

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xigduo 5 mg/850 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 5 mg di dapagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

Compresse rivestite con film di colore marrone, biconvesse, di forma ovale 9,5 x 20 mm, con "5/850" inciso su un lato e "1067" inciso sull'altro lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Xigduo è indicato in pazienti adulti, a partire dai 18 anni di età, con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico

- nei pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina in monoterapia
- in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa l'insulina, nei pazienti non adeguatamente controllati con metformina e questi medicinali (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse associazioni)
- nei pazienti già trattati con l'associazione dapagliflozin e metformina, assunti in compresse separate.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

*Per i pazienti non adeguatamente controllati con metformina in monoterapia o metformina in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti, compresa l'insulina.*

La dose raccomandata è di una compressa due volte al giorno. Ogni compressa contiene una dose fissa di dapagliflozin e metformina (vedere paragrafo 2).

I pazienti non adeguatamente controllati con metformina in monoterapia o in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti, compresa l'insulina, devono ricevere una dose giornaliera totale di Xigduo equivalente a dapagliflozin 10 mg, in aggiunta alla dose giornaliera totale di metformina o alla dose terapeuticamente appropriata più vicina, che viene già somministrata. Quando Xigduo è utilizzato in associazione con insulina o un medicinale insulino secretagogo, come una sulfanilurea, per ridurre il

rischio di ipoglicemia, si può considerare la somministrazione di una dose più bassa di insulina o di sulfanilurea (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Per i pazienti che passano dal trattamento con compresse separate di dapagliflozin e metformina

I pazienti che passano dal trattamento con compresse separate di dapagliflozin (dose giornaliera totale 10 mg) e metformina a Xigduo, devono ricevere le stesse dosi giornaliere di dapagliflozin e metformina che vengono già somministrate o la dose di metformina terapeuticamente appropriata più vicina.

Popolazioni speciali

Danno renale

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con danno renale lieve. Questo medicinale non deve essere usato in pazienti con danno renale da moderato a grave (pazienti con clearance della creatinina [CrCl] < 60 ml/min o velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Compromissione epatica

Questo medicinale non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Poiché metformina viene eliminata in parte dai reni e poichè i pazienti anziani hanno maggiori probabilità di avere una funzione renale ridotta, questo medicinale deve essere usato con cautela con l'avanzare dell'età. Il monitoraggio della funzione renale è necessario per contribuire a prevenire la comparsa di acidosi lattica associata all'impiego di metformina, specialmente nelle persone anziane (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Il rischio di deplezione di volume con dapagliflozin deve essere preso in considerazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Considerata la limitata esperienza terapeutica con dapagliflozin in pazienti con 75 anni di età ed oltre, non è raccomandato iniziare la terapia in questa popolazione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Xigduo nei bambini e adolescenti di età compresa tra 0 e < 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Xigduo deve essere assunto due volte al giorno ai pasti, per ridurre le reazioni avverse gastrointestinali associate alla metformina.

### **4.3 Controindicazioni**

Xigduo è controindicato nei pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- chetoacidosi diabetica, pre-coma diabetico;
- moderato o grave danno renale (clearance della creatinina < 60 ml/min; eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2);
- stati acuti che possono alterare la funzione renale, quali:
  - disidratazione,
  - infezione grave,
  - shock;
- malattia acuta o cronica che può causare ipossia tissutale, quale:
  - insufficienza cardiaca o respiratoria,
  - recente infarto miocardico,
  - shock;

- compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2);
- intossicazione acuta da alcool, alcolismo (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Descrizione generale

Xigduo non deve essere usato in pazienti con diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

##### Acidosi lattica

L'acidosi lattica è una complicanza metabolica molto rara ma grave (mortalità elevata in assenza di un trattamento tempestivo), che può verificarsi a causa dell'accumulo di metformina, un componente di questo medicinale. I casi segnalati di acidosi lattica in pazienti in terapia con metformina si sono verificati principalmente in pazienti diabetici con insufficienza renale significativa. L'incidenza di acidosi lattica può e deve essere ridotta valutando gli altri fattori di rischio associati quali diabete scarsamente controllato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcol, insufficienza epatica e qualsiasi condizione associata ad ipossia.

##### *Diagnosi*

Il rischio di acidosi lattica deve essere preso in considerazione in caso di comparsa di segni aspecifici quali crampi muscolari in associazione a disturbi digestivi, dolori addominali e grave astenia.

L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale e ipotermia, seguiti da coma. I reperti diagnostici di laboratorio sono la riduzione del pH del sangue, livelli plasmatici di lattato superiori a 5 mmol/l, ed un aumento dell'anion-gap e del rapporto lattato/piruvato. Nel caso in cui si sospetti acidosi metabolica, il trattamento con il medicinale deve essere interrotto e il paziente deve essere immediatamente ricoverato in ospedale (vedere paragrafo 4.9).

##### Uso nei pazienti con danno renale

L'efficacia di dapagliflozin, un componente di questo medicinale, dipende dalla funzione renale; l'efficacia è ridotta in pazienti che hanno un danno renale moderato, e praticamente assente in pazienti con un danno renale grave (vedere paragrafo 4.2). Inoltre, metformina è escreta dai reni; un'insufficienza renale di entità da moderata a grave aumenta il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4). Pertanto, questo medicinale non deve essere usato nei pazienti con danno renale da moderato a grave (pazienti con CrCl < 60 ml/min o velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; vedere paragrafo 4.3).

Il monitoraggio della funzione renale è raccomandato come segue:

- prima di iniziare il trattamento e almeno una volta all'anno successivamente (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2)
- prima di iniziare il trattamento concomitante con medicinali che possono ridurre la funzione renale e poi periodicamente
- per una funzione renale prossima al danno renale moderato, almeno da 2 a 4 volte all'anno. Se la funzione renale scende sotto una CrCl < 60 ml/min o eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, il trattamento deve essere interrotto.

Nei pazienti anziani la ridotta funzionalità renale è frequente e asintomatica. Deve essere posta particolare attenzione in situazioni nelle quali la funzione renale può andare incontro a deterioramento, per esempio quando si inizia una terapia antipertensiva o diuretica o quando si inizia un trattamento con un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS).

##### Uso nei pazienti a rischio di deplezione di volume, ipotensione e/o squilibrio elettrolitico.

Grazie al suo meccanismo d'azione, dapagliflozin aumenta la diuresi associata ad una modesta riduzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 5.1), che può essere più marcata nei pazienti con concentrazioni molto elevate di glucosio nel sangue.

Questo medicinale non è raccomandato per l'uso in pazienti che ricevono diuretici dell'ansa (vedere paragrafo 4.5) o con deplezione di volume, ad esempio, per una malattia acuta (come patologie gastrointestinali).

Deve essere usata cautela nei pazienti per i quali un calo della pressione sanguigna indotto da dapagliflozin potrebbe rappresentare un rischio, come pazienti con malattie cardiovascolari note, pazienti in terapia antipertensiva con una storia di ipotensione o pazienti anziani.

Per pazienti che assumono questo medicinale, in caso di condizioni intercorrenti che possono portare a deplezione di volume, è raccomandato un attento monitoraggio dello stato di volume (ad esempio visita medica, misurazioni della pressione sanguigna, esami di laboratorio che includono l'ematocrito) e degli elettroliti. E' raccomandata la temporanea interruzione del trattamento con questo medicinale per i pazienti che sviluppano deplezione di volume finché la deplezione non viene corretta (vedere paragrafo 4.8).

#### Chetoacidosi Diabetica

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, in pazienti trattati con inibitori di SGLT2, incluso dapagliflozin, sono stati riportati rari casi di chetoacidosi diabetica (CAD), inclusi casi che hanno messo in pericolo la vita. In un certo numero di casi, la presentazione della condizione era atipica con soltanto un moderato aumento dei valori di glucosio ematico, sotto 14 mmol (250 mg/dl). Non è noto se la CAD si verifici con maggiore probabilità con dosi più alte di dapagliflozin.

Il rischio di chetoacidosi diabetica deve essere considerato in caso di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà a respirare, confusione, insolita fatica o sonnolenza. Se si verificano questi sintomi, i pazienti devono essere valutati immediatamente per la chetoacidosi, indipendentemente dai livelli ematici di glucosio.

Nei pazienti in cui si sospetta o è stata diagnosticata la CAD, il trattamento con dapagliflozin deve essere interrotto immediatamente.

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti ricoverati in ospedale per procedure chirurgiche maggiori o malattie gravi in fase acuta. In entrambi i casi, il trattamento con dapagliflozin può essere ripreso una volta che le condizioni del paziente si siano stabilizzate.

Prima di iniziare il trattamento con dapagliflozin, devono essere presi in considerazione i fattori presenti nell'anamnesi dei pazienti che possono predisporre alla chetoacidosi.

I pazienti che possono essere a più alto rischio di sviluppare CAD, inclusi i pazienti con una ridotta attività residua delle cellule beta [ad es. pazienti con diabete di tipo 2 con bassi livelli di peptide C o diabete latente su base autoimmune negli adulti (LADA) o pazienti con storia di pancreatite], pazienti con condizioni che determinano una ridotta assunzione di cibo o grave disidratazione, pazienti per i quali le dosi di insulina sono ridotte e pazienti che richiedono un incremento di insulina a causa di malattie in forma acuta, interventi o abuso di alcol. Gli inibitori di SGLT2 devono essere usati con cautela in questi pazienti.

La ripresa del trattamento con inibitori di SGLT2 in pazienti con precedente CAD verificatasi durante il trattamento con inibitori di SGLT2, non è raccomandata, a meno che non sia stato identificato un altro fattore scatenante e questo sia stato risolto.

La sicurezza e l'efficacia di dapagliflozin nei pazienti con diabete di tipo 1 non è stata stabilita e dapagliflozin non deve essere usato per il trattamento dei pazienti con diabete di tipo 1. I dati limitati provenienti da studi clinici suggeriscono che la CAD si verifica comunemente quando i pazienti con diabete di tipo 1 sono trattati con inibitori di SGLT2.

#### Infezioni delle vie urinarie

È stata segnalata una più frequente insorgenza di infezioni delle vie urinarie per dapagliflozin rispetto al placebo, in un'analisi combinata fino a 24 settimane (vedere paragrafo 4.8). La pielonefrite è stata non comune e si è verificata con una frequenza simile al controllo. L'escrezione urinaria di glucosio può essere associata ad un aumentato rischio di infezione delle vie urinarie; pertanto, si deve considerare la temporanea interruzione della terapia durante il trattamento della pielonefrite o della sepsi urinaria.

#### Pazienti anziani (> 65 anni)

I pazienti anziani hanno più probabilità di avere una funzione renale ridotta e/o di essere trattati con medicinali antipertensivi che possono causare modifiche della funzione renale come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) ed i bloccanti del recettore dell'angiotensina II tipo 1 (ARB). Le stesse raccomandazioni per la funzione renale valgono per i pazienti anziani come per tutti i pazienti (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

Nei soggetti di età  $\geq 65$  anni, una percentuale più alta di soggetti trattati con dapagliflozin, in confronto al placebo, ha manifestato reazioni avverse associate al danno o all'insufficienza renale. La reazione avversa correlata alla funzione renale più comunemente segnalata è stata l'incremento della creatinina sierica, nella maggior parte dei casi transitoria e reversibile (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti anziani possono essere a rischio più elevato di deplezione di volume e hanno più probabilità di essere trattati con diuretici. Nei soggetti di età  $\geq 65$  anni, una percentuale più alta di soggetti trattati con dapagliflozin ha avuto reazioni avverse associate a deplezione di volume (vedere paragrafo 4.8).

L'esperienza terapeutica in pazienti di 75 anni di età ed oltre è limitata. L'inizio della terapia in questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Insufficienza cardiaca

L'esperienza nelle classi NYHA I-II è limitata e non c'è esperienza in studi clinici con dapagliflozin nelle classi NYHA III-IV.

#### Uso in pazienti trattati con pioglitazone

Mentre non è probabile una relazione di causalità tra dapagliflozin e cancro alla vescica (vedere paragrafi 4.8 e 5.3), in misura precauzionale, questo medicinale non è raccomandato per l'uso in pazienti trattati in concomitanza con pioglitazone. I dati epidemiologici disponibili per pioglitazone suggeriscono un leggero aumento del rischio di cancro alla vescica in pazienti diabetici trattati con pioglitazone.

#### Elevati livelli di ematocrito

In seguito a trattamento con dapagliflozin è stato osservato un aumento dell'ematocrito (vedere paragrafo 4.8); pertanto, si deve prestare attenzione nei pazienti che hanno già valori elevati di ematocrito.

#### Associazioni non studiate

Dapagliflozin non è stato studiato in associazione con analoghi del peptide-1 simil-glucagone (GLP-1).

#### Esami delle urine

A causa del suo meccanismo d'azione, i pazienti che assumono questo medicinale risulteranno positivi al test del glucosio nelle urine.

#### Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati per gli esami radiologici può portare a insufficienza renale. Questo può indurre accumulo di metformina, che può aumentare il rischio di acidosi lattica. Pertanto, questo medicinale deve essere interrotto prima o al momento dell'esecuzione dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata nella norma (vedere paragrafo 4.5).

#### Interventi chirurgici

Poiché questo medicinale contiene metformina, il trattamento deve essere interrotto 48 ore prima dell'intervento chirurgico con anestesia generale, spinale o epidurale. Il trattamento può essere ripreso non prima di 48 ore dopo l'intervento chirurgico o la ripresa della nutrizione orale e solo se è stata stabilita la normale funzione renale.

#### Variazione dello stato clinico di pazienti con diabete di tipo 2 precedentemente controllato

Poiché questo medicinale contiene metformina, un paziente con diabete di tipo 2 precedentemente ben controllato con questo, che sviluppa alterazioni dei parametri di laboratorio o malattia clinica (soprattutto se indeterminata o scarsamente definita), deve essere prontamente valutato per l'evidenza di chetoacidosi o acidosi lattica. Si devono valutare elettroliti e chetoni sierici, glicemia e, se indicato, pH del sangue, livelli ematici di lattato, piruvato e metformina. Qualora si verifici qualsiasi forma di acidosi, il trattamento deve essere immediatamente interrotto e si devono mettere in atto altre appropriate misure correttive.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

La co-somministrazione di dosi multiple di dapagliflozin e metformina non altera significativamente la farmacocinetica sia di dapagliflozin che di metformina nei soggetti sani.

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Xigduo. Quanto segue riflette le informazioni disponibili sulle singole sostanze attive.

#### Dapagliflozin

##### Interazioni farmacodinamiche

##### *Diuretici*

Questo medicinale può aumentare l'effetto diuretico dei diuretici tiazidici e dell'ansa e può incrementare il rischio di disidratazione e ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

##### *Insulina e secretagoghi dell'insulina*

Insulina e medicinali secretagoghi dell'insulina, come le sulfaniluree, causano ipoglicemia. Pertanto, può essere richiesta una dose più bassa di insulina o di un medicinale secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia, quando vengono utilizzati in associazione con dapagliflozin (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

##### Interazioni farmacocinetiche

Dapagliflozin viene metabolizzato principalmente attraverso la coniugazione con glucuronide mediata dalla UDP glucuronosiltransferasi 1A9 (UGT1A9).

In studi *in vitro*, dapagliflozin non ha né inibito il citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, né ha indotto il CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Pertanto, non ci si aspetta che questo medicinale alteri la clearance metabolica di medicinali co-somministrati, che sono metabolizzati da questi enzimi.

##### Effetto di altri medicinali su dapagliflozin

Studi di interazione condotti in soggetti sani, utilizzando principalmente un disegno a dose singola, suggeriscono che il profilo farmacocinetico di dapagliflozin non è alterato da pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, voglibose, idroclorotiazide, bumetanide, valsartan o simvastatina.

In seguito alla co-somministrazione di dapagliflozin con rifampicina (un induttore di diversi trasportatori attivi e di enzimi che metabolizzano medicinali), è stata osservata una riduzione del 22% nell'esposizione sistemica di dapagliflozin (AUC), ma senza alcun effetto clinicamente significativo sull'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. Non è atteso un effetto clinicamente rilevante con altri induttori (ad es. carbamazepina, fenitoina, fenobarbital).

In seguito alla co-somministrazione di dapagliflozin con acido mefenamico (un inibitore del UGT1A9), è stato osservato un incremento del 55% nell'esposizione sistemica di dapagliflozin, ma senza alcun effetto clinicamente significativo sull'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose.

#### Effetto di dapagliflozin su altri medicinali

In studi di interazione condotti in soggetti sani, utilizzando principalmente un disegno a dose singola, dapagliflozin non ha alterato i profili farmacocinetici di pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, idroclorotiazide, bumetanide, valsartan, digossina (un substrato della P-gp) o warfarina (S-warfarina, un substrato del CYP2C9), né gli effetti anticoagulanti di warfarina misurati attraverso l'INR. L'associazione di una dose singola di dapagliflozin 20 mg e simvastatina (un substrato del CYP3A4) ha determinato un aumento del 19% dell'AUC di simvastatina e un incremento del 31% dell'AUC di simvastatina acida. L'aumento delle esposizioni a simvastatina e simvastatina acida non è considerato clinicamente rilevante.

#### Altre interazioni

Non sono stati studiati gli effetti del fumo di sigaretta, della dieta, dei prodotti di origine vegetale e del consumo di alcool sul profilo farmacocinetico di dapagliflozin.

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

#### Metformina

##### Associazioni non raccomandate

Esiste un aumento del rischio di acidosi lattica nell'intossicazione acuta da alcool (specialmente in caso di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica) a causa della metformina, principio attivo di questo medicinale (vedere paragrafo 4.4). Si deve evitare l'assunzione di alcool e di medicinali contenenti alcool.

Agenti cationici, che sono eliminati tramite secrezione tubulare renale (es. cimetidina), possono interagire con metformina, per competizione con i comuni sistemi di trasporto tubulare renale. Uno studio eseguito su sette volontari sani ha mostrato che la cimetidina, somministrata alla dose di 400 mg due volte al giorno, ha aumentato l'AUC di metformina del 50% e la  $C_{max}$  dell'81%. Pertanto, quando vengono somministrati insieme agenti cationici che sono eliminati tramite secrezione tubulare renale, deve essere effettuato uno stretto monitoraggio del controllo glicemico, un aggiustamento della dose nell'ambito della posologia raccomandata e variazioni della terapia diabetica.

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati in esami radiologici può portare a insufficienza renale, risultante in accumulo di metformina e rischio di acidosi lattica. Pertanto, questo medicinale deve essere interrotto prima o al momento dell'esecuzione dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata nella norma (vedere paragrafo 4.4).

##### Associazioni che richiedono precauzione nell'uso

Glucocorticoidi (somministrati per via sistemica e locale), beta-2 agonisti e diuretici hanno un'intrinseca attività iperglicemica. Il paziente deve essere informato e devono essere effettuati monitoraggi della glicemia più frequenti, specialmente all'inizio del trattamento con tali medicinali. Se necessario, la dose



del farmaco ipoglicemizzante deve essere aggiustata durante la terapia con altro farmaco e alla sua interruzione.

I diuretici, specialmente quelli dell'ansa, possono aumentare il rischio di acidosi lattica dato il loro potenziale di ridurre la funzione renale.

#### Insulina e insulino secretagoghi

L'insulina e i medicinali secretagoghi dell'insulina, come le sulfaniluree, causano ipoglicemia. Quindi, può essere richiesta una dose inferiore di insulina o di un medicinale secretagogo dell'insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia quando usato in combinazione con metformina (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di Xigduo o dapagliflozin in donne in gravidanza. Studi su ratti trattati con dapagliflozin hanno mostrato tossicità sullo sviluppo dei reni nel periodo che corrisponde al secondo e al terzo trimestre di gravidanza nell'essere umano (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, l'uso di questo medicinale non è raccomandato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. Una limitata quantità di dati riguardanti l'uso di metformina in donne in gravidanza non indica un aumento del rischio di malformazioni congenite. Gli studi con metformina su animali non evidenziano effetti dannosi su gravidanza, sviluppo embrionale o fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Quando la paziente ha in programma una gravidanza e durante la gravidanza, si raccomanda che il diabete non sia trattato con questo medicinale, ma sia utilizzata l'insulina per mantenere i livelli di glucosio nel sangue il più vicino possibile al normale, per ridurre il rischio di malformazioni del feto associato con livelli anormali di glucosio nel sangue.

#### Allattamento

Non è noto se questo medicinale o dapagliflozin (e/o i suoi metaboliti) siano escreti nel latte materno. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di dapagliflozin/metaboliti nel latte, nonché effetti farmacologicamente mediati nella progenie allattata (vedere paragrafo 5.3). Metformina è escretata nel latte materno in minimi quantitativi. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Questo medicinale non deve essere usato durante l'allattamento.

#### Fertilità

L'effetto di questo medicinale o dapagliflozin sulla fertilità non è stato studiato nell'uomo. In ratti maschi e femmine, dapagliflozin non ha mostrato effetti sulla fertilità a qualsiasi dose testata. Per metformina, gli studi sugli animali non hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Dapagliflozin o metformina non alterano o alterano in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti del rischio di ipoglicemia, quando questo medicinale è usato in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti noti per causare ipoglicemia.

### **4.8 Effetti indesiderati**

È stato dimostrato che Xigduo è bioequivalente alla co-somministrazione di dapagliflozin e metformina (vedere paragrafo 5.2). Non sono stati realizzati studi clinici terapeutici con Xigduo compresse.

