

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xigduo 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg dapagliflozino (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu) ir 850 mg metformino hidrochlorido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Rudos, abipus išgaubtos, 9,5 x 20 mm dydžio, ovalios plėvele dengtos tabletės. Vienoje tabletės pusėje yra įraiža „5/850“, kitoje – „1067“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Xigduo skiriama 18 metų ir vyresnių suaugusiųjų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, glikemijos kontrolei pagerinti – dietos ir fizinio krūvio poveikiui papildyti:

- jeigu vien didžiausia toleruojama metformino dozė reikiamos glikemijos kontrolės neužtikrina;
- kartu su kitais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną – jeigu metforminas ir šie vaistiniai preparatai reikiamos glikemijos kontrolės neužtikrina (turimi įvairių derinių duomenys pateikiami 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose);
- pacientams, kurie jau kartu vartoja atskiras dapagliflozino ir metformino tabletes.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Pacientams, kuriems metforminas vienas arba kartu su kitais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną, neužtikrina reikiamos glikemijos kontrolės

Rekomenduojama dozė yra po vieną tabletę 2 kartus per parą. Kiekvienoje tabletėje yra fiksuota dapagliflozino ir metformino dozė (žr. 2 skyrių). Pacientams, kuriems metforminas vienas arba kartu su kitais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną, neužtikrina reikiamos glikemijos kontrolės, reikia vartoti Xigduo paros dozę, atitinkančią 10 mg dapagliflozino ir tokią, kaip jau vartojama, arba jai artimiausią gydymui tinkamą metformino paros dozę. Xigduo vartojant kartu su insulinu arba jo sekreciją didinančiu vaistiniu preparatu (pvz., sulfonilkarbamidu), galima svarstyti tikslingumą sumažinti insulino arba sulfonilkarbamido dozę, kad būtų mažesnė hipoglikemijos rizika (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Pacientams, kuriems atskiros dapagliflozino ir metformino tabletės keičiamos šiuo vaistiniu preparatu

Pacientams, kuriems atskiros dapagliflozino (paros dozė – 10 mg) ir metformino tabletės keičiamos į Xigduo, reikia vartoti tokią pačią dapagliflozino paros dozę ir tokią pačią arba jai artimiausią gydymui tinkamą metformino dozę.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi lengvai, dozės koreguoti nerekomenduojama. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi vidutiniškai arba sunkiai (kreatinino klirensas < 60 ml/min. arba apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis < 60 ml/min./1,73 m², žr. 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius), šio vaistinio preparato vartoti negalima.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, šio vaistinio preparato vartoti negalima (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Senyvi (65 metų ir vyresni) pacientai

Dalis metformino eliminuojama per inkstus, o senyviems pacientams sutrikusios inkstų funkcijos tikimybė yra didesnė, todėl jiems šio vaistinio preparato skiriama atsargiai. Būtina stebėti inkstų funkciją norint išvengti su metforminu susijusios laktatinės acidozės, ypač senyviems pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Be to, reikia atsižvelgti į dapagliflozino sukiamą skysčio tūrio sumažėjimo riziką (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Dėl nedidelės dapagliflozino vartojimo 75 metų ir vyresniems pacientams patirties jų pradėti gydyti šiuo vaistiniu preparatu nerekomenduojama.

Vaikų populiacija

Xigduo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Xigduo reikia vartoti 2 kartus per parą valgio metu, kad su metforminu susijusių virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų rizika būtų mažesnė.

4.3 Kontraindikacijos

Xigduo vartoti negalima, jeigu yra:

- padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- diabetinė ketoacidozė, diabetinė prekoma;
- vidutiniškai arba sunkiai sutrikusi inkstų funkcija (kreatinino klirensas < 60 ml/min. arba apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis < 60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius);
- ūminė būklė, dėl kurios gali pakisti inkstų funkcija, pvz.:
 - dehidracija,
 - sunki infekcija,
 - šokas;
- ūminė arba lėtinė liga, kuri gali sukelti audinių hipoksiją:
 - širdies ar kvėpavimo nepakankamumas,
 - neseniai ištikęs miokardo infarktas,
 - šokas;
- sutrikusi kepenų funkcija (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius);
- ūminis apsinuodijimas alkoholiu arba alkoholizmas (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

Xigduo negalima vartoti 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams ar diabetinei ketoacidozei gydyti.

