου.

**Σταματήστε να παίρνετε το Xigduo και επισκεφθείτε έναν γιατρό το συντομότερο δυνατό εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παρακάτω σοβαρές ή δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

- **Αφυδάτωση:** απώλεια μεγάλης ποσότητας υγρών από το σώμα σας, παρατηρείται όχι συχνά (μπορεί να εμφανισθεί σε 1 στα 100 άτομα).

Τα παρακάτω είναι σημεία της αφυδάτωσης:

- πολύ ξηρό ή κολλώδες στόμα, αίσθημα έντονης δίψας
- υπερβολική υπνηλία ή κόπωση
- μειωμένη ή καθόλου παραγωγή ούρων
- ταχυπαλμία.

- **Ουρολοίμωξη,** που παρατηρείται συχνά (μπορεί να εμφανισθεί σε 1 στα 10 άτομα).

Τα παρακάτω είναι σημεία σοβαρής ουρολοίμωξης:

- πυρετός και/ή ρίγη
- αίσθημα καύσου κατά την ούρηση
- πόνος στη μέση ή τα πλευρά.

Αν και όχι συχνό, εάν παρατηρήσετε αίμα στα ούρα σας, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

**Απευθυνθείτε σε έναν γιατρό ή στο πλησιέστερο νοσοκομείο το ταχύτερο δυνατό εάν εμφανίσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:**

- διαβητική κετοξέωση, παρατηρείται σπάνια (μπορεί να εμφανιστεί σε έως 1 στα 1.000 άτομα) Αυτά είναι τα σημεία της διαβητικής κετοξέωσης (βλέπε επίσης παράγραφο 2 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις):

- αυξημένα επίπεδα "κετονικών σωμάτων" στα ούρα ή στο αίμα σας
- ταχεία απώλεια βάρους
- αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία



- πόνος στο στομάχι
- υπερβολική δίψα
- ταχεία και βαθιά αναπνοή
- σύγχυση
- ασυνήθιστη υπνηλία ή κούραση
- μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή διαφορετική οσμή των ούρων ή του ιδρώτα σας.

Αυτά μπορεί να εμφανιστούν ανεξάρτητα από τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά ή μόνιμα τη θεραπεία σας με το Xigduo.

**Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό εάν εμφανίσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:**

- **Χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία)**, που παρατηρείται πολύ συχνά (μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) – όταν παίρνετε αυτό το φάρμακο με μια σουλφονυλουρία ή άλλα φάρμακα που μειώνουν την ποσότητα του σακχάρου στο αίμα σας, όπως η ινσουλίνη.

Τα παρακάτω είναι σημεία χαμηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα:

- τρέμουλο, εφίδρωση, έντονο άγχος, ταχυπαλμία
- αίσθημα πείνας, πονοκέφαλος, μεταβολές στην όραση
- αλλαγή της διάθεση ή αίσθημα σύγχυσης.

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με την αντιμετώπιση των χαμηλών επιπέδων σακχάρου και τι πρέπει να κάνετε σε περίπτωση που εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω σημεία.

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:**

**Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- ναυτία, εμετός
- διάρροια ή πόνος στο στομάχι
- μειωμένη όρεξη

**Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)**

- γεννητική λοίμωξη (καντιντίαση) του πέους ή του κόλπου σας (τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν ερεθισμό, φαγούρα, ασυνήθιστες εκκρίσεις ή οσμή)
- πόνος στη μέση
- αποβολή μεγαλύτερης ποσότητας ούρων από τη συνηθισμένη ή ανάγκη για συχνή ούρηση
- μεταβολές στην ποσότητα της χοληστερόλης ή των λιπιδίων στο αίμα σας (φαίνεται στις εξετάσεις)
- μεταβολές στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα σας (φαίνεται στις εξετάσεις)
- μεταβολές της γεύσης
- ζάλη

**Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)**

- δίψα
- δυσκοιλιότητα
- δυσφορία κατά την ούρηση
- αφύπνιση κατά τη διάρκεια της νύκτας για ούρηση
- ξηροστομία
- μειωμένο σωματικό βάρος
- μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις αίματος (κρεατινίνη ή ουρία)
- μειωμένη νεφρική λειτουργία

### **Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα)**

- μειωμένα επίπεδα βιταμίνης B12 στο αίμα
- μη φυσιολογικές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας, φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- ερυθρότητα του δέρματος (ερύθημα), φαγούρα ή εξάνθημα με φαγούρα (κνίδωση)

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/τη νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς φυλάσσεται το Xigduo**

- Φυλάσσετε το φάρμακο σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυνέλη ή τη χάρτινη συσκευασία μετά τη "ΛΗΞΗ". Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Xigduo**

- Οι δραστικές ουσίες είναι η δαπαγλιφλοζίνη και η υδροχλωρική μετφορμίνη (μετφορμίνη HCl). Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) Xigduo των 5 mg/850 mg περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) Xigduo των 5 mg/1.000 mg περιέχει μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

- Τα άλλα συστατικά είναι:
  - πυρήνας δισκίου: υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i)), στεατικό μαγνήσιο (E470b), νατριούχο γλυκολικό άμυλο.
  - επικάλυψη: πολυβινυλαλκοόλη (E1203), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1520(iii)), τάλκης (E553b), διοξείδιο του τιτανίου (E171), οξείδια σιδήρου (E172).

#### **Εμφάνιση του Xigduo και περιεχόμενο της συσκευασίας**

- Το Xigduo 5 mg/850 mg είναι καστανόχρωμα, διαστάσεων 9,5 x 20 mm ωοειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Φέρουν χαραγμένη την ένδειξη "5/850" στη μια πλευρά και την ένδειξη "1067" από την άλλη πλευρά.

- Το Xigduo 5 mg/1.000 mg είναι κίτρινα, διαστάσεων 10,5 x 21,5 mm ωοειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη "5/1000" στη μια πλευρά και την ένδειξη "1069" από την άλλη πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Xigduo 5 mg/850 mg και τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Xigduo 5 mg/1.000 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών από PVC/PCTFE/Alu. Τα μεγέθη των συσκευασιών είναι 14, 28, 56 και 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε μη διάτρητες κυψέλες, 60x1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μιας δόσης και πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 196 (2 συσκευασίες των 98) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε μη διάτρητες κυψέλες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

#### **Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

#### **Παραγωγός**

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Γερμανία

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Αδείας Κυκλοφορίας:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

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

**Polska**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

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

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**  
SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom**  
AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.