## Dapagliflozin più metformina

### Riassunto del profilo di sicurezza

In un'analisi di 5 studi clinici controllati verso placebo sull'aggiunta di dapagliflozin a metformina, i risultati relativi alla sicurezza erano simili a quanto riscontrato nell'analisi predefinita dei dati accorpati di 12 sperimentazioni cliniche controllate verso placebo sull'impiego di dapagliflozin (vedere il paragrafo sottostante Dapagliflozin, *Riassunto del profilo di sicurezza*). Non sono state identificate ulteriori reazioni avverse per il gruppo di trattamento con dapagliflozin + metformina, in confronto a quelle riportate per i singoli componenti. Nell'analisi separata dei dati accorpati sull'impiego di dapagliflozin in aggiunta a metformina, 623 soggetti sono stati trattati con 10 mg di dapagliflozin somministrato in aggiunta a metformina e 523 soggetti con placebo + metformina.

## Dapagliflozin

### Riassunto del profilo di sicurezza

In un'analisi combinata predefinita di 13 studi controllati con placebo, 2.360 soggetti sono stati trattati con dapagliflozin 10 mg e 2.295 sono stati trattati con placebo.

La reazione avversa più frequentemente segnalata è stata l'ipoglicemia, che dipendeva dal tipo di terapia di base utilizzata in ogni studio. La frequenza di episodi minori di ipoglicemia è risultata simile tra i gruppi di trattamento, placebo compreso, con le eccezioni di studi di terapie di associazione aggiuntiva con sulfanilurea e di associazione aggiuntiva con insulina. Terapie di associazione con sulfanilurea e di associazione aggiuntiva (*add-on*) con insulina, hanno avuto una più alta incidenza di ipoglicemia (vedere *Ipoglicemia* sotto).

### Elenco delle reazioni avverse in forma tabellare

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate in studi clinici placebo-controllati con dapagliflozin più metformina, studi clinici con dapagliflozin, studi clinici con metformina ed esperienze post-marketing. Nessuna è risultata correlata alla dose. Le reazioni avverse segnalate di seguito sono elencate secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi. Le categorie di frequenza sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita in base ai dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse osservate negli studi clinici sull'impiego di dapagliflozin e metformina a rilascio immediato e durante il post-marketing<sup>a</sup>

<b>Classificazione per organi e sistemi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>
<i>Infezioni ed infestazioni</i>		Vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate <sup>*,b,c</sup> Infezione delle vie urinarie <sup>*,b,d</sup>	Infezione fungina <sup>**</sup>		
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Ipoglicemia (quando usato con sulfanilurea o insulina) <sup>b</sup>		Deplezione di volume <sup>b,e</sup> Sete <sup>**</sup>	Chetoacidosi diabetica <sup>k</sup>	Acidosi lattica Carenza di vitamina B12 <sup>h</sup>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Alterazione del gusto <sup>§</sup> Capogiri			
<i>Patologie</i>	Disturbi		Costipazione <sup>**</sup>		

Classificazione per organi e sistemi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
<i>gastrointestinali</i>	gastrointestinali <sup>i,§</sup>		Bocca secca <sup>**</sup>		
<i>Patologie epatobiliari</i>					Disturbi della funzione epatica <sup>§</sup> Epatite <sup>§</sup>
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>					Orticaria <sup>§</sup> Eritema <sup>§</sup> Prurito <sup>§</sup>
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		Mal di schiena <sup>*</sup>			
<i>Patologie renali e urinarie</i>		Disuria <sup>*</sup> Poliuria <sup>*f</sup>	Nicturia <sup>**</sup> Danno renale <sup>**,b</sup>		
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			Prurito vulvovaginale <sup>**</sup> Prurito genitale <sup>**</sup>		
<i>Esami diagnostici</i>		Aumento dell'ematocrito <sup>g</sup> Riduzione della clearance renale della creatinina <sup>b</sup> Dislipidemia <sup>j</sup>	Aumento del livello ematico di creatinina <sup>**,b</sup> Aumento del livello ematico di urea <sup>**</sup> Riduzione del peso corporeo <sup>**</sup>		

<sup>a</sup>Nella tabella sono riportate le reazioni avverse identificate in base ai dati raccolti fino alla settimana 24 (a breve termine), a prescindere dalla terapia glicemica di salvataggio, ad eccezione di quelle contrassegnate con §, per le quali le categorie delle reazioni avverse e delle frequenze sono basate sulle informazioni ricavate dall'RCP di metformina disponibile nell'Unione Europea.

<sup>b</sup>Per maggiori informazioni vedere la sottosezione corrispondente riportata di seguito.

<sup>c</sup>Vulvovaginite, balanite e le infezioni genitali correlate include ad es. i termini predefiniti preferiti: infezione micotica vulvovaginale, infezione vaginale, balanite, infezione genitale fungina, candidosi vulvovaginale, vulvovaginite, balanite da candida, candidosi genitale, infezione genitale, infezione genitale maschile, infezione del pene, vulvite, vaginite batterica, ascesso vulvare.

<sup>d</sup>Le infezioni del tratto urinario includono i seguenti termini preferiti elencati secondo la frequenza riportata: infezioni del tratto urinario, cistite, infezioni del tratto urinario da *Escherichia*, infezioni del tratto genitourinario, pielonefrite, trigonite, uretrite, infezioni renali e prostatite. <sup>e</sup>La deplezione di volume include ad es. i termini predefiniti preferiti: disidratazione, ipovolemia, ipotensione.

<sup>f</sup>La poliuria include i termini preferiti: pollachiuria, poliuria, aumento dell'escrezione urinaria.

<sup>g</sup>Le variazioni medie dal basale dell'ematocrito sono state 2,30% per dapagliflozin 10 mg vs -0,33% per il placebo. Valori dell'ematocrito >55% sono stati riportati nel 1,3% dei soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg vs 0,4% dei soggetti trattati con placebo.

<sup>h</sup>Il trattamento a lungo termine con metformina è stato associato a una diminuzione dell'assorbimento di vitamina B12 che può causare, in casi molto rari, una carenza clinicamente significativa di vitamina B12 (es. anemia megaloblastica).

<sup>i</sup>I sintomi gastrointestinali (fra cui nausea, vomito, diarrea, dolori addominali e perdita dell'appetito) compaiono il più delle volte durante l'inizio della terapia e scompaiono spontaneamente nella maggior parte dei casi.

<sup>j</sup>La variazione percentuale media dal basale per dapagliflozin 10 mg vs placebo, è stata rispettivamente: colesterolo totale 2,5% vs 0,0%; colesterolo HDL 6,0% vs 2,7%; colesterolo LDL 2,9% vs -1,0%, trigliceridi -2,7% vs -0,7%.

<sup>k</sup> Vedere paragrafo 4.4

\* Segnalata in  $\geq 2\%$  dei soggetti e  $\geq 1\%$  e più e in almeno 3 e più soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg rispetto al placebo.

\*\* Segnalata dallo sperimentatore come possibilmente correlata, probabilmente correlata o correlata al trattamento in studio e riportata in  $\geq 0,2\%$  dei soggetti e in  $\geq 0,1\%$  e più ed in almeno 3 e più soggetti trattati con 10 mg di dapagliflozin rispetto al placebo.

### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

#### Dapagliflozin più metformina

##### Ipoglicemia

In studi sull'impiego di dapagliflozin come associazione aggiuntiva a metformina, sono stati segnalati episodi minori di ipoglicemia con frequenze simili nel gruppo trattato con 10 mg di dapagliflozin + metformina (6,9%) e nel gruppo trattato con placebo + metformina (5,5%). Non sono stati registrati eventi maggiori di ipoglicemia.

In uno studio di associazione aggiuntiva alla metformina e a una sulfanilurea fino a 24 settimane, sono stati riportati episodi di ipoglicemia minore nel 12,8% dei soggetti che avevano ricevuto dapagliflozin 10 mg più metformina e una sulfanilurea e nel 3,7% dei soggetti che avevano ricevuto placebo più metformina e una sulfanilurea. Non sono stati riportati eventi di ipoglicemia maggiore.

#### Dapagliflozin

##### Ipoglicemia

La frequenza di ipoglicemia dipendeva dal tipo di terapia di base impiegata nel singolo studio clinico.

Negli studi di dapagliflozin come associazione aggiuntiva a metformina o come associazione aggiuntiva a sitagliptin (con o senza metformina), la frequenza degli episodi minori di ipoglicemia è stata simile ( $< 5\%$ ) tra i gruppi di trattamento, compreso il placebo fino a 102 settimane di trattamento. In tutti gli studi, gli eventi maggiori di ipoglicemia sono stati non comuni e comparabili tra i gruppi trattati con dapagliflozin o placebo. In uno studio sulla terapia insulinica aggiuntiva, sono stati registrati tassi più alti di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.5).

In uno studio di associazione aggiuntiva all'insulina fino a 104 settimane, sono stati segnalati episodi di ipoglicemia maggiore nello 0,5% e 1,0% dei soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg più insulina rispettivamente alle settimane 24 e 104, e nello 0,5% dei soggetti del gruppo trattato con placebo più insulina alle settimane 24 e 104. Sono stati segnalati episodi di ipoglicemia minore alle settimane 24 e 104, rispettivamente nel 40,3% e 53,1% dei soggetti che avevano ricevuto dapagliflozin 10 mg più insulina e nel 34,0% e 41,6% dei soggetti che avevano ricevuto placebo più insulina.

#### Deplezione di volume

Sono state segnalate reazioni correlate alla deplezione di volume (inclusi casi di disidratazione, ipovolemia o ipotensione) nello 1,1% e 0,7% dei soggetti trattati rispettivamente con dapagliflozin 10 mg e placebo. Si sono verificate reazioni gravi nel  $< 0,2\%$  dei soggetti, bilanciate tra dapagliflozin 10 mg e placebo (vedere paragrafo 4.4).

#### Vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate

Sono stati segnalati casi di vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate nel 5,5% e nello 0,6% dei soggetti trattati rispettivamente con dapagliflozin 10 mg e placebo. Nella maggior parte dei casi, le infezioni sono state da lievi a moderate, e i soggetti hanno risposto a un ciclo iniziale di trattamento standard e raramente hanno comportato l'interruzione del trattamento con dapagliflozin. Queste infezioni sono state più frequenti nelle donne (8,4% e 1,2% per dapagliflozin e placebo rispettivamente), mentre i soggetti con una storia pregressa avevano più probabilità di avere un'infezione ricorrente.

#### Infezioni delle vie urinarie

Sono state segnalate più frequentemente infezioni delle vie urinarie per dapagliflozin in confronto al placebo (4,7% vs 3,5%, rispettivamente; vedere paragrafo 4.4). La maggior parte delle infezioni sono state da lievi a moderate ed i soggetti hanno risposto ad un ciclo iniziale di trattamento standard, e raramente hanno comportato l'interruzione del trattamento con dapagliflozin. Tali infezioni sono state segnalate più frequentemente nelle donne, e i soggetti con una storia pregressa avevano più probabilità di avere un'infezione ricorrente.

#### Aumento della creatinina

Reazioni avverse al farmaco correlate all'aumento della creatinina sono state raggruppate (ad es. ridotta clearance renale della creatinina, danno renale, aumento della creatinina plasmatica e ridotta filtrazione glomerulare). Questo gruppo di reazioni è stato riportato nel 3,2% e nel 1,8% dei pazienti che hanno ricevuto dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente. Nei pazienti con funzionalità renale normale o danno renale moderato (eGFR al basale  $\geq 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) questo gruppo di reazioni è stato riportato nel 1,3% e nello 0,8% dei pazienti che hanno ricevuto dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente. Queste reazioni sono state più comuni nei pazienti con eGFR al basale  $\geq 30$  e  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (18,5% nei pazienti trattati con dapagliflozin 10 mg e 9,3% in quelli trattati con placebo).

Un'ulteriore valutazione dei pazienti che avevano avuto reazioni avverse correlate ai reni ha mostrato che la maggior parte ha avuto cambiamenti nei livelli di creatinina nel siero di  $\leq 0,5$  mg/dL dal basale. Gli aumenti nei livelli di creatinina sono stati generalmente transitori durante il trattamento continuo o reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

#### Ormone paratiroideo (PTH)

Sono stati osservati dei leggeri aumenti dei livelli di PTH sierico, con aumenti più marcati in soggetti con concentrazioni basali di PTH più alte. Le misurazioni della densità minerale ossea in pazienti con funzionalità renale normale o con moderata compromissione della funzionalità renale non hanno indicato una riduzione della densità ossea nel periodo di trattamento di due anni.

#### Tumori maligni

Durante gli studi clinici, la percentuale totale dei soggetti con tumori maligni o non specificati è stata simile tra quelli trattati con dapagliflozin (1,50%) e quelli con placebo/medicinale di confronto (1,50%), e non c'è stato alcun segnale di carcinogenicità o mutagenicità nei dati sugli animali (vedere paragrafo 5.3). Quando si considerano i casi di tumori che si verificano nei diversi sistemi d'organo, il rischio relativo associato a dapagliflozin era sopra 1 per alcuni tumori (vescica, prostata, mammella) e sotto 1 per altri (ad esempio, ematico e linfatico, ovaio, tratto renale), non risultante in un rischio complessivo aumentato di tumore associato a dapagliflozin. Il rischio aumentato/ridotto non era statisticamente significativo in nessuno dei sistemi d'organo. Considerando l'assenza di riscontro di tumori negli studi non clinici così come la breve latenza tra la prima esposizione al farmaco e la diagnosi di tumore, una relazione causale è ritenuta improbabile. Poiché lo squilibrio numerico dei tumori della mammella, della vescica e della prostata deve essere considerato con cautela, sarà ulteriormente analizzato in studi post-marketing.

#### Popolazioni speciali

##### Pazienti anziani ( $\geq 65$ anni)

Nei soggetti di età  $\geq 65$  anni, sono state segnalate reazioni avverse associate al danno o all'insufficienza renale nel 7,7% dei soggetti trattati con dapagliflozin e nell'3,8% dei soggetti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4). La reazione avversa, associata alla funzione renale più comunemente segnalata, è stata l'incremento della creatinina sierica. La maggior parte di queste reazioni è stata transitoria e reversibile. Nei soggetti di età  $\geq 65$  anni, le reazioni avverse di deplezione di volume, più comunemente segnalate come ipotensione, sono state segnalate nell'1,7% e 0,8% dei soggetti trattati con dapagliflozin e con placebo, rispettivamente (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione di sospette reazioni avverse, che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

#### **4.9 Sovradosaggio**

L'eliminazione di dapagliflozin attraverso l'emodialisi non è stata studiata. Il metodo più efficace per eliminare la metformina e il lattato è l'emodialisi.

##### Dapagliflozin

Dapagliflozin somministrato a dosi orali singole fino a 500 mg (50 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) non ha mostrato alcuna forma di tossicità in soggetti sani. Questi soggetti avevano livelli rilevabili di glucosio nelle urine per un periodo di tempo dose correlato (almeno 5 giorni per 500 mg di dose), senza casi di disidratazione, ipotensione o squilibrio elettrolitico, e senza un effetto clinicamente rilevante sull'intervallo QTc. L'incidenza di ipoglicemia è risultata simile al placebo. Negli studi clinici in cui sono state somministrate singole dosi giornaliere fino a 100 mg (10 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) per 2 settimane, in soggetti sani e con diabete mellito di tipo 2, l'incidenza dell'ipoglicemia è risultata leggermente superiore al placebo e non era dose correlata. I tassi di frequenza degli eventi avversi, inclusa la disidratazione o l'ipotensione, sono risultati simili al placebo e non ci sono state alterazioni dose correlate clinicamente rilevanti dei parametri di laboratorio, inclusi i livelli sierici degli elettroliti e i marcatori di funzionalità renale.

In caso di sovradosaggio, si deve attuare un trattamento appropriato di sostegno, secondo quanto richiesto dalle condizioni cliniche del paziente.

##### Metformina

Un elevato sovradosaggio di metformina o fattori di rischio concomitanti possono portare ad acidosi lattica. L'acidosi lattica è un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, Associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, codice ATC: A10BD15

##### Meccanismo d'azione

Xigduo è un'associazione di due medicinali anti-iperglicemici con meccanismi d'azione differenti e complementari per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: dapagliflozin, un inibitore del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) e metformina cloridrato, appartenente alla classe delle biguanidi.

##### Dapagliflozin

Dapagliflozin è un inibitore molto potente ( $K_i$ : 0,55 nM), selettivo e reversibile del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2).

L'SGLT2 è espresso selettivamente nel rene senza nessuna espressione rilevata in più di 70 altri tessuti inclusi fegato, muscolo scheletrico, tessuto adiposo, mammella, vescica e cervello. L'SGLT2 rappresenta il trasportatore predominante responsabile del riassorbimento di glucosio dal filtrato glomerulare alla circolazione ematica. Nonostante la presenza di iperglicemia nel diabete tipo 2, il riassorbimento del

glucosio filtrato continua. Dapagliflozin migliora sia la glicemia a digiuno sia postprandiale riducendo il riassorbimento di glucosio renale che porta all'escrezione urinaria di glucosio. Tale escrezione di glucosio (effetto glicosurico) è osservata dopo la prima dose, è continua per un intervallo di somministrazione di 24 ore ed è mantenuta per la durata del trattamento. La quantità di glucosio rimossa dal rene attraverso questo meccanismo dipende dalla concentrazione ematica di glucosio e dal GFR. Dapagliflozin non compromette la produzione endogena normale di glucosio in risposta all'ipoglicemia. Dapagliflozin agisce indipendentemente dalla secrezione di insulina e dall'azione dell'insulina. In studi clinici con dapagliflozin, è stato osservato un miglioramento nel modello di valutazione dell'omeostasi della funzionalità delle cellule beta (HOMA beta-cell).

L'escrezione urinaria di glucosio (glicosuria) indotta da dapagliflozin è associata alla riduzione calorica e al calo ponderale. L'inibizione del co-trasporto di glucosio e sodio indotta da dapagliflozin è associata anche a moderata diuresi e natriuresi transitoria.

Dapagliflozin non inibisce altri trasportatori del glucosio importanti per il trasporto del glucosio nei tessuti periferici ed è > 1.400 volte più selettivo per SGLT2 rispetto a SGLT1, il principale trasportatore nell'intestino, responsabile dell'assorbimento di glucosio.

### Metformina

Metformina è una biguanide con effetti antiperglicemici, che abbassa sia i livelli basali che quelli postprandiali del glucosio plasmatico. Non stimola la secrezione di insulina e pertanto non causa l'ipoglicemia.

Metformina può agire attraverso tre meccanismi:

- riducendo la produzione di glucosio a livello epatico tramite l'inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi;
- aumentando in modo modesto la sensibilità all'insulina, migliorando la captazione periferica di glucosio e la sua utilizzazione nel muscolo;
- rallentando l'assorbimento intestinale di glucosio.

Metformina stimola la sintesi intracellulare di glicogeno agendo sulla glicogeno sintasi. Metformina aumenta la capacità di trasporto di tipi specifici di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT-1 e GLUT-4).

### Effetti farmacodinamici

#### Dapagliflozin

Sono stati osservati incrementi della quantità di glucosio escreto nelle urine di soggetti sani e con diabete mellito di tipo 2 in seguito alla somministrazione di dapagliflozin. All'incirca 70 g di glucosio al giorno sono stati escreti nelle urine (corrispondenti a 280 kcal/giorno) a una dose di dapagliflozin pari a 10 mg/die in soggetti con diabete mellito di tipo 2 per 12 settimane. Sono emerse evidenze a conferma di un'escrezione prolungata di glucosio nei soggetti con diabete mellito di tipo 2, che hanno ricevuto una dose di 10 mg/die di dapagliflozin fino a 2 anni.

Questa escrezione urinaria di glucosio, indotta da dapagliflozin, determina anche una diuresi osmotica e incrementi del volume urinario in soggetti con diabete mellito di tipo 2. Gli aumenti del volume urinario in soggetti con diabete mellito di tipo 2 trattati con 10 mg di dapagliflozin sono perdurati fino a 12 settimane e corrispondevano approssimativamente a 375 ml/giorno. L'incremento del volume urinario è stato correlato ad un aumento esiguo e transitorio dell'escrezione urinaria di sodio, che non è stato associato ad alterazioni delle concentrazioni sieriche di sodio.

Anche l'escrezione urinaria di acido urico è aumentata temporaneamente (per 3-7 giorni) ed era associata ad una diminuzione prolungata della concentrazione sierica di acido urico. A 24 settimane, le riduzioni delle concentrazioni sieriche di acido urico variavano da -48,3 a -18,3  $\mu\text{mol/l}$  (da -0,87 a -0,33 mg/dl).

I parametri farmacodinamici di 5 mg di dapagliflozin assunti due volte al giorno e di 10 mg di dapagliflozin una sola volta al giorno sono stati confrontati in soggetti sani. L'inibizione del riassorbimento renale di glucosio allo stato stazionario e l'entità dell'escrezione urinaria di glucosio nell'arco di 24 ore sono risultate identiche per entrambi i regimi posologici.

### Metformina

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione svolta sulla glicemia, la metformina esercita effetti favorevoli sul metabolismo lipidico. Questo effetto è stato dimostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio o lungo termine: metformina riduce i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi.

Negli studi clinici, l'uso di metformina è stato associato sia con un peso corporeo stabile o con una modesta perdita di peso.

### Efficacia e sicurezza clinica

La co-somministrazione di dapagliflozin e metformina è stata studiata in soggetti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato con metformina in monoterapia o in associazione con un inibitore della DPP-4 (sitagliptin), sulfanilurea o insulina. Il trattamento con dapagliflozin + metformina a tutte le dosi ha determinato miglioramenti clinicamente rilevanti e statisticamente significativi dei livelli di HbA1c e della glicemia a digiuno, in confronto al placebo + metformina. Questi effetti glicemici clinicamente rilevanti sono persistiti in fasi di estensione a lungo termine fino a 104 settimane. Sono state osservate riduzioni di HbA1c in tutti i sottogruppi, fra cui il sesso, l'età, la razza, la durata della malattia e l'indice di massa corporea (BMI) basale. Inoltre, alla settimana 24, miglioramenti clinicamente rilevanti e statisticamente significativi nelle variazioni medie dal basale del peso corporeo, sono stati rilevati con le terapie di associazione a base di dapagliflozin e metformina, in confronto al controllo. Le diminuzioni del peso corporeo sono persistite nelle fasi di estensione a lungo termine fino a 208 settimane. Inoltre, il trattamento con dapagliflozin assunto due volte al giorno in aggiunta a metformina si è rilevato efficace e sicuro nei soggetti con diabete di tipo 2. Due studi di 12 settimane controllati verso placebo sono inoltre stati condotti in pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato e ipertensione.

### Controllo glicemico

In uno studio di non inferiorità con controllo attivo, della durata di 52 settimane (con periodi di estensione di 52 e 104 settimane), dapagliflozin 10 mg è stato valutato come terapia aggiuntiva a metformina, in confronto ad una sulfanilurea (glipizide) come terapia aggiuntiva a metformina, in soggetti con un controllo glicemico inadeguato (HbA1c > 6,5% e ≤ 10%). I risultati hanno mostrato una riduzione media simile dei livelli di HbA1c dal basale alla settimana 52, rispetto a glipizide, dimostrando così la non inferiorità del trattamento (Tabella 2). Alla settimana 104, la variazione rispetto al basale della media di HbA1c, era -0,32% per dapagliflozin e a -0,14% per glipizide, rispettivamente. Alla settimana 208, la variazione rispetto al basale della media di HbA1c era -0,10% per dapagliflozin e 0,20% per glipizide, rispettivamente. Alle settimane 52, 104 e 208, una percentuale significativamente più bassa di soggetti nel gruppo trattato con dapagliflozin (3,5%, 4,3% e 5,0%, rispettivamente) ha manifestato almeno un evento ipoglicemico, in confronto al gruppo trattato con glipizide (40,8%, 47% e 50,0%, rispettivamente). La percentuale dei soggetti rimanenti nello studio alla settimana 104 e alla settimana 208 era 56,2% e 39,7% per il gruppo trattato con dapagliflozin e al 50,0% e 34,6% per il gruppo trattato con glipizide.

Tabella 2. Risultati rilevati alla settimana 52 (LOCF<sup>a</sup>) in uno studio con controllo attivo che ha confrontato dapagliflozin rispetto glipizide come terapia aggiuntiva a metformina

<b>Parametro</b>	<b>Dapagliflozin + metformina</b>	<b>Glipizide + metformina</b>
<b>N<sup>b</sup></b>	400	401



<b>Parametro</b>	<b>Dapagliflozin + metformina</b>	<b>Glipizide + metformina</b>
<b>HbA1c (%)</b>		
Basale (media)	7,69	7,74
Variazione rispetto al basale <sup>c</sup>	-0,52	-0,52
Differenza rispetto a glipizide + metformina <sup>c</sup> (IC 95%)	0,00 <sup>d</sup> (-0,11; 0,11)	
<b>Peso corporeo (kg)</b>		
Basale (media)	88,44	87,60
Variazione rispetto al basale <sup>c</sup>	-3,22	1,44
Differenza rispetto a glipizide + metformina <sup>c</sup> (IC 95%)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

<sup>a</sup>LOCF: Ultima osservazione portata avanti.

<sup>b</sup>Soggetti randomizzati e trattati con una valutazione di efficacia al basale e almeno 1 successiva al basale.

<sup>c</sup>Metodo dei minimi quadrati aggiustato dal basale.

<sup>d</sup>Non inferiore a glipizide + metformina.

\*Valore di  $p < 0,0001$ .

Dapagliflozin in aggiunta a metformina in monoterapia, metformina in associazione con sitagliptin, sulfanilurea o insulina (con o senza aggiunta di ipoglicemizzanti orali, inclusa metformina), ha prodotto riduzioni medie statisticamente significative di HbA1c alla settimana 24, rispetto a quanto osservato nei soggetti che hanno ricevuto il placebo ( $p < 0,0001$ ; Tabelle 3, 4 e 5). Dapagliflozin 5 mg due volte al giorno ha prodotto riduzioni statisticamente significative di HbA1c alla settimana 16, rispetto a quanto osservato nei soggetti che hanno ricevuto il placebo ( $p < 0,0001$ ; Tabella 3).

Le riduzioni di HbA1c rilevate alla settimana 24 permanevano negli studi sulla terapia di associazione. Secondo lo studio sulla terapia aggiuntiva a metformina, le riduzioni di HbA1c si sono mantenute fino alla settimana 102 (variazione media aggiustata dal basale, pari rispettivamente a -0,78% e 0,02% per dapagliflozin 10 mg e placebo). Alla settimana 48, per metformina più sitagliptin la variazione media aggiustata dal basale per dapagliflozin 10 mg e per il placebo era rispettivamente -0,44% e 0,15%. Alla settimana 104, per insulina (con o senza l'associazione di ipoglicemizzanti orali, inclusa metformina) le riduzioni di HbA1c erano -0,71% e -0,06%, aggiustate per la variazione media dal basale per dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente. Alle settimane 48 e 104 la dose di insulina è rimasta stabile rispetto al basale in soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg ad una dose media di 76 UI/die. Nel gruppo con placebo è stato osservato un incremento dal basale rispettivamente di 10,5 UI/die e 18,3 UI/die (media della dose media di 84 e 92 UI/die) alle settimane 48 e 104, rispettivamente. La percentuale di soggetti presenti nello studio alla settimana 104 era del 72,4% per il gruppo trattato con dapagliflozin 10 mg e del 54,8% per il gruppo placebo.

In un'analisi separata dei soggetti trattati con insulina + metformina, sono state osservate riduzioni di HbA1c nei soggetti trattati con dapagliflozin in associazione con insulina + metformina simili a quelle riscontrate nella popolazione totale in studio. Alla settimana 24, la variazione di HbA1c rilevata dal basale nei soggetti trattati con dapagliflozin + insulina in associazione con metformina era pari a -0,93%.

Tabella 3. Risultati (LOCF<sup>a</sup>) di studi clinici controllati con placebo fino alla settimana 24 di dapagliflozin in terapia di associazione con metformina o metformina + sitagliptin

	<b>Terapia Add-on</b>					
	<b>Metformina<sup>1</sup></b>		<b>Metformina<sup>1, b</sup></b>		<b>Metformina<sup>1</sup> + Sitagliptin<sup>2</sup></b>	
	<b>Dapagliflozin 10 mg QD</b>	<b>Placebo QD</b>	<b>Dapagliflozin 5 mg BID</b>	<b>Placebo BID</b>	<b>Dapagliflozin 10 mg QD</b>	<b>Placebo QD</b>
<b>N<sup>c</sup></b>	135	137	99	101	113	113

<b>HbA1c (%)</b>						
Basale (media)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Variazione rispetto al basale <sup>d</sup>	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Differenza rispetto al placebo <sup>d</sup>	-0,54*		-0,35*		-0,40*	
(IC 95%)	(-0,74; -0,34)		(-0,52; -0,18)		(-0,58; -0,23)	
<b>Soggetti (%) che hanno ottenuto: HbA1c &lt; 7%</b>						
Aggiustato dal basale	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
<b>Peso corporeo (kg)</b>						
Basale (medio)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Variazione rispetto al basale <sup>d</sup>	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Differenza rispetto al placebo <sup>d</sup>	-1,97*		-1,88***		-1,87*	
(IC 95%)	(-2,63; -1,31)		(-2,52; -1,24)		(-2,61; -1,13)	

Abbreviazioni: QD: una volta al giorno; BID: due volte al giorno.

<sup>1</sup>Metformina  $\geq$  1500 mg/die; <sup>2</sup>Sitagliptin 100 mg/die.

<sup>a</sup>LOCF: Ultima osservazione portata avanti (prima della terapia di salvataggio per i pazienti sottoposti a tale trattamento).

<sup>b</sup>Studio della durata di 16 settimane, controllato con placebo.

<sup>c</sup>Tutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco, durante il periodo a breve termine.

<sup>d</sup>Metodo dei minimi quadrati aggiustato dal basale.

\*Valore di  $p < 0,0001$  vs placebo + medicinale ipoglicemizzante orale.

\*\*Valore di  $p < 0,05$  vs placebo + medicinale ipoglicemizzante orale.

\*\*\*La variazione del peso corporeo, espressa in percentuale, è stata analizzata come endpoint secondario principale ( $p < 0,0001$ ); la variazione assoluta del peso corporeo (in kg) è stata analizzata con un valore  $p$  nominale ( $p < 0,0001$ ).

Tabella 4. Risultati rilevati alla settimana 24 in uno studio clinico controllato con placebo riguardante l'impiego di dapagliflozin in associazione con metformina e una sulfanilurea

	Terapia di associazione aggiuntiva	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
<b>N<sup>a</sup></b>	108	108
<b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b>		
Basale (media)	8,08	8,24
Variazione rispetto al basale <sup>c</sup>	-0,86	-0,17
Differenza rispetto al placebo <sup>c</sup>	-0,69*	
(IC 95%)	(-0,89; -0,49)	
<b>Soggetti (%) che hanno ottenuto:</b>		
<b>HbA1c &lt; 7%</b>		
Aggiustato dal basale	31,8*	11,1
<b>Peso corporeo (kg)</b>		
Basale (medio)	88,57	90,07
Variazione rispetto al basale <sup>c</sup>	-2,65	-0,58
Differenza rispetto al placebo <sup>c</sup>	-2,07*	
(IC 95%)	(-2,79; -1,35)	

<sup>1</sup>Metformina (formulazioni a rilascio immediato o prolungato)  $\geq 1500$  mg/die più massima dose tollerata di sulfanilurea, che deve essere almeno la metà della dose massima, per almeno 8 settimane prima dell'arruolamento.

<sup>a</sup>Soggetti randomizzati e trattati con una valutazione di efficacia al basale e almeno 1 successiva al basale

<sup>b</sup>HbA1c analizzato usando LRM (Analisi longitudinali di misure ripetute)

<sup>c</sup>Metodo dei minimi quadrati aggiustato dal basale.

\*valore di  $p < 0,0001$  vs placebo + medicinale ipoglicemizzante orale

Tabella 5. Risultati rilevati alla settimana 24 (LOCFa) in uno studio clinico controllato con placebo riguardante l'impiego di dapagliflozin in associazione con insulina (in monoterapia o con farmaci ipoglicemizzanti orali, inclusa metformina)

Parametro	Dapagliflozin 10 mg + insulina ± farmaci ipoglicemizzanti orali <sup>2</sup>	Placebo + insulina ± farmaci ipoglicemizzanti orali <sup>2</sup>
<b>N<sup>b</sup></b>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
Basale (media)	8,58	8,46
Variazione rispetto al basale <sup>c</sup>	-0,90	-0,30
Differenza rispetto al placebo <sup>c</sup>	-0,60*	
(IC 95%)	(-0,74; -0,45)	
<b>Peso corporeo (kg)</b>		
Basale (media)	94,63	94,21
Variazione rispetto al basale <sup>c</sup>	-1,67	0,02
Differenza rispetto al placebo <sup>c</sup>	-1,68*	
(IC 95%)	(-2,19; -1,18)	
<b>Dose giornaliera media di</b>		

<b>Parametro</b>	<b>Dapagliflozin 10 mg + insulina ± farmaci ipoglicemizzanti orali<sup>2</sup></b>	<b>Placebo + insulina ± farmaci ipoglicemizzanti orali<sup>2</sup></b>
<b>insulina (UI)<sup>1</sup></b>		
Basale (media)	77,96	73,96
Variazione rispetto al basale <sup>c</sup>	-1,16	5,08
Differenza rispetto al placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Soggetti con riduzione della dose giornaliera media di insulina almeno del 10% (%)	19,7**	11,0

<sup>a</sup>LOCF: Ultima osservazione portata avanti (prima o alla data del primo incremento della dose di insulina mediante titolazione, se necessario).

<sup>b</sup>Tutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco, durante il periodo a breve termine in doppio cieco.

<sup>c</sup>Media dei minimi quadrati aggiustata dal basale e la presenza di un medicinale ipoglicemizzante orale.

\*Valore di  $p < 0,0001$  vs placebo + insulina ± medicinale ipoglicemizzante orale.

\*\*Valore di  $p < 0,05$  vs placebo + insulina ± medicinale ipoglicemizzante orale.

<sup>1</sup>L'aumento dei regimi di dosaggio mediante titolazione dell'insulina (fra cui insulina a breve durata d'azione, intermedia e basale) era consentito soltanto se i soggetti erano conformi ai criteri predefiniti per la glicemia a digiuno (FPG).

<sup>2</sup>Il 50% dei soggetti era sottoposto alla monoterapia con insulina alla visita basale; il 50% assumeva 1 o 2 farmaci ipoglicemizzanti orali in aggiunta all'insulina: di quest'ultimo gruppo, l'80% dei soggetti era in terapia con metformina in monoterapia, il 12% con l'associazione metformina + sulfanilurea e la percentuale restante dei soggetti assumeva altri farmaci ipoglicemizzanti orali.

### *Glicemia a digiuno*

Il trattamento con dapagliflozin come terapia aggiuntiva a metformina in monoterapia (dapagliflozin 10 mg QD o dapagliflozin 5 mg BID) o a metformina più sitagliptin, sulfanilurea o insulina, ha prodotto riduzioni statisticamente significative della glicemia a digiuno (da -1,90 a -1,20 mmol/l [da -34,2 a -21,7 mg/dl]), rispetto al placebo (da -0,58 a 0,18 mmol/l [da -10,4 a 3,3 mg/dl]) alla Settimana 16 (5 mg BID) o alla Settimana 24. Questo effetto è stato osservato alla Settimana 1 di trattamento ed è persistito negli studi di estensione alla Settimana 104.

### *Glicemia postprandiale*

Il trattamento con dapagliflozin 10 mg come terapia di associazione aggiuntiva a sitagliptin più metformina ha prodotto alla settimana 24 riduzioni della glicemia postprandiale misurata a distanza di 2 ore, che sono persistite fino alla settimana 48.

### *Peso corporeo*

Dapagliflozin come terapia di associazione aggiuntiva a metformina in monoterapia o metformina più sitagliptin, sulfanilurea o insulina (con o senza l'aggiunta di farmaci ipoglicemizzanti orali, inclusa metformina), ha prodotto una diminuzione statisticamente significativa del peso corporeo alla settimana 24 ( $p < 0,0001$ ; Tabelle 3, 4 e 5). Questi effetti erano persistenti negli studi clinici a lungo termine. A 48 settimane la differenza per dapagliflozin in associazione a metformina più sitagliptin rispetto al placebo era -2,07 kg. A 102 settimane la differenza per dapagliflozin in associazione a metformina rispetto al placebo o in associazione a insulina rispetto al placebo era rispettivamente di -2,14 e -2,88 kg.

Come terapia aggiuntiva a metformina in uno studio di non inferiorità con controllo attivo, dapagliflozin ha prodotto una variazione statisticamente significativa del peso corporeo rispetto a glicipide di -4,65 kg a

52 settimane ( $p < 0,0001$ ; Tabella 2) che persisteva alle settimane 104 e 208 (-5,06 kg e -4,38 kg rispettivamente).

Uno studio clinico a 24 settimane in 182 soggetti diabetici utilizzando l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) per valutare la composizione della massa corporea, ha mostrato una riduzione con dapagliflozin 10 mg più metformina in confronto al placebo più metformina, in relazione rispettivamente al peso corporeo e alla massa grassa corporea, secondo quanto misurato mediante DXA, piuttosto che alla massa magra o alla perdita di liquidi. Il trattamento con dapagliflozin 10 mg più metformina ha mostrato una riduzione numerica nel tessuto adiposo viscerale rispetto al placebo più metformina in un sottostudio mediante risonanza magnetica per immagini.

#### Pressione sanguigna

In un'analisi combinata predefinita di 13 studi controllati con placebo, il trattamento con dapagliflozin 10 mg ha prodotto una variazione dal basale della pressione arteriosa sistolica di -3,7 mmHg e della pressione arteriosa diastolica di -1,8 mmHg vs -0,5 mmHg (pressione arteriosa sistolica) e -0,5 mmHg (pressione arteriosa diastolica) per il gruppo con placebo alla settimana 24. Riduzioni simili sono state osservate fino alla Settimana 104.

In due studi di 12 settimane controllati verso placebo, un totale di 1.062 pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato e ipertensione (nonostante il preesistente trattamento stabile con ACE-I o ARB in uno studio e ACE-I o ARB più un altro trattamento antipertensivo nell'altro studio) sono stati trattati con dapagliflozin 10 mg o placebo. Alla Settimana 12 in entrambi gli studi, dapagliflozin 10 mg più un trattamento antidiabetico usuale ha prodotto un miglioramento di HbA1c e ha ridotto la pressione sanguigna sistolica corretta per il placebo in media di 3,1 e 4,3 mmHg, rispettivamente.

#### Sicurezza cardiovascolare

È stata condotta una metanalisi degli eventi cardiovascolari registrati nell'ambito del programma clinico. Nel programma clinico, al basale il 34,4% dei soggetti aveva un'anamnesi positiva per malattia cardiovascolare (esclusa l'ipertensione), e il 67,9% soffriva di ipertensione. Gli episodi cardiovascolari sono stati valutati da un comitato indipendente di valutazione. L'endpoint primario era il tempo trascorso fino alla comparsa del primo evento di uno dei seguenti esiti: morte cardiovascolare, ictus, infarto miocardico (IM) o ricovero ospedaliero per angina instabile. Sono stati registrati episodi primari ad un tasso di 1,62% per paziente-anno nei soggetti trattati con dapagliflozin e a 2,06% per paziente-anno nei soggetti sottoposti al trattamento con un farmaco di confronto. L'*hazard ratio* tra dapagliflozin e il farmaco di confronto era di 0,79 (IC al 95%: 0,58 ; 1,07), indicando che in questa analisi il trattamento con dapagliflozin non è stato associato ad un aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Morte cardiovascolare, IM e ictus sono stati osservati con un *hazard ratio* di 0,77 (IC 95%: 0,54; 1,10).

#### Pazienti con HbA1c al basale $\geq 9\%$

In un'analisi predefinita di soggetti con HbA1c al basale  $\geq 9,0\%$ , il trattamento con dapagliflozin 10 mg ha portato a riduzioni statisticamente significative di HbA1c alla settimana 24 in associazione aggiuntiva a metformina (variazione media aggiustata dal basale: -1,32% e -0,53% per dapagliflozin e placebo, rispettivamente).

#### Metformina

Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha dimostrato il beneficio a lungo termine di un controllo intensivo della glicemia nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati effettuata in pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo il fallimento della dieta da sola ha mostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicanza correlata con il diabete nel gruppo di trattamento con metformina (29,8 eventi/1.000 pazienti-anno), *versus* la dieta da sola

(43,3 eventi/1.000 pazienti-anno),  $p=0,0023$ , e *versus* i gruppi combinati sulfanilurea e insulina in monoterapia (40,1 eventi/1.000 pazienti-anno),  $p=0,0034$ ;

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi tipo di morte correlata con il diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 pazienti-anno, dieta da sola 12,7 eventi/1.000 pazienti-anno,  $p=0,017$ ;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità totale: metformina 13,5 eventi/1.000 pazienti-anno, *versus* la dieta da sola 20,6 eventi/1.000 pazienti-anno ( $p=0,011$ ), e *versus* i gruppi combinati sulfanilurea e insulina in ionoterapia 18,9 eventi/1.000 pazienti-anno ( $p=0,021$ );
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto del miocardio: metformina 11 eventi/1.000 pazienti-anno, dieta da sola 18 eventi/1.000 pazienti-anno, ( $p=0,01$ ).

### Popolazione pediatrica

L' Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xigduo in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Xigduo compresse di associazione sono considerate bioequivalenti alla co-somministrazione di dosi corrispondenti di dapagliflozin e metformina cloridrato assunte insieme come compresse singole.

I parametri farmacocinetici di 5 mg di dapagliflozin due volte al giorno e di 10 mg di dapagliflozin una sola volta al giorno sono stati confrontati in soggetti sani. La somministrazione di 5 mg di dapagliflozin due volte al giorno, ha prodotto esposizioni complessive ( $AUC_{ss}$ ) nell'arco di 24 ore simili a quelle ottenute con 10 mg di dapagliflozin somministrato una sola volta al giorno. Come previsto, la somministrazione di 5 mg di dapagliflozin due volte al giorno, in confronto a 10 mg di dapagliflozin una sola volta al giorno, ha prodotto un picco più basso di concentrazione plasmatica di dapagliflozin ( $C_{max}$ ) e una concentrazione plasmatica a valle più alta di dapagliflozin ( $C_{min}$ ).

### Interazione con il cibo

La somministrazione di questo medicinale in volontari sani dopo un pasto ad alto contenuto di grassi, in confronto a quanto rilevato a digiuno, ha prodotto lo stesso grado di esposizione per dapagliflozin e metformina. Il pasto ha determinato un ritardo di 1-2 ore nel raggiungimento del picco di concentrazione e una diminuzione della concentrazione plasmatica massima del 29% per dapagliflozin e del 17% per metformina. Queste alterazioni non sono considerate clinicamente significative.

### Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico non è stato studiato nei pazienti pediatrici.

Le seguenti dichiarazioni rispecchiano le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di questo medicinale.

### Dapagliflozin

#### Assorbimento

Dapagliflozin è assorbito in modo rapido ed efficace dopo somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche massime ( $C_{max}$ ) di dapagliflozin vengono raggiunte generalmente entro 2 ore dalla somministrazione in condizioni di digiuno. La media geometrica dei valori di  $C_{max}$  e  $AUC_t$  di dapagliflozin allo stato stazionario, rilevati in seguito alla somministrazione in singola dose giornaliera di dapagliflozin 10 mg, sono rispettivamente di 158 ng/ml e di 628 ng ora/ml. La biodisponibilità orale assoluta di dapagliflozin in seguito alla somministrazione di una dose di 10 mg è del 78%.

### Distribuzione

Dapagliflozin è legato alle proteine per circa il 91%. Il legame con le proteine non è stato alterato in presenza di vari stati di malattia (es. danno renale o compromissione epatica). Il volume medio di distribuzione di dapagliflozin allo stato stazionario è risultato pari a 118 l.

#### Biotrasformazione

Dapagliflozin viene ampiamente metabolizzato, principalmente a dapagliflozin 3-O-glucuronide, che è un metabolita inattivo. Dapagliflozin 3-O-glucuronide o gli altri metaboliti non contribuiscono a produrre gli effetti ipoglicemizzanti. La formazione di dapagliflozin 3-O-glucuronide è mediata da UGT1A9, un enzima presente nel fegato e nel rene, e il processo metabolico mediato da CYP rappresentava una via secondaria di clearance nell'uomo.

#### Eliminazione

L'emivita plasmatica terminale media ( $t_{1/2}$ ) di dapagliflozin è stata di 12,9 ore in seguito alla somministrazione di una dose orale singola di dapagliflozin 10 mg in soggetti sani. La clearance sistemica media totale di dapagliflozin, somministrato per via endovenosa, era pari a 207 ml/min. Dapagliflozin e i relativi metaboliti sono eliminati principalmente attraverso l'escrezione urinaria, con meno del 2% come dapagliflozin in forma immodificata. Dopo la somministrazione di una dose di [ $^{14}$ C]-dapagliflozin 50 mg, è stato recuperato il 96%, il 75% nelle urine e il 21% nelle feci. Nelle feci, il 15% circa della dose è stata escreta sotto forma di farmaco progenitore.

#### Linearità

L'esposizione a dapagliflozin è aumentata in modo proporzionale rispetto all'incremento della dose di dapagliflozin nell'intervallo di 0,1-500 mg e il suo profilo farmacocinetico non è mutato nel tempo in seguito a somministrazioni giornaliere ripetute fino a un massimo di 24 settimane.

#### Popolazioni speciali

##### Danno renale

Allo stato stazionario (20 mg di dapagliflozin somministrati una volta al giorno per 7 giorni), i soggetti con diabete mellito di tipo 2 e danno renale lieve, moderato o grave (secondo quanto stabilito in base alla clearance plasmatica dello ioexolo), evidenziavano esposizioni sistemiche medie a dapagliflozin rispettivamente del 32%, del 60% e più dell'87%, rispetto a quelle dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e una funzione renale normale. L'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore allo stato stazionario è risultata altamente dipendente dalla funzione renale, e nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 e una funzione renale normale o danno renale lieve, moderato o grave sono stati escreti rispettivamente 85, 52, 18 e 11 g di glucosio/giorno. Non è noto l'impatto dell'emodialisi sull'esposizione a dapagliflozin.

##### Compromissione epatica

Nei soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (classi Child-Pugh A e B), i valori medi di  $C_{max}$  e AUC di dapagliflozin erano rispettivamente fino al 12% e 36% maggiori, in confronto a quelli rilevati nei soggetti sani di controllo appaiati. Queste differenze non sono state considerate clinicamente significative. Nei soggetti con compromissione epatica grave (classe Child-Pugh C), i valori medi di  $C_{max}$  e AUC di dapagliflozin erano rispettivamente del 40% e del 67% superiori rispetto ai controlli sani appaiati.

##### Pazienti anziani ( $\geq 65$ anni)

Non è stato osservato alcun incremento clinicamente rilevante nell'esposizione in base unicamente all'età nei soggetti fino a 70 anni. Tuttavia, si può prevedere un aumento dell'esposizione dovuto a una diminuzione della funzione renale correlata all'età. Non sono disponibili dati sufficienti per poter trarre conclusioni in merito all'esposizione nei pazienti di età  $> 70$  anni.

##### Sesso

L'AUC<sub>ss</sub> media di dapagliflozin nelle donne è stata stimata superiore del 22% circa rispetto a quella rilevata negli uomini.

### Razza

Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nelle esposizioni sistemiche tra i soggetti di Razza Bianca, Nera o Asiatica.

### Peso corporeo

È stato riscontrato che l'esposizione a dapagliflozin diminuisce con l'aumentare del peso corporeo. Di conseguenza, i pazienti con un peso corporeo ridotto possono avere talvolta un'esposizione aumentata, mentre i soggetti con un peso corporeo elevato possono talvolta avere un'esposizione ridotta. Tuttavia, le differenze relative all'esposizione non sono state considerate clinicamente significative.

### Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico non è stato studiato nei pazienti pediatrici.

### Metformina

#### Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina, il  $t_{max}$  viene raggiunto in 2,5 ore. In soggetti sani, la biodisponibilità assoluta di metformina da 500 mg o 850 mg compresse è di circa 50-60%. Dopo una dose orale, la frazione non assorbita recuperata nelle feci è stata del 20-30%.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile e incompleto. Si assume che la farmacocinetica dell'assorbimento di metformina è non lineare. Alle dosi usuali di metformina e agli usuali schemi posologici, le concentrazioni plasmatiche allo steady-state sono raggiunte entro 24-48 ore e sono generalmente inferiori a 1 µg/ml. In studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina ( $C_{max}$ ) non hanno superato i 5 µg/ml, anche alle massime dosi.

#### Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche è trascurabile. Metformina si ripartisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore rispetto al picco plasmatico e si raggiunge approssimativamente nello stesso momento. I globuli rossi molto probabilmente rappresentano un compartimento secondario di distribuzione. Il  $V_d$  medio oscilla tra 63-276 l.

#### Biotrasformazione

Metformina è escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

#### Eliminazione

La clearance renale di metformina è > 400 ml/min; ciò indica che metformina è eliminata attraverso filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. In seguito ad una dose orale, l'emivita apparente terminale di eliminazione è di circa 6,5 ore.

#### Popolazioni speciali

##### Danno renale

Nei pazienti con una funzione renale ridotta (basata sulla valutazione della clearance della creatinina), l'emivita plasmatica ed ematica di metformina è prolungata e la clearance renale diminuisce in proporzione alla riduzione della clearance della creatinina, con conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Somministrazione concomitante di dapagliflozin e metformina

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute.



Le seguenti dichiarazioni rispecchiano i dati preclinici di sicurezza dei singoli principi attivi di Xigduo.

#### Dapagliflozin

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e fertilità. Dapagliflozin non induce tumori nei topi o nei ratti a qualsiasi delle dosi valutate in studi di carcinogenicità a due anni.

#### Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

La somministrazione diretta di dapagliflozin in ratti giovani appena svezzati e l'esposizione indiretta nel corso dell'ultima fase della gravidanza (periodi di tempo corrispondenti al secondo e al terzo trimestre di gravidanza rispetto allo sviluppo renale nell'uomo) e durante l'allattamento, sono associate ciascuna ad un aumento dell'incidenza e/o della gravità delle dilatazioni tubulari e pelviche renali nella progenie.

Nell'ambito di uno studio di tossicità condotto su animali giovani, quando dapagliflozin è stato somministrato direttamente a ratti giovani a partire dal 21° giorno fino al 90° giorno successivo alla nascita, sono state rilevate dilatazioni tubulari e pelviche renali a tutti i livelli di dose; le esposizioni dei cuccioli alla dose più bassa testata erano  $\geq 15$  volte la dose massima raccomandata nell'uomo. Questi risultati sono stati associati ad incrementi dose-correlati del peso del rene e all'ingrossamento macroscopico del rene rilevato a tutti i dosaggi. Le dilatazioni della pelvi renale e tubulari, osservate negli animali giovani, non sono completamente scomparse entro il periodo approssimativo di recupero pari a 1 mese.

In uno studio isolato sullo sviluppo prenatale e postnatale, alcune madri di ratti sono state trattate a partire dal 6° giorno di gestazione fino al 21° giorno dopo la nascita, mentre la progenie è stata esposta indirettamente *in utero* e durante l'intero periodo di allattamento (è stato condotto uno studio satellite per valutare le esposizioni a dapagliflozin nel latte e nella progenie). È stato osservato un aumento dell'incidenza o della gravità della dilatazione della pelvi renale nella progenie adulta delle madri trattate, benché soltanto alla dose massima testata (le esposizioni di dapagliflozin associate a madri e progenie erano rispettivamente 1.415 volte e 137 volte i valori osservati nell'uomo alla dose massima raccomandata). L'ulteriore tossicità inerente allo sviluppo era limitata alle riduzioni dose-correlate del peso corporeo della progenie ed è stata osservata soltanto a dosaggi  $\geq 15$  mg/kg/die (associati ad esposizioni della progenie che sono  $\geq 29$  volte i valori osservati nell'uomo alla dose massima raccomandata). La tossicità nelle madri è risultata evidente soltanto alla dose massima testata, ed era limitata a riduzioni transitorie del peso corporeo e del consumo di cibo alla somministrazione della dose. Il livello senza effetti avversi osservabili (NOAEL) per la tossicità sullo sviluppo, alla dose minima testata, è associato a un'esposizione sistemica materna multipla che è circa 19 volte il valore umano alla dose massima raccomandata nell'uomo.

In ulteriori studi sullo sviluppo fetto-embriionale condotti su ratti e conigli, dapagliflozin è stato somministrato ad intervalli coincidenti con le fasi più importanti dell'organogenesi in ogni specie. Non è stata osservata nei conigli alcuna forma di tossicità nelle madri o nello sviluppo a qualsiasi dose testata; il dosaggio massimo testato è associato ad un'esposizione sistemica multipla di circa 1.191 volte la dose massima raccomandata nell'uomo. Nei ratti, dapagliflozin non è risultato embriotale né teratogeno ad esposizioni fino a 1.441 volte la dose massima raccomandata nell'uomo.

#### Metformina

Dati preclinici non rivelano alcun pericolo particolare per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

### Nucleo della compressa:

Idrossi-propilcellulosa (E463)  
Cellulosa microcristallina (E460(i))  
Magnesio stearato (E470b)  
Sodio amido glicolato tipo A

### Rivestimento della compressa:

Polivinil alcol (E1203)  
Macrogol 3350 (E1520(iii))  
Talco (E553b)  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro rosso (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo farmaco non richiede condizioni particolari di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PCTFE/Alu.

### Confezioni:

14, 28, 56 e 60 compresse rivestite con film, in blister non perforati.  
60x1 compresse rivestite con film in blister monodose perforati.  
Confezioni multiple contenenti 196 (2 confezioni da 98) compresse rivestite con film in blister non perforati.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/900/001 Xigduo 5 mg/850 mg 14 compresse  
EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 compresse  
EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 compresse  
EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 60 compresse  
EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 compressa (monodose)  
EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) compresse (confezioni multiple)

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

16 Gennaio 2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xigduo 5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 5 mg di dapagliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Comprese rivestite con film di colore giallo, biconvesse, di forma ovale 10,5 x 21,5 mm, con "5/1000" inciso su un lato e "1069" inciso sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Xigduo è indicato in pazienti adulti, a partire dai 18 anni di età, con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico

- nei pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina in monoterapia
- in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa l'insulina, nei pazienti non adeguatamente controllati con metformina e questi medicinali (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse associazioni)
- nei pazienti già trattati con l'associazione dapagliflozin e metformina, assunti in compresse separate.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Per i pazienti non adeguatamente controllati con metformina in monoterapia o metformina in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti, compresa l'insulina.

La dose raccomandata è di una compressa due volte al giorno. Ogni compressa contiene una dose fissa di dapagliflozin e metformina (vedere paragrafo 2).

I pazienti non adeguatamente controllati con metformina in monoterapia o in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti, compresa l'insulina, devono ricevere una dose giornaliera totale di Xigduo equivalente a dapagliflozin 10 mg, in aggiunta alla dose giornaliera totale di metformina o alla dose terapeuticamente appropriata più vicina, che viene già somministrata. Quando Xigduo è utilizzato in associazione con insulina o un medicinale insulino secretagogo, come una sulfanilurea, per ridurre il

rischio di ipoglicemia, si può considerare la somministrazione di una dose più bassa di insulina o di sulfanilurea (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Per i pazienti che passano dal trattamento con compresse separate di dapagliflozin e metformina

I pazienti che passano dal trattamento con compresse separate di dapagliflozin (dose giornaliera totale 10 mg) e metformina a Xigduo, devono ricevere le stesse dosi giornaliere di dapagliflozin e metformina che vengono già somministrate o la dose di metformina terapeuticamente appropriata più vicina.

Popolazioni speciali

Danno renale

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con danno renale lieve. Questo medicinale non deve essere usato in pazienti con danno renale da moderato a grave (pazienti con clearance della creatinina [CrCl] < 60 ml/min o velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Compromissione epatica

Questo medicinale non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Poiché metformina viene eliminata in parte dai reni e poiché i pazienti anziani hanno maggiori probabilità di avere una funzione renale ridotta, questo medicinale deve essere usato con cautela con l'avanzare dell'età. Il monitoraggio della funzione renale è necessario per contribuire a prevenire la comparsa di acidosi lattica associata all'impiego di metformina, specialmente nelle persone anziane (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Il rischio di deplezione di volume con dapagliflozin deve essere preso in considerazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Considerata la limitata esperienza terapeutica con dapagliflozin in pazienti con 75 anni di età ed oltre, non è raccomandato iniziare la terapia in questa popolazione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Xigduo nei bambini e adolescenti di età compresa tra 0 e <18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Xigduo deve essere assunto due volte al giorno ai pasti, per ridurre le reazioni avverse gastrointestinali associate alla metformina.

### **4.3 Controindicazioni**

Xigduo è controindicato nei pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- chetoacidosi diabetica, pre-coma diabetico;
- moderato o grave danno renale (clearance della creatinina < 60 ml/min; eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2);
- stati acuti che possono alterare la funzione renale, quali:
  - disidratazione,
  - infezione grave,
  - shock;
- malattia acuta o cronica che può causare ipossia tissutale, quale:
  - insufficienza cardiaca o respiratoria,
  - recente infarto miocardico,
  - shock;

- compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2);
- intossicazione acuta da alcool, alcolismo (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Descrizione generale

Xigduo non deve essere usato in pazienti con diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

##### Acidosi lattica

L'acidosi lattica è una complicanza metabolica molto rara ma grave (mortalità elevata in assenza di un trattamento tempestivo), che può verificarsi a causa dell'accumulo di metformina, un componente di questo medicinale. I casi segnalati di acidosi lattica in pazienti in terapia con metformina si sono verificati principalmente in pazienti diabetici con insufficienza renale significativa. L'incidenza di acidosi lattica può e deve essere ridotta valutando gli altri fattori di rischio associati quali diabete scarsamente controllato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcool, insufficienza epatica e qualsiasi condizione associata ad ipossia.

##### *Diagnosi*

Il rischio di acidosi lattica deve essere preso in considerazione in caso di comparsa di segni aspecifici quali crampi muscolari in associazione a disturbi digestivi, dolori addominali e grave astenia.

L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale e ipotermia, seguiti da coma. I reperti diagnostici di laboratorio sono la riduzione del pH del sangue, livelli plasmatici di lattato superiori a 5 mmol/l, ed un aumento dell'anion-gap e del rapporto lattato/piruvato. Nel caso in cui si sospetti acidosi metabolica, il trattamento con il medicinale deve essere interrotto e il paziente deve essere immediatamente ricoverato in ospedale (vedere paragrafo 4.9).

##### Uso nei pazienti con danno renale

L'efficacia di dapagliflozin, un componente di questo medicinale, dipende dalla funzione renale; l'efficacia è ridotta in pazienti che hanno un danno renale moderato, e praticamente assente in pazienti con un danno renale grave (vedere paragrafo 4.2). Inoltre, metformina è escreta dai reni; un'insufficienza renale di entità da moderata a grave aumenta il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4). Pertanto, questo medicinale non deve essere usato nei pazienti con danno renale da moderato a grave (pazienti con CrCl < 60 ml/min o velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; vedere paragrafo 4.3).

Il monitoraggio della funzione renale è raccomandato come segue:

- prima di iniziare il trattamento e almeno una volta all'anno successivamente (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2)
- prima di iniziare il trattamento concomitante con medicinali che possono ridurre la funzione renale e poi periodicamente
- per una funzione renale prossima al danno renale moderato, almeno da 2 a 4 volte all'anno. Se la funzione renale scende sotto una CrCl < 60 ml/min o eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, il trattamento deve essere interrotto.

Nei pazienti anziani la ridotta funzionalità renale è frequente e asintomatica. Deve essere posta particolare attenzione in situazioni nelle quali la funzione renale può andare incontro a deterioramento, per esempio quando si inizia una terapia antipertensiva o diuretica o quando si inizia un trattamento con un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS).

##### Uso nei pazienti a rischio di deplezione di volume, ipotensione e/o squilibrio elettrolitico.

Grazie al suo meccanismo d'azione, dapagliflozin aumenta la diuresi associata ad una modesta riduzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 5.1), che può essere più marcata nei pazienti con concentrazioni molto elevate di glucosio nel sangue.

Questo medicinale non è raccomandato per l'uso in pazienti che ricevono diuretici dell'ansa (vedere paragrafo 4.5) o con deplezione di volume, ad esempio, per una malattia acuta (come patologie gastrointestinali).

Deve essere usata cautela nei pazienti per i quali un calo della pressione sanguigna indotto da dapagliflozin potrebbe rappresentare un rischio, come pazienti con malattie cardiovascolari note, pazienti in terapia antipertensiva con una storia di ipotensione o pazienti anziani.

Per pazienti che assumono questo medicinale, in caso di condizioni intercorrenti che possono portare a deplezione di volume, è raccomandato un attento monitoraggio dello stato di volume (ad esempio visita medica, misurazioni della pressione sanguigna, esami di laboratorio che includono l'ematocrito) e degli elettroliti. E' raccomandata la temporanea interruzione del trattamento con questo medicinale per i pazienti che sviluppano deplezione di volume finché la deplezione non viene corretta (vedere paragrafo 4.8).

#### Chetoacidosi Diabetica

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, in pazienti trattati con inibitori di SGLT2, incluso dapagliflozin, sono stati riportati rari casi di chetoacidosi diabetica (CAD), inclusi casi che hanno messo in pericolo la vita. In un certo numero di casi, la presentazione della condizione era atipica con soltanto un moderato aumento dei valori di glucosio ematico, sotto 14 mmol (250 mg/dl). Non è noto se la CAD si verifici con maggiore probabilità con dosi più alte di dapagliflozin.

Il rischio di chetoacidosi diabetica deve essere considerato in caso di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà a respirare, confusione, insolita fatica o sonnolenza. Se si verificano questi sintomi, i pazienti devono essere valutati immediatamente per la chetoacidosi, indipendentemente dai livelli ematici di glucosio.

Nei pazienti in cui si sospetta o è stata diagnosticata la CAD, il trattamento con dapagliflozin deve essere interrotto immediatamente.

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti ricoverati in ospedale per procedure chirurgiche maggiori o malattie gravi in fase acuta. In entrambi i casi, il trattamento con dapagliflozin può essere ripreso una volta che le condizioni del paziente si siano stabilizzate.

Prima di iniziare il trattamento con dapagliflozin, devono essere presi in considerazione i fattori presenti nell'anamnesi dei pazienti che possono predisporre alla chetoacidosi.

I pazienti che possono essere a più alto rischio di sviluppare CAD, inclusi i pazienti con una ridotta attività residua delle cellule beta [ad es. pazienti con diabete di tipo 2 con bassi livelli di peptide C o diabete latente su base autoimmune negli adulti (LADA) o pazienti con storia di pancreatite], pazienti con condizioni che determinano una ridotta assunzione di cibo o grave disidratazione, pazienti per i quali le dosi di insulina sono ridotte e pazienti che richiedono un incremento di insulina a causa di malattie in forma acuta, interventi o abuso di alcol. Gli inibitori di SGLT2 devono essere usati con cautela in questi pazienti.

La ripresa del trattamento con inibitori di SGLT2 in pazienti con precedente CAD verificatasi durante il trattamento con inibitori di SGLT2, non è raccomandata, a meno che non sia stato identificato un altro fattore scatenante e questo sia stato risolto.

La sicurezza e l'efficacia di dapagliflozin nei pazienti con diabete di tipo 1 non è stata stabilita e dapagliflozin non deve essere usato per il trattamento dei pazienti con diabete di tipo 1. I dati limitati provenienti da studi clinici suggeriscono che la CAD si verifica comunemente quando i pazienti con diabete di tipo 1 sono trattati con inibitori di SGLT2.

#### Infezioni delle vie urinarie

È stata segnalata una più frequente insorgenza di infezioni delle vie urinarie per dapagliflozin rispetto al placebo, in un'analisi combinata fino a 24 settimane (vedere paragrafo 4.8). La pielonefrite è stata non comune e si è verificata con una frequenza simile al controllo. L'escrezione urinaria di glucosio può essere associata ad un aumentato rischio di infezione delle vie urinarie; pertanto, si deve considerare la temporanea interruzione della terapia durante il trattamento della pielonefrite o della sepsi urinaria.

#### Pazienti anziani (> 65 anni)

I pazienti anziani hanno più probabilità di avere una funzione renale ridotta e/o di essere trattati con medicinali antipertensivi che possono causare modifiche della funzione renale come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) ed i bloccanti del recettore dell'angiotensina II tipo 1 (ARB). Le stesse raccomandazioni per la funzione renale valgono per i pazienti anziani come per tutti i pazienti (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

Nei soggetti di età  $\geq 65$  anni, una percentuale più alta di soggetti trattati con dapagliflozin, in confronto al placebo, ha manifestato reazioni avverse associate al danno o all'insufficienza renale. La reazione avversa correlata alla funzione renale più comunemente segnalata è stata l'incremento della creatinina sierica, nella maggior parte dei casi transitoria e reversibile (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti anziani possono essere a rischio più elevato di deplezione di volume e hanno più probabilità di essere trattati con diuretici. Nei soggetti di età  $\geq 65$  anni, una percentuale più alta di soggetti trattati con dapagliflozin ha avuto reazioni avverse associate a deplezione di volume (vedere paragrafo 4.8).

L'esperienza terapeutica in pazienti di 75 anni di età ed oltre è limitata. L'inizio della terapia in questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Insufficienza cardiaca

L'esperienza nelle classi NYHA I-II è limitata e non c'è esperienza in studi clinici con dapagliflozin nelle classi NYHA III-IV.

#### Uso in pazienti trattati con pioglitazone

Mentre non è probabile una relazione di causalità tra dapagliflozin e cancro alla vescica (vedere paragrafi 4.8 e 5.3), in misura precauzionale, questo medicinale non è raccomandato per l'uso in pazienti trattati in concomitanza con pioglitazone. I dati epidemiologici disponibili per pioglitazone suggeriscono un leggero aumento del rischio di cancro alla vescica in pazienti diabetici trattati con pioglitazone.

#### Elevati livelli di ematocrito

In seguito a trattamento con dapagliflozin è stato osservato un aumento dell'ematocrito (vedere paragrafo 4.8); pertanto, si deve prestare attenzione nei pazienti che hanno già valori elevati di ematocrito.

#### Associazioni non studiate

Dapagliflozin non è stato studiato in associazione con analoghi del peptide-1 simil-glucagone (GLP-1).

#### Esami delle urine

A causa del suo meccanismo d'azione, i pazienti che assumono questo medicinale risulteranno positivi al test del glucosio nelle urine.

#### Somministrazione di agenti di contrasto iodati



La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati per gli esami radiologici può portare a insufficienza renale. Questo può indurre accumulo di metformina, che può aumentare il rischio di acidosi lattica. Pertanto, questo medicinale deve essere interrotto prima o al momento dell'esecuzione dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata nella norma (vedere paragrafo 4.5).

#### Interventi chirurgici

Poiché questo medicinale contiene metformina, il trattamento deve essere interrotto 48 ore prima dell'intervento chirurgico con anestesia generale, spinale o epidurale. Il trattamento può essere ripreso non prima di 48 ore dopo l'intervento chirurgico o la ripresa della nutrizione orale e solo se è stata stabilita la normale funzione renale.

#### Variazione dello stato clinico di pazienti con diabete di tipo 2 precedentemente controllato

Poiché questo medicinale contiene metformina, un paziente con diabete di tipo 2 precedentemente ben controllato con questo, che sviluppa alterazioni dei parametri di laboratorio o malattia clinica (soprattutto se indeterminata o scarsamente definita), deve essere prontamente valutato per l'evidenza di chetoacidosi o acidosi lattica. Si devono valutare elettroliti e chetoni sierici, glicemia e, se indicato, pH del sangue, livelli ematici di lattato, piruvato e metformina. Qualora si verifici qualsiasi forma di acidosi, il trattamento deve essere immediatamente interrotto e si devono mettere in atto altre appropriate misure correttive.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

La co-somministrazione di dosi multiple di dapagliflozin e metformina non altera significativamente la farmacocinetica sia di dapagliflozin che di metformina nei soggetti sani.

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Xigduo. Quanto segue riflette le informazioni disponibili sulle singole sostanze attive.

#### Dapagliflozin

##### Interazioni farmacodinamiche

##### *Diuretici*

Questo medicinale può aumentare l'effetto diuretico dei diuretici tiazidici e dell'ansa e può incrementare il rischio di disidratazione e ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

##### *Insulina e secretagoghi dell'insulina*

Insulina e medicinali secretagoghi dell'insulina, come le sulfaniluree, causano ipoglicemia. Pertanto, può essere richiesta una dose più bassa di insulina o di un medicinale secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia, quando vengono utilizzati in associazione con dapagliflozin (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

##### Interazioni farmacocinetiche

Dapagliflozin viene metabolizzato principalmente attraverso la coniugazione con glucuronide mediata dalla UDP glucuronosiltransferasi 1A9 (UGT1A9).

In studi *in vitro*, dapagliflozin non ha né inibito il citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, né ha indotto il CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Pertanto, non ci si aspetta che questo medicinale alteri la clearance metabolica di medicinali co-somministrati, che sono metabolizzati da questi enzimi.

##### Effetto di altri medicinali su dapagliflozin

Studi di interazione condotti in soggetti sani, utilizzando principalmente un disegno a dose singola, suggeriscono che il profilo farmacocinetico di dapagliflozin non è alterato da pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, voglibose, idroclorotiazide, bumetanide, valsartan o simvastatina.

In seguito alla co-somministrazione di dapagliflozin con rifampicina (un induttore di diversi trasportatori attivi e di enzimi che metabolizzano medicinali), è stata osservata una riduzione del 22% nell'esposizione sistemica di dapagliflozin (AUC), ma senza alcun effetto clinicamente significativo sull'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. Non è atteso un effetto clinicamente rilevante con altri induttori (ad es. carbamazepina, fenitoina, fenobarbital).

In seguito alla co-somministrazione di dapagliflozin con acido mefenamico (un inibitore del UGT1A9), è stato osservato un incremento del 55% nell'esposizione sistemica di dapagliflozin, ma senza alcun effetto clinicamente significativo sull'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose.

#### Effetto di dapagliflozin su altri medicinali

In studi di interazione condotti in soggetti sani, utilizzando principalmente un disegno a dose singola, dapagliflozin non ha alterato i profili farmacocinetici di pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, idroclorotiazide, bumetanide, valsartan, digossina (un substrato della P-gp) o warfarina (S-warfarina, un substrato del CYP2C9), né gli effetti anticoagulanti di warfarina misurati attraverso l'INR. L'associazione di una dose singola di dapagliflozin 20 mg e simvastatina (un substrato del CYP3A4) ha determinato un aumento del 19% dell'AUC di simvastatina e un incremento del 31% dell'AUC di simvastatina acida. L'aumento delle esposizioni a simvastatina e simvastatina acida non è considerato clinicamente rilevante.

#### Altre interazioni

Non sono stati studiati gli effetti del fumo di sigaretta, della dieta, dei prodotti di origine vegetale e del consumo di alcool sul profilo farmacocinetico di dapagliflozin.

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

#### Metformina

##### Associazioni non raccomandate

Esiste un aumento del rischio di acidosi lattica nell'intossicazione acuta da alcool (specialmente in caso di digiuno, malnutrizione o danno epatica) a causa della metformina, principio attivo di questo medicinale (vedere paragrafo 4.4). Si deve evitare l'assunzione di alcool e di medicinali contenenti alcool.

Agenti cationici, che sono eliminati tramite secrezione tubulare renale (es. cimetidina), possono interagire con metformina, per competizione con i comuni sistemi di trasporto tubulare renale. Uno studio eseguito su sette volontari sani ha mostrato che la cimetidina, somministrata alla dose di 400 mg due volte al giorno, ha aumentato l'AUC di metformina del 50% e la  $C_{max}$  dell'81%. Pertanto, quando vengono somministrati insieme agenti cationici che sono eliminati tramite secrezione tubulare renale, deve essere effettuato uno stretto monitoraggio del controllo glicemico, un aggiustamento della dose nell'ambito della posologia raccomandata e variazioni della terapia diabetica.

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati in esami radiologici può portare a insufficienza renale, risultante in accumulo di metformina e rischio di acidosi lattica. Pertanto, questo medicinale deve essere interrotto prima o al momento dell'esecuzione dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata nella norma (vedere paragrafo 4.4).

##### Associazioni che richiedono precauzione nell'uso

Glucocorticoidi (somministrati per via sistemica e locale), beta-2 agonisti e diuretici hanno un'intrinseca attività iperglicemica. Il paziente deve essere informato e devono essere effettuati monitoraggi della glicemia più frequenti, specialmente all'inizio del trattamento con tali medicinali. Se necessario, la dose

del farmaco ipoglicemizzante deve essere aggiustata durante la terapia con altro farmaco e alla sua interruzione.

I diuretici, specialmente quelli dell'ansa, possono aumentare il rischio di acidosi lattica dato il loro potenziale di ridurre la funzione renale.

#### Insulina e insulino secretagoghi

L'insulina e i medicinali secretagoghi dell'insulina, come le sulfaniluree, causano ipoglicemia. Quindi, può essere richiesta una dose inferiore di insulina o di un medicinale secretagogo dell'insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia quando usato in combinazione con metformina (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di Xigduo o dapagliflozin in donne in gravidanza. Studi su ratti trattati con dapagliflozin hanno mostrato tossicità sullo sviluppo dei reni nel periodo che corrisponde al secondo e al terzo trimestre di gravidanza nell'essere umano (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, l'uso di questo medicinale non è raccomandato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. Una limitata quantità di dati riguardanti l'uso di metformina in donne in gravidanza non indica un aumento del rischio di malformazioni congenite. Gli studi con metformina su animali non evidenziano effetti dannosi su gravidanza, sviluppo embrionale o fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Quando la paziente ha in programma una gravidanza e durante la gravidanza, si raccomanda che il diabete non sia trattato con questo medicinale, ma sia utilizzata l'insulina per mantenere i livelli di glucosio nel sangue il più vicino possibile al normale, per ridurre il rischio di malformazioni del feto associato con livelli anormali di glucosio nel sangue.

#### Allattamento

Non è noto se questo medicinale o dapagliflozin (e/o i suoi metaboliti) siano escreti nel latte materno. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di dapagliflozin/metaboliti nel latte, nonché effetti farmacologicamente mediati nella progenie allattata (vedere paragrafo 5.3). Metformina è escretata nel latte materno in minimi quantitativi. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Questo medicinale non deve essere usato durante l'allattamento.

#### Fertilità

L'effetto di questo medicinale o dapagliflozin sulla fertilità non è stato studiato nell'uomo. In ratti maschi e femmine, dapagliflozin non ha mostrato effetti sulla fertilità a qualsiasi dose testata. Per metformina, gli studi sugli animali non hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Dapagliflozin o metformina non alterano o alterano in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti del rischio di ipoglicemia, quando questo medicinale è usato in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti noti per causare ipoglicemia.

### **4.8 Effetti indesiderati**

È stato dimostrato che Xigduo è bioequivalente alla co-somministrazione di dapagliflozin e metformina (vedere paragrafo 5.2). Non sono stati realizzati studi clinici terapeutici con Xigduo compresse.

### Dapagliflozin più metformina

#### Riassunto del profilo di sicurezza

In un'analisi di 5 studi clinici controllati verso placebo sull'aggiunta di dapagliflozin a metformina, i risultati relativi alla sicurezza erano simili a quanto riscontrato nell'analisi predefinita dei dati accorpati di 12 sperimentazioni cliniche controllate verso placebo sull'impiego di dapagliflozin (vedere il paragrafo sottostante Dapagliflozin, *Riassunto del profilo di sicurezza*). Non sono state identificate ulteriori reazioni avverse per il gruppo di trattamento con dapagliflozin + metformina, in confronto a quelle riportate per i singoli componenti. Nell'analisi separata dei dati accorpati sull'impiego di dapagliflozin in aggiunta a metformina, 623 soggetti sono stati trattati con 10 mg di dapagliflozin somministrato in aggiunta a metformina e 523 soggetti con placebo + metformina.

### Dapagliflozin

#### Riassunto del profilo di sicurezza

In un'analisi combinata predefinita di 13 studi controllati con placebo, 2.360 soggetti sono stati trattati con dapagliflozin 10 mg e 2.295 sono stati trattati con placebo.

La reazione avversa più frequentemente segnalata è stata l'ipoglicemia, che dipendeva dal tipo di terapia di base utilizzata in ogni studio. La frequenza di episodi minori di ipoglicemia è risultata simile tra i gruppi di trattamento, placebo compreso, con le eccezioni di studi di terapie di associazione aggiuntiva con sulfanilurea e di associazione aggiuntiva con insulina. Terapie di associazione con sulfanilurea e di associazione aggiuntiva (*add-on*) con insulina, hanno avuto una più alta incidenza di ipoglicemia (vedere *Ipoglicemia* sotto).

#### Elenco delle reazioni avverse in forma tabellare

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate in studi clinici placebo-controllati con dapagliflozin più metformina, studi clinici con dapagliflozin, studi clinici con metformina ed esperienze post-marketing. Nessuna è risultata correlata alla dose. Le reazioni avverse segnalate di seguito sono elencate secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi. Le categorie di frequenza sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse osservate negli studi clinici sull'impiego di dapagliflozin e metformina a rilascio immediato e durante il post-marketing<sup>a</sup>

<b>Classificazione per organi e sistemi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>
<i>Infezioni ed infestazioni</i>		Vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate <sup>*,b,c</sup> Infezione delle vie urinarie <sup>*,b,d</sup>	Infezione fungina <sup>**</sup>		
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Ipoglicemia (quando usato con sulfanilurea o insulina) <sup>b</sup>		Deplezione di volume <sup>b,e</sup> Sete <sup>**</sup>	Chetoacidosi diabetica <sup>k</sup>	Acidosi lattica Carenza di vitamina B12 <sup>h</sup>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Alterazione del gusto <sup>§</sup> Capogiri			

Classificazione per organi e sistemi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Disturbi gastrointestinali <sup>i,§</sup>		Costipazione <sup>**</sup> Bocca secca <sup>**</sup>		
<i>Patologie epatobiliari</i>					Disturbi della funzione epatica <sup>§</sup> Epatite <sup>§</sup>
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>					Orticaria <sup>§</sup> Eritema <sup>§</sup> Prurito <sup>§</sup>
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		Mal di schiena <sup>*</sup>			
<i>Patologie renali e urinarie</i>		Disuria Poliuria <sup>*f</sup>	Nicturia <sup>**</sup> Danno renale <sup>**b</sup>		
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			Prurito vulvovaginale <sup>**</sup> Prurito genitale <sup>**</sup>		
<i>Esami diagnostici</i>		Aumento dell'ematokrito <sup>g</sup> Riduzione della clearance renale della creatinina <sup>b</sup> Dislipidemia <sup>j</sup>	Aumento del livello ematico di creatinina <sup>**b</sup> Aumento del livello ematico di urea <sup>**</sup> Riduzione del peso corporeo <sup>**</sup>		

<sup>a</sup>Nella tabella sono riportate le reazioni avverse identificate in base ai dati raccolti fino alla settimana 24 (a breve termine), a prescindere dalla terapia glicemica di salvataggio, ad eccezione di quelle contrassegnate con §, per le quali le categorie delle reazioni avverse e delle frequenze sono basate sulle informazioni ricavate dall'RCP di metformina disponibile nell'Unione Europea.

<sup>b</sup>Per maggiori informazioni vedere la sottosezione corrispondente riportata di seguito.

<sup>c</sup>Vulvovaginite, balanite e le infezioni genitali correlate include ad es. i termini predefiniti preferiti: infezione micotica vulvovaginale, infezione vaginale, balanite, infezione genitale fungina, candidosi vulvovaginale, vulvovaginite, balanite da candida, candidosi genitale, infezione genitale, infezione genitale maschile, infezione del pene, vulvite, vaginite batterica, ascesso vulvare.

<sup>d</sup>Le infezioni del tratto urinario includono i seguenti termini preferiti elencati secondo la frequenza riportata: infezioni del tratto urinario, cistite, infezioni del tratto urinario da *Escherichia*, infezioni del tratto genitourinario, pielonefrite, trigonite, uretrite, infezioni renali e prostatite.

<sup>e</sup>La deplezione di volume include ad es. i termini predefiniti preferiti: disidratazione, ipovolemia, ipotensione.

<sup>f</sup>La poliuria include i termini preferiti: pollachiuria, poliuria, aumento dell'escrezione urinaria.

<sup>g</sup>Le variazioni medie dal basale dell'ematokrito sono state 2,30% per dapagliflozin 10 mg vs -0,33% per il placebo. Valori dell'ematokrito >55% sono stati riportati nel 1,3% dei soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg vs 0,4% dei soggetti trattati con placebo.

<sup>h</sup>Il trattamento a lungo termine con metformina è stato associato a una diminuzione dell'assorbimento di vitamina B12 che può causare, in casi molto rari, una carenza clinicamente significativa di vitamina B12 (es. anemia megaloblastica).

<sup>i</sup>I sintomi gastrointestinali (fra cui nausea, vomito, diarrea, dolori addominali e perdita dell'appetito) compaiono il più delle volte durante l'inizio della terapia e scompaiono spontaneamente nella maggior parte dei casi.

<sup>j</sup>La variazione percentuale media dal basale per dapagliflozin 10 mg vs placebo, è stata rispettivamente: colesterolo totale 2,5% vs 0,0%; colesterolo HDL 6,0% vs 2,7%; colesterolo LDL 2,9% vs -1,0%; trigliceridi -2,7% vs -0,7%.

<sup>k</sup> vedere paragrafo 4.4

\* Segnalata in  $\geq 2\%$  dei soggetti e  $\geq 1\%$  e più e in almeno 3 e più soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg rispetto al placebo.

\*\* Segnalata dallo sperimentatore come possibilmente correlata, probabilmente correlata o correlata al trattamento in studio e riportata in  $\geq 0,2\%$  dei soggetti e in  $\geq 0,1\%$  e più ed in almeno 3 e più soggetti trattati con 10 mg di dapagliflozin rispetto al placebo.

### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

#### Dapagliflozin più metformina

##### Ipoglicemia

In studi sull'impiego di dapagliflozin come associazione aggiuntiva a metformina, sono stati segnalati episodi minori di ipoglicemia con frequenze simili nel gruppo trattato con 10 mg di dapagliflozin + metformina (6,9%) e nel gruppo trattato con placebo + metformina (5,5%). Non sono stati registrati eventi maggiori di ipoglicemia.

In uno studio di associazione aggiuntiva alla metformina e a una sulfanilurea fino a 24 settimane, sono stati riportati episodi di ipoglicemia minore nel 12,8% dei soggetti che avevano ricevuto dapagliflozin 10 mg più metformina e una sulfanilurea e nel 3,7% dei soggetti che avevano ricevuto placebo più metformina e una sulfanilurea. Non sono stati riportati eventi di ipoglicemia maggiore.

#### Dapagliflozin

##### Ipoglicemia

La frequenza di ipoglicemia dipendeva dal tipo di terapia di base impiegata nel singolo studio clinico.

Negli studi di dapagliflozin come associazione aggiuntiva a metformina o come associazione aggiuntiva a sitagliptin (con o senza metformina), la frequenza degli episodi minori di ipoglicemia è stata simile ( $< 5\%$ ) tra i gruppi di trattamento, compreso il placebo fino a 102 settimane di trattamento. In tutti gli studi, gli eventi maggiori di ipoglicemia sono stati non comuni e comparabili tra i gruppi trattati con dapagliflozin o placebo. In uno studio sulla terapia insulinica aggiuntiva, sono stati registrati tassi più alti di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.5).

In uno studio di associazione aggiuntiva all'insulina fino a 104 settimane, sono stati segnalati episodi di ipoglicemia maggiore nello 0,5% e 1,0% dei soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg più insulina rispettivamente alle settimane 24 e 104, e nello 0,5% dei soggetti del gruppo trattato con placebo più insulina alle settimane 24 e 104. Sono stati segnalati episodi di ipoglicemia minore alle settimane 24 e 104, rispettivamente nel 40,3% e 53,1% dei soggetti che avevano ricevuto dapagliflozin 10 mg più insulina e nel 34,0% e 41,6% dei soggetti che avevano ricevuto placebo più insulina.

##### Deplezione di volume

Sono state segnalate reazioni correlate alla deplezione di volume (inclusi casi di disidratazione, ipovolemia o ipotensione) nello 1,1% e 0,7% dei soggetti trattati rispettivamente con dapagliflozin 10 mg e placebo. Si sono verificate reazioni gravi nel  $< 0,2\%$  dei soggetti, bilanciate tra dapagliflozin 10 mg e placebo (vedere paragrafo 4.4).

##### Vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate

Sono stati segnalati casi di vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate nel 5,5% e nello 0,6% dei soggetti trattati rispettivamente con dapagliflozin 10 mg e placebo. Nella maggior parte dei casi, le infezioni sono state da lievi a moderate, e i soggetti hanno risposto a un ciclo iniziale di trattamento standard e raramente hanno comportato l'interruzione del trattamento con dapagliflozin. Queste infezioni sono state più frequenti nelle donne (8,4% e 1,2% per dapagliflozin e placebo rispettivamente), mentre i soggetti con una storia pregressa avevano più probabilità di avere un'infezione ricorrente.

### Infezioni delle vie urinarie

Sono state segnalate più frequentemente infezioni delle vie urinarie per dapagliflozin in confronto al placebo (4,7% vs 3,5%, rispettivamente; vedere paragrafo 4.4). La maggior parte delle infezioni sono state da lievi a moderate ed i soggetti hanno risposto ad un ciclo iniziale di trattamento standard, e raramente hanno comportato l'interruzione del trattamento con dapagliflozin. Tali infezioni sono state segnalate più frequentemente nelle donne, e i soggetti con una storia pregressa avevano più probabilità di avere un'infezione ricorrente.

### Aumento della creatinina

Reazioni avverse al farmaco correlate all'aumento della creatinina sono state raggruppate (ad es. ridotta clearance renale della creatinina, danno renale, aumento della creatinina plasmatica e ridotta filtrazione glomerulare). Questo gruppo di reazioni è stato riportato nel 3,2% e nel 1,8% dei pazienti che hanno ricevuto dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente. Nei pazienti con funzionalità renale normale o danno renale moderato (eGFR al basale  $\geq 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) questo gruppo di reazioni è stato riportato nel 1,3% e nello 0,8% dei pazienti che hanno ricevuto dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente. Queste reazioni sono state più comuni nei pazienti con eGFR al basale  $\geq 30$  e  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (18,5% nei pazienti trattati con dapagliflozin 10 mg e 9,3% in quelli trattati con placebo).

Un'ulteriore valutazione dei pazienti che avevano avuto reazioni avverse correlate ai reni ha mostrato che la maggior parte ha avuto cambiamenti nei livelli di creatinina nel siero di  $\leq 0,5$  mg/dL dal basale. Gli aumenti nei livelli di creatinina sono stati generalmente transitori durante il trattamento continuo o reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

### Ormone paratiroideo (PTH)

Sono stati osservati dei leggeri aumenti dei livelli di PTH sierico, con aumenti più marcati in soggetti con concentrazioni basali di PTH più alte. Le misurazioni della densità minerale ossea in pazienti con funzionalità renale normale o con moderata compromissione della funzionalità renale non hanno indicato una riduzione della densità ossea nel periodo di trattamento di due anni.

### Tumori maligni

Durante gli studi clinici, la percentuale totale dei soggetti con tumori maligni o non specificati è stata simile tra quelli trattati con dapagliflozin (1,50%) e quelli con placebo/medicinale di confronto (1,50%), e non c'è stato alcun segnale di carcinogenicità o mutagenicità nei dati sugli animali (vedere paragrafo 5.3). Quando si considerano i casi di tumori che si verificano nei diversi sistemi d'organo, il rischio relativo associato a dapagliflozin era sopra 1 per alcuni tumori (vescica, prostata, mammella) e sotto 1 per altri (ad esempio, ematico e linfatico, ovaio, tratto renale), non risultante in un rischio complessivo aumentato di tumore associato a dapagliflozin. Il rischio aumentato/ridotto non era statisticamente significativo in nessuno dei sistemi d'organo. Considerando l'assenza di riscontro di tumori negli studi non clinici così come la breve latenza tra la prima esposizione al farmaco e la diagnosi di tumore, una relazione causale è ritenuta improbabile. Poiché lo squilibrio numerico dei tumori della mammella, della vescica e della prostata deve essere considerato con cautela, sarà ulteriormente analizzato in studi post-marketing.

### Popolazioni speciali

#### Pazienti anziani ( $\geq 65$ anni)

Nei soggetti di età  $\geq 65$  anni, sono state segnalate reazioni avverse associate al danno o all'insufficienza renale nel 7,7% dei soggetti trattati con dapagliflozin e nell'3,8% dei soggetti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4). La reazione avversa, associata alla funzione renale più comunemente segnalata, è stata l'incremento della creatinina sierica. La maggior parte di queste reazioni è stata transitoria e reversibile. Nei soggetti di età  $\geq 65$  anni, le reazioni avverse di deplezione di volume, più comunemente segnalate come ipotensione, sono state segnalate nell'1,7% e 0,8% dei soggetti trattati con dapagliflozin e con placebo, rispettivamente (vedere paragrafo 4.4).

### Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione di sospette reazioni avverse, che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

L'eliminazione di dapagliflozin attraverso l'emodialisi non è stata studiata. Il metodo più efficace per eliminare la metformina e il lattato è l'emodialisi.

### Dapagliflozin

Dapagliflozin somministrato a dosi orali singole fino a 500 mg (50 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) non ha mostrato alcuna forma di tossicità in soggetti sani. Questi soggetti avevano livelli rilevabili di glucosio nelle urine per un periodo di tempo dose correlato (almeno 5 giorni per 500 mg di dose), senza casi di disidratazione, ipotensione o squilibrio elettrolitico, e senza un effetto clinicamente rilevante sull'intervallo QTc. L'incidenza di ipoglicemia è risultata simile al placebo. Negli studi clinici in cui sono state somministrate singole dosi giornaliere fino a 100 mg (10 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) per 2 settimane, in soggetti sani e con diabete mellito di tipo 2, l'incidenza dell'ipoglicemia è risultata leggermente superiore al placebo e non era dose correlata. I tassi di frequenza degli eventi avversi, inclusa la disidratazione o l'ipotensione, sono risultati simili al placebo e non ci sono state alterazioni dose correlate clinicamente rilevanti dei parametri di laboratorio, inclusi i livelli sierici degli elettroliti e i marcatori di funzionalità renale.

In caso di sovradosaggio, si deve attuare un trattamento appropriato di sostegno, secondo quanto richiesto dalle condizioni cliniche del paziente.

### Metformina

Un elevato sovradosaggio di metformina o fattori di rischio concomitanti possono portare ad acidosi lattica. L'acidosi lattica è un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, Associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, codice ATC: A10BD15

### Meccanismo d'azione

Xigduo è un'associazione di due medicinali anti-iperglicemici con meccanismi d'azione differenti e complementari per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: dapagliflozin, un inibitore del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) e metformina cloridrato, appartenente alla classe delle biguanidi.

### Dapagliflozin

Dapagliflozin è un inibitore molto potente ( $K_i$ : 0,55 nM), selettivo e reversibile del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2).

L'SGLT2 è espresso selettivamente nel rene senza nessuna espressione rilevata in più di 70 altri tessuti inclusi fegato, muscolo scheletrico, tessuto adiposo, mammella, vescica e cervello. L'SGLT2 rappresenta il trasportatore predominante responsabile del riassorbimento di glucosio dal filtrato glomerulare alla



circolazione ematica. Nonostante la presenza di iperglicemia nel diabete tipo 2, il riassorbimento del glucosio filtrato continua. Dapagliflozin migliora sia la glicemia a digiuno sia postprandiale riducendo il riassorbimento di glucosio renale che porta all'escrezione urinaria di glucosio. Tale escrezione di glucosio (effetto glicosurico) è osservata dopo la prima dose, è continua per un intervallo di somministrazione di 24 ore ed è mantenuta per la durata del trattamento. La quantità di glucosio rimossa dal rene attraverso questo meccanismo dipende dalla concentrazione ematica di glucosio e dal GFR. Dapagliflozin non compromette la produzione endogena normale di glucosio in risposta all'ipoglicemia. Dapagliflozin agisce indipendentemente dalla secrezione di insulina e dall'azione dell'insulina. In studi clinici con dapagliflozin, è stato osservato un miglioramento nel modello di valutazione dell'omeostasi della funzionalità delle cellule beta (HOMA beta-cell).

L'escrezione urinaria di glucosio (glicosuria) indotta da dapagliflozin è associata alla riduzione calorica e al calo ponderale. L'inibizione del co-trasporto di glucosio e sodio indotta da dapagliflozin è associata anche a moderata diuresi e natriuresi transitoria.

Dapagliflozin non inibisce altri trasportatori del glucosio importanti per il trasporto del glucosio nei tessuti periferici ed è > 1.400 volte più selettivo per SGLT2 rispetto a SGLT1, il principale trasportatore nell'intestino, responsabile dell'assorbimento di glucosio.

### Metformina

Metformina è una biguanide con effetti antiperglicemici, che abbassa sia i livelli basali che quelli postprandiali del glucosio plasmatico. Non stimola la secrezione di insulina e pertanto non causa l'ipoglicemia.

Metformina può agire attraverso tre meccanismi:

- riducendo la produzione di glucosio a livello epatico tramite l'inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi;
- aumentando in modo modesto la sensibilità all'insulina, migliorando la captazione periferica di glucosio e la sua utilizzazione nel muscolo;
- rallentando l'assorbimento intestinale di glucosio.

Metformina stimola la sintesi intracellulare di glicogeno agendo sulla glicogeno sintasi. Metformina aumenta la capacità di trasporto di tipi specifici di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT-1 e GLUT-4).

### Effetti farmacodinamici

#### Dapagliflozin

Sono stati osservati incrementi della quantità di glucosio escreto nelle urine di soggetti sani e con diabete mellito di tipo 2 in seguito alla somministrazione di dapagliflozin. All'incirca 70 g di glucosio al giorno sono stati escreti nelle urine (corrispondenti a 280 kcal/giorno) a una dose di dapagliflozin pari a 10 mg/die in soggetti con diabete mellito di tipo 2 per 12 settimane. Sono emerse evidenze a conferma di un'escrezione prolungata di glucosio nei soggetti con diabete mellito di tipo 2, che hanno ricevuto una dose di 10 mg/die di dapagliflozin fino a 2 anni.

Questa escrezione urinaria di glucosio, indotta da dapagliflozin, determina anche una diuresi osmotica e incrementi del volume urinario in soggetti con diabete mellito di tipo 2. Gli aumenti del volume urinario in soggetti con diabete mellito di tipo 2 trattati con 10 mg di dapagliflozin sono perdurati fino a 12 settimane e corrispondevano approssimativamente a 375 ml/giorno. L'incremento del volume urinario è stato correlato ad un aumento esiguo e transitorio dell'escrezione urinaria di sodio, che non è stato associato ad alterazioni delle concentrazioni sieriche di sodio.

Anche l'escrezione urinaria di acido urico è aumentata temporaneamente (per 3-7 giorni) ed era associata ad una diminuzione prolungata della concentrazione sierica di acido urico. A 24 settimane, le riduzioni delle concentrazioni sieriche di acido urico variavano da -48,3 a -18,3  $\mu\text{moli/l}$  (da -0,87 a -0,33 mg/dl).

I parametri farmacodinamici di 5 mg di dapagliflozin assunti due volte al giorno e di 10 mg di dapagliflozin una sola volta al giorno sono stati confrontati in soggetti sani. L'inibizione del riassorbimento renale di glucosio allo stato stazionario e l'entità dell'escrezione urinaria di glucosio nell'arco di 24 ore sono risultate identiche per entrambi i regimi posologici.

### Metformina

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione svolta sulla glicemia, la metformina esercita effetti favorevoli sul metabolismo lipidico. Questo effetto è stato dimostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio o lungo termine: metformina riduce i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi.

Negli studi clinici, l'uso di metformina è stato associato sia con un peso corporeo stabile o con una modesta perdita di peso.

### Efficacia e sicurezza clinica

La co-somministrazione di dapagliflozin e metformina è stata studiata in soggetti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato con metformina in monoterapia o in associazione con un inibitore della DPP-4 (sitagliptin), sulfanilurea o insulina. Il trattamento con dapagliflozin + metformina a tutte le dosi ha determinato miglioramenti clinicamente rilevanti e statisticamente significativi dei livelli di HbA1c e della glicemia a digiuno, in confronto al placebo + metformina. Questi effetti glicemici clinicamente rilevanti sono persistiti in fasi di estensione a lungo termine fino a 104 settimane. Sono state osservate riduzioni di HbA1c in tutti i sottogruppi, fra cui il sesso, l'età, la razza, la durata della malattia e l'indice di massa corporea (BMI) basale. Inoltre, alla settimana 24, miglioramenti clinicamente rilevanti e statisticamente significativi nelle variazioni medie dal basale del peso corporeo, sono stati rilevati con le terapie di associazione a base di dapagliflozin e metformina, in confronto al controllo. Le diminuzioni del peso corporeo sono persistite nelle fasi di estensione a lungo termine fino a 208 settimane. Inoltre, il trattamento con dapagliflozin assunto due volte al giorno in aggiunta a metformina si è rilevato efficace e sicuro nei soggetti con diabete di tipo 2. Due studi di 12 settimane controllati verso placebo sono inoltre stati condotti in pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato e ipertensione.

### Controllo glicemico

In uno studio di non inferiorità con controllo attivo, della durata di 52 settimane (con periodi di estensione di 52 e 104 settimane), dapagliflozin 10 mg è stato valutato come terapia aggiuntiva a metformina, in confronto ad una sulfanilurea (glipizide) come terapia aggiuntiva a metformina, in soggetti con un controllo glicemico inadeguato ( $\text{HbA1c} > 6,5\%$  e  $\leq 10\%$ ). I risultati hanno mostrato una riduzione media simile dei livelli di HbA1c dal basale alla settimana 52, rispetto a glipizide, dimostrando così la non inferiorità del trattamento (Tabella 2). Alla settimana 104, la variazione rispetto al basale della media di HbA1c, era -0,32% per dapagliflozin e a -0,14% per glipizide, rispettivamente. Alla settimana 208, la variazione rispetto al basale della media di HbA1c era -0,10% per dapagliflozin e 0,20% per glipizide, rispettivamente. Alle settimane 52, 104 e 208, una percentuale significativamente più bassa di soggetti nel gruppo trattato con dapagliflozin (3,5%, 4,3% e 5,0%, rispettivamente) ha manifestato almeno un evento ipoglicemico, in confronto al gruppo trattato con glipizide (40,8%, 47% e 50,0%, rispettivamente). La percentuale dei soggetti rimanenti nello studio alla settimana 104 e alla settimana 208 era 56,2% e 39,7% per il gruppo trattato con dapagliflozin e al 50,0% e 34,6% per il gruppo trattato con glipizide.

Tabella 2. Risultati rilevati alla settimana 52 (LOCF<sup>a</sup>) in uno studio con controllo attivo che ha confrontato dapagliflozin rispetto glipizide come terapia aggiuntiva a metformina

<b>Parametro</b>	<b>Dapagliflozin + metformina</b>	<b>Glipizide + metformina</b>
------------------	---------------------------------------	-----------------------------------

<b>Parametro</b>	<b>Dapagliflozin + metformina</b>	<b>Glipizide + metformina</b>
<b>N<sup>b</sup></b>	400	401
<b>HbA1c (%)</b>		
Basale (media)	7,69	7,74
Variazione rispetto al basale <sup>c</sup>	-0,52	-0,52
Differenza rispetto a glipizide + metformina <sup>c</sup> (IC 95%)	0,00 <sup>d</sup> (-0,11; 0,11)	
<b>Peso corporeo (kg)</b>		
Basale (media)	88,44	87,60
Variazione rispetto al basale <sup>c</sup>	-3,22	1,44
Differenza rispetto a glipizide + metformina <sup>c</sup> (IC 95%)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

<sup>a</sup>LOCF: Ultima osservazione portata avanti.

<sup>b</sup>Soggetti randomizzati e trattati con una valutazione di efficacia al basale e almeno 1 successiva al basale.

<sup>c</sup>Metodo dei minimi quadrati aggiustato dal basale.

<sup>d</sup>Non inferiore a glipizide + metformina.

\*Valore di  $p < 0,0001$ .

Dapagliflozin in aggiunta a metformina in monoterapia, metformina in associazione con sitagliptin, sulfanilurea o insulina (con o senza aggiunta di ipoglicemizzanti orali, inclusa metformina), ha prodotto riduzioni medie statisticamente significative di HbA1c alla settimana 24, rispetto a quanto osservato nei soggetti che hanno ricevuto il placebo ( $p < 0,0001$ ; Tabelle 3, 4 e 5). Dapagliflozin 5 mg due volte al giorno ha prodotto riduzioni statisticamente significative di HbA1c alla settimana 16, rispetto a quanto osservato nei soggetti che hanno ricevuto il placebo ( $p < 0,0001$ ; Tabella 3).

Le riduzioni di HbA1c rilevate alla settimana 24 permanevano negli studi sulla terapia di associazione. Secondo lo studio sulla terapia aggiuntiva a metformina, le riduzioni di HbA1c si sono mantenute fino alla settimana 102 (variazione media aggiustata dal basale, pari rispettivamente a -0,78% e 0,02% per dapagliflozin 10 mg e placebo). Alla settimana 48, per metformina più sitagliptin la variazione media aggiustata dal basale per dapagliflozin 10 mg e per il placebo era rispettivamente -0,44% e 0,15%. Alla settimana 104, per insulina (con o senza l'associazione di ipoglicemizzanti orali, inclusa metformina) le riduzioni di HbA1c erano -0,71% e -0,06%, aggiustate per la variazione media dal basale per dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente. Alle settimane 48 e 104 la dose di insulina è rimasta stabile rispetto al basale in soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg ad una dose media di 76 UI/die. Nel gruppo con placebo è stato osservato un incremento dal basale rispettivamente di 10,5 UI/die e 18,3 UI/die (media della dose media di 84 e 92 UI/die) alle settimane 48 e 104, rispettivamente. La percentuale di soggetti presenti nello studio alla settimana 104 era del 72,4% per il gruppo trattato con dapagliflozin 10 mg e del 54,8% per il gruppo placebo.

In un'analisi separata dei soggetti trattati con insulina + metformina, sono state osservate riduzioni di HbA1c nei soggetti trattati con dapagliflozin in associazione con insulina + metformina simili a quelle riscontrate nella popolazione totale in studio. Alla settimana 24, la variazione di HbA1c rilevata dal basale nei soggetti trattati con dapagliflozin + insulina in associazione con metformina era pari a -0,93%.

Tabella 3. Risultati (LOCF<sup>a</sup>) di studi clinici controllati con placebo fino alla settimana 24 di dapagliflozin in terapia di associazione con metformina o metformina + sitagliptin

<b>Terapia Add-on</b>					
<b>Metformina<sup>1</sup></b>		<b>Metformina<sup>1, b</sup></b>		<b>Metformina<sup>1</sup> + Sitagliptin<sup>2</sup></b>	
<b>Dapagliflozin 10 mg QD</b>	<b>Placebo QD</b>	<b>Dapagliflozin 5 mg BID</b>	<b>Placebo BID</b>	<b>Dapagliflozin 10 mg QD</b>	<b>Placebo QD</b>

N <sup>c</sup>	135	137	99	101	113	113
<b>HbA1c (%)</b>						
Basale (media)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Variazione rispetto al basale <sup>d</sup>	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Differenza rispetto al placebo <sup>d</sup> (IC 95%)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,35* (-0,52; -0,18)		-0,40* (-0,58; -0,23)	
<b>Soggetti (%) che hanno ottenuto: HbA1c &lt; 7%</b>						
Aggiustato dal basale	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
<b>Peso corporeo (kg)</b>						
Basale (medio)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Variazione rispetto al basale <sup>d</sup>	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Differenza rispetto al placebo <sup>d</sup> (IC 95%)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,88*** (-2,52; -1,24)		-1,87* (-2,61; -1,13)	

Abbreviazioni: QD: una volta al giorno; BID: due volte al giorno.

<sup>1</sup>Metformina ≥ 1500 mg/die;

<sup>2</sup>Sitagliptin 100 mg/die.

<sup>a</sup>LOCF: Ultima osservazione portata avanti (prima della terapia di salvataggio per i pazienti sottoposti a tale trattamento).

<sup>b</sup>Studio della durata di 16 settimane, controllato con placebo.

<sup>c</sup>Tutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco, durante il periodo a breve termine.

<sup>d</sup>Metodo dei minimi quadrati aggiustato dal basale.

\*Valore di  $p < 0,0001$  vs placebo + medicinale ipoglicemizzante orale.

\*\*Valore di  $p < 0,05$  vs placebo + medicinale ipoglicemizzante orale.

\*\*\*La variazione del peso corporeo, espressa in percentuale, è stata analizzata come endpoint secondario principale ( $p < 0,0001$ ); la variazione assoluta del peso corporeo (in kg) è stata analizzata con un valore  $p$  nominale ( $p < 0,0001$ ).

Tabella 4. Risultati rilevati alla settimana 24 in uno studio clinico controllato con placebo riguardante l'impiego di dapagliflozin in associazione con metformina e una sulfanilurea

	<b>Terapia di associazione aggiuntiva</b>	
	<b>Dapagliflozin 10 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>N<sup>a</sup></b>	108	108
<b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b>		
Basale (media)	8,08	8,24
Variazione rispetto al basale <sup>c</sup>	-0,86	-0,17
Differenza rispetto al placebo <sup>c</sup>	-0,69*	
(IC 95%)	(-0,89; -0,49)	
<b>Soggetti (%) che hanno ottenuto:</b>		
<b>HbA1c &lt; 7%</b>		
Aggiustato dal basale	31,8*	11,1
<b>Peso corporeo (kg)</b>		
Basale (medio)	88,57	90,07
Variazione rispetto al basale <sup>c</sup>	-2,65	-0,58
Differenza rispetto al placebo <sup>c</sup>	-2,07*	
(IC 95%)	(-2,79; -1,35)	

<sup>1</sup>Metformina (formulazioni a rilascio immediato o prolungato)  $\geq 1500$  mg/die piú massima dose tollerata di sulfanilurea, che deve essere almeno la metà della dose massima, per almeno 8 settimane prima dell'arruolamento.

<sup>a</sup>Soggetti randomizzati e trattati con una valutazione di efficacia al basale e almeno 1 successiva al basale

<sup>b</sup>HbA1c analizzato usando LRM (Analisi longitudinali di misure ripetute)

<sup>c</sup>Metodo dei minimi quadrati aggiustato dal basale.

\*valore di  $p < 0,0001$  vs placebo + medicinale ipoglicemizzante orale

Tabella 5. Risultati rilevati alla settimana 24 (LOCF<sup>a</sup>) in uno studio clinico controllato con placebo riguardante l'impiego di dapagliflozin in associazione con insulina (in monoterapia o con farmaci ipoglicemizzanti orali, inclusa metformina)

<b>Parametro</b>	<b>Dapagliflozin 10 mg + insulina ± farmaci ipoglicemizzanti orali<sup>2</sup></b>	<b>Placebo + insulina ± farmaci ipoglicemizzanti orali<sup>2</sup></b>
<b>N<sup>b</sup></b>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
Basale (media)	8,58	8,46
Variazione rispetto al basale <sup>c</sup>	-0,90	-0,30
Differenza rispetto al placebo <sup>c</sup>	-0,60*	
(IC 95%)	(-0,74; -0,45)	
<b>Peso corporeo (kg)</b>		
Basale (media)	94,63	94,21
Variazione rispetto al basale <sup>c</sup>	-1,67	0,02
Differenza rispetto al placebo <sup>c</sup>	-1,68*	
(IC 95%)	(-2,19; -1,18)	

<b>Parametro</b>	<b>Dapagliflozin 10 mg + insulina ± farmaci ipoglicemizzanti orali<sup>2</sup></b>	<b>Placebo + insulina ± farmaci ipoglicemizzanti orali<sup>2</sup></b>
<b>Dose giornaliera media di insulina (UI)<sup>1</sup></b>		
Basale (media)	77,96	73,96
Variazione rispetto al basale <sup>c</sup>	-1,16	5,08
Differenza rispetto al placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Soggetti con riduzione della dose giornaliera media di insulina almeno del 10% (%)		
	19,7**	11,0

<sup>a</sup>LOCF: Ultima osservazione portata avanti (prima o alla data del primo incremento della dose di insulina mediante titolazione, se necessario).

<sup>b</sup>Tutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco, durante il periodo a breve termine in doppio cieco.

<sup>c</sup>Media dei minimi quadrati aggiustata dal basale e la presenza di un medicinale ipoglicemizzante orale.

\*Valore di  $p < 0,0001$  vs placebo + insulina ± medicinale ipoglicemizzante orale.

\*\*Valore di  $p < 0,05$  vs placebo + insulina ± medicinale ipoglicemizzante orale.

<sup>1</sup>L'aumento dei regimi di dosaggio mediante titolazione dell'insulina (fra cui insulina a breve durata d'azione, intermedia e basale) era consentito soltanto se i soggetti erano conformi ai criteri predefiniti per la glicemia a digiuno (FPG).

<sup>2</sup>Il 50% dei soggetti era sottoposto alla monoterapia con insulina alla visita basale; il 50% assumeva 1 o 2 farmaci ipoglicemizzanti orali in aggiunta all'insulina: di quest'ultimo gruppo, l'80% dei soggetti era in terapia con metformina in monoterapia, il 12% con l'associazione metformina + sulfanilurea e la percentuale restante dei soggetti assumeva altri farmaci ipoglicemizzanti orali.

### *Glicemia a digiuno*

Il trattamento con dapagliflozin come terapia aggiuntiva a metformina in monoterapia (dapagliflozin 10 mg QD o dapagliflozin 5 mg BID) o a metformina più sitagliptin, sulfanilurea o insulina, ha prodotto riduzioni statisticamente significative della glicemia a digiuno (da -1,90 a -1,20 mmol/l [da -34,2 a -21,7 mg/dl]), rispetto al placebo (da -0,58 a 0,18 mmol/l [da -10,4 a 3,3 mg/dl]) alla Settimana 16 (5 mg BID) o alla Settimana 24. Questo effetto è stato osservato alla Settimana 1 di trattamento ed è persistito negli studi di estensione alla Settimana 104.

### *Glicemia postprandiale*

Il trattamento con dapagliflozin 10 mg come terapia di associazione aggiuntiva a sitagliptin più metformina ha prodotto alla settimana 24 riduzioni della glicemia postprandiale misurata a distanza di 2 ore, che sono persistite fino alla settimana 48.

### *Peso corporeo*

Dapagliflozin come terapia di associazione aggiuntiva a metformina in monoterapia o metformina più sitagliptin, sulfanilurea o insulina (con o senza l'aggiunta di farmaci ipoglicemizzanti orali, inclusa metformina), ha prodotto una diminuzione statisticamente significativa del peso corporeo alla settimana 24 ( $p < 0,0001$ ; Tabelle 3,4 e 5). Questi effetti erano persistenti negli studi clinici a lungo termine. A 48 settimane la differenza per dapagliflozin in associazione a metformina più sitagliptin rispetto al placebo era -2,07 kg. A 102 settimane la differenza per dapagliflozin in associazione a metformina rispetto al placebo o in associazione a insulina rispetto al placebo era rispettivamente di -2,14 e -2,88 kg.

Come terapia aggiuntiva a metformina in uno studio di non inferiorità con controllo attivo, dapagliflozin ha prodotto una variazione statisticamente significativa del peso corporeo rispetto a glicipizide di -4,65 kg a

52 settimane ( $p < 0,0001$ ; Tabella 2) che persisteva alle settimane 104 e 208 (-5,06 kg e -4,38 kg, rispettivamente).

Uno studio clinico a 24 settimane in 182 soggetti diabetici utilizzando l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) per valutare la composizione della massa corporea, ha mostrato una riduzione con dapagliflozin 10 mg più metformina in confronto al placebo più metformina, in relazione rispettivamente al peso corporeo e alla massa grassa corporea, secondo quanto misurato mediante DXA, piuttosto che alla massa magra o alla perdita di liquidi. Il trattamento con dapagliflozin 10 mg più metformina ha mostrato una riduzione numerica nel tessuto adiposo viscerale rispetto al placebo più metformina in un sottostudio mediante risonanza magnetica per immagini.

#### Pressione sanguigna

In un'analisi combinata predefinita di 13 studi controllati con placebo, il trattamento con dapagliflozin 10 mg ha prodotto una variazione dal basale della pressione arteriosa sistolica di -3,7 mmHg e della pressione arteriosa diastolica di -1,8 mmHg vs -0,5 mmHg (pressione arteriosa sistolica) e -0,5 mmHg (pressione arteriosa diastolica) per il gruppo con placebo alla settimana 24. Riduzioni simili sono state osservate fino alla Settimana 104.

In due studi di 12 settimane controllati verso placebo, un totale di 1.062 pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato e ipertensione (nonostante il preesistente trattamento stabile con ACE-I o ARB in uno studio e ACE-I o ARB più un altro trattamento antipertensivo nell'altro studio) sono stati trattati con dapagliflozin 10 mg o placebo. Alla Settimana 12 in entrambi gli studi, dapagliflozin 10 mg più un trattamento antidiabetico usuale ha prodotto un miglioramento di HbA1c e ha ridotto la pressione sanguigna sistolica corretta per il placebo in media di 3,1 e 4,3 mmHg, rispettivamente.

#### Sicurezza cardiovascolare

È stata condotta una metanalisi degli eventi cardiovascolari registrati nell'ambito del programma clinico. Nel programma clinico, al basale il 34,4% dei soggetti aveva un'anamnesi positiva per malattia cardiovascolare (esclusa l'ipertensione), e il 67,9% soffriva di ipertensione. Gli episodi cardiovascolari sono stati valutati da un comitato indipendente di valutazione. L'endpoint primario era il tempo trascorso fino alla comparsa del primo evento di uno dei seguenti esiti: morte cardiovascolare, ictus, infarto miocardico (IM) o ricovero ospedaliero per angina instabile. Sono stati registrati episodi primari ad un tasso di 1,62% per paziente-anno nei soggetti trattati con dapagliflozin e a 2,06% per paziente-anno nei soggetti sottoposti al trattamento con un farmaco di confronto. L'*hazard ratio* tra dapagliflozin e il farmaco di confronto era di 0,79 (IC al 95%: 0,58 ; 1,07), indicando che in questa analisi il trattamento con dapagliflozin non è stato associato ad un aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Morte cardiovascolare, IM e ictus sono stati osservati con un *hazard ratio* di 0,77 (IC 95%: 0,54; 1,10).

#### Pazienti con HbA1c al basale $\geq 9\%$

In un'analisi predefinita di soggetti con HbA1c al basale  $\geq 9,0\%$ , il trattamento con dapagliflozin 10 mg ha portato a riduzioni statisticamente significative di HbA1c alla settimana 24 in associazione aggiuntiva a metformina (variazione media aggiustata dal basale: -1,32% e -0,53% per dapagliflozin e placebo, rispettivamente).

#### Metformina

Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha dimostrato il beneficio a lungo termine di un controllo intensivo della glicemia nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati effettuata in pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo il fallimento della dieta da sola ha mostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicanza correlata con il diabete nel gruppo di trattamento con metformina (29,8 eventi/1.000 pazienti-anno), *versus* la dieta da sola

(43,3 eventi/1.000 pazienti-anno),  $p=0,0023$ , e *versus* i gruppi combinati sulfanilurea e insulina in monoterapia (40,1 eventi/1.000 pazienti-anno),  $p=0,0034$ ;

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi tipo di morte correlata con il diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 pazienti-anno, dieta da sola 12,7 eventi/1.000 pazienti-anno,  $p=0,017$ ;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità totale: metformina 13,5 eventi/1.000 pazienti-anno, *versus* la dieta da sola 20,6 eventi/1.000 pazienti-anno ( $p=0,011$ ), e *versus* i gruppi combinati sulfanilurea e insulina in ionoterapia 18,9 eventi/1.000 pazienti-anno ( $p=0,021$ );
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto del miocardio: metformina 11 eventi/1.000 pazienti-anno, dieta da sola 18 eventi/1.000 pazienti-anno, ( $p=0,01$ ).

### Popolazione pediatrica

L' Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xigduo in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Xigduo compresse di associazione sono considerate bioequivalenti alla co-somministrazione di dosi corrispondenti di dapagliflozin e metformina cloridrato assunte insieme come compresse singole.

I parametri farmacocinetici di 5 mg di dapagliflozin due volte al giorno e di 10 mg di dapagliflozin una sola volta al giorno sono stati confrontati in soggetti sani. La somministrazione di 5 mg di dapagliflozin due volte al giorno, ha prodotto esposizioni complessive ( $AUC_{ss}$ ) nell'arco di 24 ore simili a quelle ottenute con 10 mg di dapagliflozin somministrato una sola volta al giorno. Come previsto, la somministrazione di 5 mg di dapagliflozin due volte al giorno, in confronto a 10 mg di dapagliflozin una sola volta al giorno, ha prodotto un picco più basso di concentrazione plasmatica di dapagliflozin ( $C_{max}$ ) e una concentrazione plasmatica a valle più alta di dapagliflozin ( $C_{min}$ ).

### Interazione con il cibo

La somministrazione di questo medicinale in volontari sani dopo un pasto ad alto contenuto di grassi, in confronto a quanto rilevato a digiuno, ha prodotto lo stesso grado di esposizione per dapagliflozin e metformina. Il pasto ha determinato un ritardo di 1-2 ore nel raggiungimento del picco di concentrazione e una diminuzione della concentrazione plasmatica massima del 29% per dapagliflozin e del 17% per metformina. Queste alterazioni non sono considerate clinicamente significative.

### Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico non è stato studiato nei pazienti pediatrici.

Le seguenti dichiarazioni rispecchiano le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di questo medicinale.

### Dapagliflozin

#### Assorbimento

Dapagliflozin è assorbito in modo rapido ed efficace dopo somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche massime ( $C_{max}$ ) di dapagliflozin vengono raggiunte generalmente entro 2 ore dalla somministrazione in condizioni di digiuno. La media geometrica dei valori di  $C_{max}$  e  $AUC_t$  di dapagliflozin allo stato stazionario, rilevati in seguito alla somministrazione in singola dose giornaliera di dapagliflozin 10 mg, sono rispettivamente di 158 ng/ml e di 628 ng ora/ml. La biodisponibilità orale assoluta di dapagliflozin in seguito alla somministrazione di una dose di 10 mg è del 78%.

### Distribuzione



Dapagliflozin è legato alle proteine per circa il 91%. Il legame con le proteine non è stato alterato in presenza di vari stati di malattia (es. danno renale o compromissione epatica). Il volume medio di distribuzione di dapagliflozin allo stato stazionario è risultato pari a 118 l.

#### Biotrasformazione

Dapagliflozin viene ampiamente metabolizzato, principalmente a dapagliflozin 3-O-glucuronide, che è un metabolita inattivo. Dapagliflozin 3-O-glucuronide o gli altri metaboliti non contribuiscono a produrre gli effetti ipoglicemizzanti. La formazione di dapagliflozin 3-O-glucuronide è mediata da UGT1A9, un enzima presente nel fegato e nel rene, e il processo metabolico mediato da CYP rappresentava una via secondaria di clearance nell'uomo.

#### Eliminazione

L'emivita plasmatica terminale media ( $t_{1/2}$ ) di dapagliflozin è stata di 12,9 ore in seguito alla somministrazione di una dose orale singola di dapagliflozin 10 mg in soggetti sani. La clearance sistemica media totale di dapagliflozin, somministrato per via endovenosa, era pari a 207 ml/min. Dapagliflozin e i relativi metaboliti sono eliminati principalmente attraverso l'escrezione urinaria, con meno del 2% come dapagliflozin in forma immodificata. Dopo la somministrazione di una dose di [ $^{14}$ C]-dapagliflozin 50 mg, è stato recuperato il 96%, il 75% nelle urine e il 21% nelle feci. Nelle feci, il 15% circa della dose è stata escreta sotto forma di farmaco progenitore.

#### Linearità

L'esposizione a dapagliflozin è aumentata in modo proporzionale rispetto all'incremento della dose di dapagliflozin nell'intervallo di 0,1-500 mg e il suo profilo farmacocinetico non è mutato nel tempo in seguito a somministrazioni giornaliere ripetute fino a un massimo di 24 settimane.

#### Popolazioni speciali

##### Danno renale

Allo stato stazionario (20 mg di dapagliflozin somministrati una volta al giorno per 7 giorni), i soggetti con diabete mellito di tipo 2 e danno renale lieve, moderato o grave (secondo quanto stabilito in base alla clearance plasmatica dello ioexolo), evidenziavano esposizioni sistemiche medie a dapagliflozin rispettivamente del 32%, del 60% e più dell'87%, rispetto a quelle dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e una funzione renale normale. L'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore allo stato stazionario è risultata altamente dipendente dalla funzione renale, e nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 e una funzione renale normale o danno renale lieve, moderato o grave sono stati escreti rispettivamente 85, 52, 18 e 11 g di glucosio/giorno. Non è noto l'impatto dell'emodialisi sull'esposizione a dapagliflozin.

##### Compromissione epatica

Nei soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (classi Child-Pugh A e B), i valori medi di  $C_{max}$  e AUC di dapagliflozin erano rispettivamente fino al 12% e 36% maggiori, in confronto a quelli rilevati nei soggetti sani di controllo appaiati. Queste differenze non sono state considerate clinicamente significative. Nei pazienti con compromissione epatica grave (classe Child-Pugh C), i valori medi di  $C_{max}$  e AUC di dapagliflozin erano rispettivamente del 40% e del 67% superiori rispetto ai controlli sani appaiati.

##### Pazienti anziani ( $\geq 65$ anni)

Non è stato osservato alcun incremento clinicamente rilevante nell'esposizione in base unicamente all'età nei soggetti fino a 70 anni. Tuttavia, si può prevedere un aumento dell'esposizione dovuto a una diminuzione della funzione renale correlata all'età. Non sono disponibili dati sufficienti per poter trarre conclusioni in merito all'esposizione nei pazienti di età  $> 70$  anni.

##### Sesso

L'AUC<sub>ss</sub> media di dapagliflozin nelle donne è stata stimata superiore del 22% circa rispetto a quella rilevata negli uomini.

### Razza

Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nelle esposizioni sistemiche tra i soggetti di Razza Bianca, Nera o Asiatica.

### Peso corporeo

È stato riscontrato che l'esposizione a dapagliflozin diminuisce con l'aumentare del peso corporeo. Di conseguenza, i pazienti con un peso corporeo ridotto possono avere talvolta un'esposizione aumentata, mentre i soggetti con un peso corporeo elevato possono talvolta avere un'esposizione ridotta. Tuttavia, le differenze relative all'esposizione non sono state considerate clinicamente significative.

### Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico non è stato studiato nei pazienti pediatrici.

### Metformina

#### Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina, il  $t_{max}$  viene raggiunto in 2,5 ore. In soggetti sani, la biodisponibilità assoluta di metformina da 500 mg o 850 mg compresse è di circa 50-60%. Dopo una dose orale, la frazione non assorbita recuperata nelle feci è stata del 20-30%.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile e incompleto. Si assume che la farmacocinetica dell'assorbimento di metformina è non lineare. Alle dosi usuali di metformina e agli usuali schemi posologici, le concentrazioni plasmatiche allo steady-state sono raggiunte entro 24-48 ore e sono generalmente inferiori a 1 µg/ml. In studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina ( $C_{max}$ ) non hanno superato i 5 µg/ml, anche alle massime dosi.

#### Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche è trascurabile. Metformina si ripartisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore rispetto al piccoplasmatico e si raggiunge approssimativamente nello stesso momento. I globuli rossi molto probabilmente rappresentano un compartimento secondario di distribuzione. Il  $V_d$  medio oscilla tra 63-276 l.

#### Biotrasformazione

Metformina è escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

#### Eliminazione

La clearance renale di metformina è > 400 ml/min; ciò indica che metformina è eliminata attraverso filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. In seguito ad una dose orale, l'emivita apparente terminale di eliminazione è di circa 6,5 ore.

#### Popolazioni speciali

##### Danno renale

Nei pazienti con una funzione renale ridotta (basata sulla valutazione della clearance della creatinina), l'emivita plasmatica ed ematica di metformina è prolungata e la clearance renale diminuisce in proporzione alla riduzione della clearance della creatinina, con conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Somministrazione concomitante di dapagliflozin e metformina

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute.

Le seguenti dichiarazioni rispecchiano i dati preclinici di sicurezza dei singoli principi attivi di Xigduo.

### Dapagliflozin

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e fertilità. Dapagliflozin non induce tumori nei topi o nei ratti a qualsiasi delle dosi valutate in studi di carcinogenicità a due anni.

### Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

La somministrazione diretta di dapagliflozin in ratti giovani appena svezzati e l'esposizione indiretta nel corso dell'ultima fase della gravidanza (periodi di tempo corrispondenti al secondo e al terzo trimestre di gravidanza rispetto allo sviluppo renale nell'uomo) e durante l'allattamento, sono associate ciascuna ad un aumento dell'incidenza e/o della gravità delle dilatazioni tubulari e pelviche renali nella progenie.

Nell'ambito di uno studio di tossicità condotto su animali giovani, quando dapagliflozin è stato somministrato direttamente a ratti giovani a partire dal 21° giorno fino al 90° giorno successivo alla nascita, sono state rilevate dilatazioni tubulari e pelviche renali a tutti i livelli di dose; le esposizioni dei cuccioli alla dose più bassa testata erano  $\geq 15$  volte la dose massima raccomandata nell'uomo. Questi risultati sono stati associati ad incrementi dose-correlati del peso del rene e all'ingrossamento macroscopico del rene rilevato a tutti i dosaggi. Le dilatazioni della pelvi renale e tubulari, osservate negli animali giovani, non sono completamente scomparse entro il periodo approssimativo di recupero pari a 1 mese.

In uno studio isolato sullo sviluppo prenatale e postnatale, alcune madri di ratti sono state trattate a partire dal 6° giorno di gestazione fino al 21° giorno dopo la nascita, mentre la progenie è stata esposta indirettamente *in utero* e durante l'intero periodo di allattamento (è stato condotto uno studio satellite per valutare le esposizioni a dapagliflozin nel latte e nella progenie). È stato osservato un aumento dell'incidenza o della gravità della dilatazione della pelvi renale nella progenie adulta delle madri trattate, benché soltanto alla dose massima testata (le esposizioni di dapagliflozin associate a madri e progenie erano rispettivamente 1.415 volte e 137 volte i valori osservati nell'uomo alla dose massima raccomandata). L'ulteriore tossicità inerente allo sviluppo era limitata alle riduzioni dose-correlate del peso corporeo della progenie ed è stata osservata soltanto a dosaggi  $\geq 15$  mg/kg/die (associati ad esposizioni della progenie che sono  $\geq 29$  volte i valori osservati nell'uomo alla dose massima raccomandata). La tossicità nelle madri è risultata evidente soltanto alla dose massima testata, ed era limitata a riduzioni transitorie del peso corporeo e del consumo di cibo alla somministrazione della dose. Il livello senza effetti avversi osservabili (NOAEL) per la tossicità sullo sviluppo, alla dose minima testata, è associato a un'esposizione sistemica materna multipla che è circa 19 volte il valore umano alla dose massima raccomandata nell'uomo.

In ulteriori studi sullo sviluppo fetto-embriionale condotti su ratti e conigli, dapagliflozin è stato somministrato ad intervalli coincidenti con le fasi più importanti dell'organogenesi in ogni specie. Non è stata osservata nei conigli alcuna forma di tossicità nelle madri o nello sviluppo a qualsiasi dose testata; il dosaggio massimo testato è associato ad un'esposizione sistemica multipla di circa 1.191 volte la dose massima raccomandata nell'uomo. Nei ratti, dapagliflozin non è risultato embriotale né teratogeno ad esposizioni fino a 1.441 volte la dose massima raccomandata nell'uomo.

### Metformina

Dati preclinici non rivelano alcun pericolo particolare per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

### Nucleo della compressa:

Idrossi-propilcellulosa (E463)  
Cellulosa microcristallina (E460(i))  
Magnesio stearato (E470b)  
Sodio amido glicolato tipo A

### Rivestimento della compressa:

Polivinil alcol (E1203)  
Macrogol 3350 (E1520(iii))  
Talco (E553b)  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro giallo (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo farmaco non richiede condizioni particolari di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PCTFE/Alu.

### Confezioni:

14, 28, 56 e 60 compresse rivestite con film, in blister non perforati.  
60x1 compresse rivestite con film in blister monodose perforati.  
Confezioni multiple contenenti 196 (2 confezioni da 98) compresse rivestite con film in blister non perforati.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1000 mg 14 compresse  
EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1000 mg 28 compresse  
EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 compresse  
EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 compresse  
EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 compressa (monodose)  
EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) compresse (confezioni multiple)

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

16 Gennaio 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Germania

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **ASTUCCIO – CON BLUE BOX**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xigduo 5 mg/850 mg compresse rivestite con film  
dapagliflozin/metformina cloridrato

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 5 mg di dapagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film  
28 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film  
60 compresse rivestite con film  
60x1 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

xigduo 5 mg/850 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ASTUCCIO ESTERNO – PARTE DELLA CONFEZIONE MULTIPLA - CON BLUE BOX**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xigduo 5 mg/850 mg compresse rivestite con film  
dapagliflozin/metformina cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 5 mg di dapagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione multipla: 196 (2 confezioni da 98) compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/900/006

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

xigduo 5 mg/850 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO**

**ASTUCCIO INTERNO- PARTE DELLA CONFEZIONE MULTIPLA – SENZA BLUE BOX**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xigduo 5 mg/850 mg compresse rivestite con film  
dapagliflozin/metformina cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 5 mg di dapagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

98 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla non vendibile separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/900/006

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

xigduo 5 mg/850 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****ASTUCCIO – CON BLUE BOX****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xigduo 5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film  
dapagliflozin/metformina cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 5 mg di dapagliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film  
28 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film  
60 compresse rivestite con film  
60x1 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**



**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

xigduo 5 mg/1.000 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ASTUCCIO ESTERNO – PARTE DELLA CONFEZIONE MULTIPLA - CON BLUE BOX**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xigduo 5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film  
dapagliflozin/metformina cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 5 mg di dapagliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione multipla: 196 (2 confezioni da 98) compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/900/012

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

xigduo 5 mg/1.000 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ASTUCCIO INTERNO – PARTE DELLA CONFEZIONE MULTIPLA – SENZA BLUE BOX**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xigduo 5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film  
dapagliflozin/metformina cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 5 mg di dapagliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

98 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla, non vendibile separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/900/012

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

xigduo 5 mg/1.000 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER (PERFORATI)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xigduo 5 mg/850 mg compresse  
dapagliflozin/metformina HCl

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER (NON PERFORATI)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xigduo 5 mg/850 mg compresse  
dapagliflozin/metformina HCl

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Blister da 10 compresse: { simbolo Sole/Luna }

Blister da 14 compresse: Lun. Mar. Mer. Gio. Ven. Sab. Dom.

{ Simbolo Sole/Luna }

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER (PERFORATI)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xigduo 5 mg/1.000 mg compresse  
dapagliflozin/metformina HCl

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER (NON PERFORATI)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xigduo 5 mg/1.000 mg compresse  
dapagliflozin/metformina HCl

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Blister da 10 compresse: { simbolo Sole/Luna }

Blister da 14 compresse: Lun. Mar. Mer. Gio. Ven. Sab. Dom.

{ Simbolo Sole/Luna }

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### **Xigduo 5 mg/850 mg compresse rivestite con film** **Xigduo 5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film** dapagliflozin/metformina cloridrato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Che cos'è Xigduo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Xigduo
3. Come prendere Xigduo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xigduo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Xigduo e a cosa serve**

Questo medicinale contiene due diversi principi attivi chiamati dapagliflozin e metformina. Entrambi appartengono ad una classe di medicinali denominati antidiabetici orali.

Xigduo è usato per un tipo di diabete chiamato "diabete tipo 2" in pazienti adulti (18 anni di età ed oltre). Se ha il diabete tipo 2, il pancreas non produce sufficiente insulina o l'organismo non è in grado di usare correttamente l'insulina che produce. Questo porta ad elevati livelli di zucchero (glucosio) nel sangue. Dapagliflozin agisce rimuovendo lo zucchero in eccesso dall'organismo attraverso le urine e diminuisce la quantità di zucchero nel sangue. Metformina agisce fondamentalmente inibendo la produzione di glucosio nel fegato.

- Questi sono medicinali per il trattamento del diabete da prendere per bocca.
- Questo medicinale deve essere assunto in associazione alla dieta e all'esercizio fisico.
- Questo medicinale è usato se il diabete non può essere controllato con altri medicinali usati per il trattamento del diabete, insieme a dieta e esercizio fisico.
- Il medico può dirle di prendere questo medicinale da solo o insieme ad altri medicinali per trattare il diabete, che possono essere un altro medicinale preso per bocca e/o l'insulina somministrata attraverso un'iniezione.

- Se sta già assumendo sia dapagliflozin che metformina in compresse singole, il medico può chiederle di passare a questo medicinale. Per evitare il sovradosaggio, non continui ad assumere le compresse di dapagliflozin e metformina, se sta prendendo questo medicinale.

E' importante continuare a seguire i consigli del medico, del farmacista o dell'infermiere sulla dieta e l'esercizio fisico.

## 2. Cosa deve sapere prima di prendere Xigduo

### Non prenda Xigduo

- se è allergico a dapagliflozin, metformina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha avuto un coma diabetico.
- se ha una condizione chiamata 'chetoacidosi diabetica', un problema che può verificarsi con il diabete. I segni includono una perdita rapida di peso corporeo, sensazione di malessere o indisposizione, mal di stomaco, respirazione profonda e rapida, sonnolenza, respiro dall'odore dolce, sapore dolce o metallico in bocca o un differente odore delle urine o del sudore.
- se ha problemi ai reni.
- se ha una grave infezione.
- se il suo organismo ha perso molta acqua (disidratazione), ad esempio a causa di diarrea di lunga durata o grave, o se ha vomitato diverse volte di fila.
- se ha avuto recentemente un attacco di cuore o insufficienza cardiaca o ha gravi problemi di circolazione del sangue o difficoltà a respirare.
- se ha problemi al fegato.
- se beve alcol in eccesso (sia tutti i giorni sia solo saltuariamente) (vedere il paragrafo "Xigduo e alcool").

Non assuma questo farmaco, se una delle condizioni sopra elencate la riguardano.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale, e durante il trattamento:

- se ha il "diabete di tipo 1" – il tipo di diabete che di solito comincia quando si è giovani e l'organismo non produce insulina.
- se manifesta rapida perdita di peso, nausea o vomito, dolore allo stomaco, sete eccessiva, respiro veloce e profondo, confusione, sonnolenza o stanchezza insolita, odore dolce del respiro, sapore dolce o metallico in bocca o un differente odore delle urine o del sudore contatti immediatamente il medico o l'ospedale più vicino. Questi sintomi possono essere un segno di chetoacidosi diabetica, un problema causato dal diabete a causa dell'aumento dei livelli di "corpi chetonici" nelle urine o nel sangue, visibile mediante analisi di laboratorio. Il rischio di sviluppare chetoacidosi diabetica può essere aumentato dal digiuno prolungato, dall'eccessiva assunzione di alcol, dalla disidratazione, dall'improvvisa riduzione della dose di insulina o da un aumentato bisogno di insulina a causa di interventi chirurgici maggiori o malattie gravi.
- se manifesta "acidosi lattica": metformina, una delle sostanze attive di questo medicinale, può causare un effetto indesiderato raro ma grave chiamato acidosi lattica (accumulo di acido lattico nel sangue), che può portare alla morte. I sintomi includono sensazione di malessere o indisposizione, vomito, mal di stomaco, crampi muscolari, grave affaticamento, o difficoltà respiratorie. Se ciò si verifica, potrebbe essere necessario un trattamento ospedaliero immediato, siccome l'acidosi lattica può portare al coma. Interrompa immediatamente il trattamento con questo medicinale e contatti il medico o il più vicino ospedale immediatamente (vedere paragrafo 4). Porti con se la confezione del medicinale.
- se ha problemi ai reni. Il medico controllerà la sua funzione renale.

- se ha livelli molto alti di glucosio nel sangue che potrebbero disidratarla (perdita di fluidi corporei). Possibili segni di disidratazione sono elencati all’inizio del paragrafo 4. Informi il medico prima di iniziare a prendere questo medicinale se ha uno qualsiasi di questi segni.
- se sta prendendo medicinali per abbassare la pressione sanguigna (antipertensivi) e ha avuto in passato la pressione sanguigna bassa (ipotensione). Maggiori informazioni sono fornite di seguito nel paragrafo “Altri medicinali e Xigduo”.
- se ha avuto in passato una grave malattia al cuore o se ha avuto un ictus.
- se ha o sviluppa nausea (sensazione di malessere), vomito o febbre o se non è in grado di mangiare o bere. Queste condizioni possono causare disidratazione. Il medico può chiederle di interrompere questo medicinale fino alla guarigione al fine di prevenire la disidratazione.
- se contrae spesso infezioni delle vie urinarie. Questo medicinale può causare infezioni del tratto urinario e il medico potrebbe voler effettuare un monitoraggio più frequente. Il medico può prendere in considerazione l’eventualità di modificare temporaneamente il trattamento se sviluppa un’infezione grave.
- se ha 75 anni di età od oltre, non deve cominciare a prendere questo medicinale. Questo perché può essere più incline ad alcuni effetti collaterali.
- se sta prendendo un altro medicinale per il diabete contenente “pioglitazone” non deve iniziare a prendere questo medicinale.
- se ha un aumento dei globuli rossi del sangue, confermato dalle analisi di laboratorio;
- se sta per sottoporsi ad un intervento in anestesia. Deve interrompere il trattamento con Xigduo ad assumerlo almeno 48 ore prima di un intervento programmato in anestesia generale e non deve riprendere prima di 48 ore dopo l’intervento; segua le istruzioni del medico prima di sospendere e ricominciare il farmaco;
- se deve fare un’iniezione con un farmaco chiamato mezzo di contrasto contenente iodio, per esempio prima di una radiografia o una TAC. Dovrà parlare con il medico e interrompere l’assunzione di questo medicinale per un certo periodo di tempo e per 2 o più giorni successivi, secondo il grado di funzionamento dei reni. Si assicuri di contattare il medico per un consiglio per quanto riguarda quando può iniziare di nuovo il trattamento.

Se una condizione di cui sopra la riguarda (o non è sicuro) informi il medico, il farmacista o l’infermiere prima di prendere questo medicinale.

### **Funzionalità renale**

I reni devono essere controllati prima di iniziare il trattamento con questo medicinale e almeno una volta all’anno mentre sta prendendo questo medicinale.

### **Glucosio nelle urine**

A causa del meccanismo d’azione di questo medicinale, le analisi delle urine mostreranno la presenza di zucchero durante il trattamento con questo medicinale.

### **Bambini e adolescenti**

Questo medicinale non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti sotto i 18 anni di età, in quanto non è stato studiato in questi pazienti.

### **Altri medicinali e Xigduo**

Informi il medico, il farmacista o l’infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Specialmente informi il medico:

- se sta prendendo un medicinale per eliminare acqua dall’organismo (diuretici). Il medico può chiederle di interrompere il trattamento con questo medicinale. Possibili segni di eccessiva perdita di liquidi corporei sono elencati all’inizio del paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”;

- se prende altri medicinali che abbassano il livello di zucchero nel sangue come l'insulina o un medicinale a base di "sulfanilurea". Il medico potrebbe ritenere opportuno diminuire la dose di questi altri medicinali per prevenire un abbassamento del livello dello zucchero nel sangue (ipoglicemia);
- se sta assumendo cimetidina, un farmaco usato per trattare i problemi di stomaco;
- se sta assumendo broncodilatatori (beta-2 agonisti) che sono usati per trattare l'asma;
- se sta assumendo corticosteroidi, che sono usati per trattare malattie infiammatorie come asma e artrite.

### **Xigduo e alcool**

Eviti di bere alcool, compresi i medicinali contenenti alcool, mentre assume questo medicinale, in quanto l'alcool può aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere il paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Deve smettere di prendere questo medicinale se si verifica una gravidanza, in quanto Xigduo non è raccomandato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (ultimi sei mesi). Chiedi al medico come controllare al meglio lo zucchero nel sangue durante la gravidanza.

Informi il medico se vuole allattare o sta allattando prima di prendere questo medicinale. Non usi questo medicinale se sta allattando al seno. Non è noto se questo medicinale passa nel latte materno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Questo farmaco non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari. Prendere questo medicinale con altri medicinali che abbassano il livello di zucchero nel sangue, come l'insulina o un medicinale a base di "sulfanilurea" può causare un abbassamento eccessivo dello zucchero nel sangue (ipoglicemia), che può provocare sintomi come debolezza, capogiri, aumento della sudorazione, tachicardia, alterazioni della vista o difficoltà di concentrazione, e può compromettere la capacità di guidare e usare macchinari. Non guidi o non usi attrezzi o macchinari se inizia a sentire questi sintomi.

## **3. Come prendere Xigduo**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

### **Quanto prenderne**

- La dose di questo medicinale che può assumere dipende dalle sue condizioni e dai dosaggi di metformina e/o compresse singole di dapagliflozin e metformina che lei assume già. Il medico le dirà esattamente il dosaggio di questo medicinale che deve assumere.
- La dose raccomandata è una compressa due volte al giorno.

### **Prendendo Xigduo**

- Deglutisca la compressa intera con mezzo bicchiere di acqua.
- Prenda la compressa con il cibo. Ciò serve a ridurre il rischio di effetti indesiderati a livello dello stomaco.
- Prenda la compressa due volte al giorno: una al mattino (colazione) e una alla sera (cena).

Il medico può prescrivere questo medicinale insieme ad altri medicinali per abbassare il livello di zucchero nel sangue. Questi possono essere medicinali da prendere per bocca o insulina somministrata

tramite iniezione. Si ricordi di prendere questi altri medicinali così come le ha detto il medico. Questo l'aiuterà ad avere i migliori risultati per la salute.

### **Dieta ed esercizio fisico**

Per controllare il diabete, è comunque necessaria una dieta e l'esercizio fisico, anche quando sta prendendo questo medicinale. È quindi importante seguire il consiglio del medico, del farmacista o dell'infermiere riguardo la dieta e l'esercizio fisico. In particolare, se sta seguendo una dieta per il diabete, per controllare il peso, la continui mentre sta prendendo questo medicinale.

### **Se prende più Xigduo di quanto deve**

Se prende più compresse di Xigduo di quanto deve, può sviluppare l'acidosi lattica. I sintomi dell'acidosi lattica includono sensazione di malessere o indisposizione, vomito, mal di stomaco, crampi muscolari grave affaticamento, o difficoltà respiratorie. Se ciò si verifica, potrebbe essere necessario un trattamento ospedaliero immediato, siccome l'acidosi lattica può portare al coma. Interrompa immediatamente il trattamento con questo medicinale e contatti il medico o il più vicino ospedale immediatamente. (vedere paragrafo 4). Porti con sé il medicinale.

### **Se dimentica di prendere Xigduo**

Non prenda una dose doppia di questo medicinale per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se interrompe il trattamento con Xigduo**

Non interrompa il trattamento con questo medicinale senza prima parlarne con il medico. Senza Xigduo, lo zucchero nel sangue potrebbe aumentare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Smetta di prendere Xigduo e contatti immediatamente il medico se nota uno dei seguenti effetti indesiderati gravi o potenzialmente gravi:**

- **Acidosi lattica.** Metformina, una delle sostanze attive presenti in questo medicinale, può causare un effetto indesiderato molto raro (può riguardare fino a 1 persona su 10.000) ma grave, chiamato "acidosi lattica". Si tratta di un accumulo di acido lattico nel sangue che può causare la morte. L'acidosi lattica rappresenta un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. Essa colpisce in particolare i pazienti i cui reni non funzionano correttamente.

I segni dell'"acidosi lattica" sono:

- sensazione di malessere o indisposizione
- vomito, mal di stomaco
- crampi muscolari
- grave affaticamento
- difficoltà respiratorie.

Se ciò si verifica, potrebbe essere necessario un trattamento ospedaliero immediato, siccome l'acidosi lattica può portare al coma. Interrompa immediatamente il trattamento con questo medicinale e contatti il medico o il più vicino ospedale immediatamente. Tenga la confezione del medicinale con lei.

### **Smetta di prendere Xigduo e contatti immediatamente il medico se nota uno dei seguenti effetti indesiderati gravi o potenzialmente gravi:**

- **Disidratazione: perdita eccessiva di liquidi corporei**, non comunemente osservata (può riguardare fino a 1 persona su 100).

Questi sono i sintomi di disidratazione:

- bocca molto secca ed appiccicosa, forte sensazione di sete
- sentirsi molto stanchi o assonnati
- urina scarsa o assente
- accelerazione del battito cardiaco.

- **Infezioni del tratto urinario**, comunemente osservate (può riguardare fino a 1 persona su 10).

Questi sono sintomi di infezione urinaria grave:

- febbre e/o brividi
- sensazione di bruciore quando si urina
- dolore alla schiena o al fianco.

Sebbene sia poco frequente, se vede sangue nell'urina, contatti il medico immediatamente.

**Contatti immediatamente il medico o l'ospedale più vicino se ha uno dei seguenti effetti indesiderati:**

- chetoacidosi diabetica, che si verifica raramente (può riguardare fino a 1 persona su 1.000)

Questi sono i sintomi della chetoacidosi diabetica (vedere anche paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni"):

- livelli aumentati di "corpi chetonici" nelle urine o nel sangue
- rapida perdita di peso
- nausea o vomito
- dolore allo stomaco
- sete eccessiva
- respiro veloce e profondo
- confusione
- insolita sonnolenza o stanchezza
- odore dolce del respiro, sapore dolce o metallico in bocca o un differente odore delle urine o del sudore.

Questo si può verificare indipendentemente dai livelli di zucchero nel sangue. Il medico può decidere di interrompere il trattamento con Xigduo temporaneamente o definitivamente.

**Contatti il medico appena possibile se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:**

- **Livelli bassi di zucchero nel sangue (ipoglicemia)**, molto comunemente osservata (può riguardare più di 1 persona su 10) - quando prende questo medicinale con una sulfanilurea o altri medicinali che abbassano il livello di zucchero nel sangue, come l' insulina.

Questi sono i sintomi di un basso livello di zucchero nel sangue:

- tremore, sudorazione, forte sensazione di ansia, accelerazione del battito cardiaco
- sensazione di fame, mal di testa, alterazione della vista
- cambiamento dell'umore o sensazione di confusione.

Il medico le dirà come trattare i livelli bassi di zucchero nel sangue e cosa fare se compare qualcuno dei sintomi qui sopra elencati.

**Altri effetti indesiderati includono:**

**Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10)**

- nausea, vomito
- diarrea o mal di stomaco
- perdita dell'appetito

**Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)**

- infezioni genitali (mughetto) al pene o alla vagina (i segni possono includere irritazione, prurito, secrezione anomala o odore insolito)



- dolore alla schiena
- urinare più del solito o bisogno di urinare più spesso
- alterazione della quantità di colesterolo o di grassi nel sangue (rilevata negli esami di laboratorio)
- alterazione della quantità di globuli rossi del sangue (rilevata negli esami di laboratorio)
- cambiamenti del gusto
- capogiri

**Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)**

- sete
- costipazione
- difficoltà a urinare
- svegliarsi durante la notte per urinare
- bocca secca
- perdita di peso
- alterazione negli esami di laboratorio (creatinina o urea)
- riduzione della funzione dei reni

**Molto raro (può riguardare fino a 1 persona su 10.000)**

- diminuzione dei livelli di vitamina B12 nel sangue
- anomalie nei test di funzionalità epatica, infiammazione del fegato (epatite)
- arrossamento della pelle (eritema), prurito o un rossore pruriginoso (orticaria)

**Segnalazione di effetti indesiderati.**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare Xigduo**

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza, che è riportata sul blister e sulla scatola dopo "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

**Cosa contiene Xigduo**

- I principi attivi sono dapagliflozin e metformina cloridrato (metformina HCl). Ogni compressa rivestita con film (compressa) di Xigduo 5 mg/850 mg contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato, equivalenti a 5 mg di dapagliflozin, e 850 mg di metformina cloridrato.
- Ogni compressa rivestita con film (compressa) di Xigduo 5 mg/1.000 mg contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato, equivalenti a 5 mg di dapagliflozin, e 1.000 mg di metformina cloridrato.

- Gli altri componenti sono:
  - nucleo della compressa: idrossi-propilcellulosa (E463), cellulosa microcristallina (E460(i)), magnesio stearato (E470b), sodio amido glicolato
  - film di rivestimento: polivinil alcool (E1203), macrogol 3350 (E1520(iii)), talco (E553b), titanio diossido (E171), ossido di ferro (E172)

#### **Descrizione dell'aspetto di Xigduo e contenuto della confezione**

- Xigduo 5 mg/850 mg sono compresse rivestite con film di colore marrone e di forma ovale (9,5 x 20 mm). Hanno "5/850" inciso su un lato e "1067" sull'altro lato.
- Xigduo 5 mg/1.000 mg sono compresse rivestite con film di colore giallo e di forma ovale (10,5 x 21,5 mm). Hanno "5/1000" inciso su un lato e "1069" sull'altro lato.

Xigduo 5 mg/850 mg compresse rivestite con film e Xigduo 5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film sono disponibili in commercio in blister di PVC/PCTFE/Alu. Le confezioni contengono 14, 28, 56 e 60 compresse rivestite con film in blister non perforati, 60x1 compresse rivestite con film in blister perforati a dose unitaria e un multipack contenente 196 (2 confezioni da 98) compresse rivestite con film in blister non perforati.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

#### **Produttore**

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Germania

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

#### **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****Sverige**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

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

**Questo foglio informativo è stato aggiornato il**

### **Altre fonti di informazione**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.