Laktatinė acidozė

Laktatinė acidozė yra labai reta, bet sunki (didelis mirtingumas, jeigu greitai nepradedama gydyti) metabolinė komplikacija, kuri gali pasireikšti dėl šio vaistinio preparato komponento (metformino) susikaupimo. Gautų pranešimų duomenimis, dauguma atvejų vartojant metforminą laktatinė acidozė pasireiškė cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems buvo reikšmingas inkstų nepakankamumas. Laktatinės acidozės riziką galima ir būtina sumažinti taip pat įvertinant kitus jos rizikos veiksnius, tokius,

kaip prastai kontroliuojamas cukrinis diabetas, ketozė, užsitęsęs badavimas, didelio alkoholio kiekio vartojimas, kepenų nepakankamumas ir bet kokios su hipoksija susiję būklės.

Diagnozė

Laktatinę acidozę reikia įtarti pasireiškus nespecifinių požymių, tokių, kaip raumenų mėšlungis su virškinimo sutrikimais, pilvo skausmas ir sunki astenija.

Laktatinei acidozei būdingas acidozinis dusulys, pilvo skausmas ir hipotermija bei vėliau pasireišianti koma. Diagnostiniai laboratoriniai duomenys yra sumažėjęs kraujo pH, didesnė kaip 5 mmol/l laktato koncentracija plazmoje, padidėjusi anijonų spraga (angl. *anion gap*) bei padidėjęs laktato ir piruvato koncentracijų santykis. Įtarus metabolinę acidozę, reikia nedelsiant nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą ir hospitalizuoti pacientą (žr. 4.9 skyrių).

Vartojimas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Šio vaistinio preparato komponento (dapagliflozino) veiksmingumas priklauso nuo inkstų funkcijos – jis būna mažesnis esant vidutiniškai sutrikusiai inkstų funkcijai ir turėtų išnykti jai sutrikus sunkiai (žr. 4.2 skyrių). Be to, metforminas išskiriamas per inkstus, o esant vidutiniškai ar sunkiai sutrikusiai inkstų funkcijai padidėja laktatinės acidozės rizika (žr. 4.4 skyrių). Dėl to pacientams, kurių inkstų funkcija vidutiniškai ar sunkiai sutrikusi (kreatinino klirensas < 60 ml/min. arba apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis < 60 ml/min./1,73 m²), šio vaistinio preparato vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Inkstų funkciją rekomenduojama tirti tokiu laiku:

- prieš skiriant šio vaistinio preparato ir paskui bent kartą per metus (žr. 4.2, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius);
- prieš kartu skiriant vaistinių preparatų, kurie gali susilpninti inkstų funkciją, ir periodiškai vėliau;
- jeigu inkstų funkcijos sutrikimas artėja prie vidutinio – bent 2-4 kartus per metus. Jei kreatinino klirensas tampa < 60 ml/min. arba apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis < 60 ml/min/1,73 m², šio vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti.

Senyviems pacientams sutrikusi inkstų funkcija pasitaiko dažnai ir nesukelia simptomų. Kai ji gali sutrikti, pvz., pradedant vartoti antihipertenzinių vaistinių preparatų, diuretikų arba nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU), reikia specialių atsargumo priemonių.

Vartojimas esant skysčio tūrio sumažėjimo, hipotenzijos ir (arba) elektrolitų pusiausvyros sutrikimų rizikai

Dėl savo veikimo mechanizmo dapagliflozinas sukelia diurezės padidėjimą, susijusį su nedideliu kraujospūdžio sumažėjimu (žr. 5.1 skyrių), kuris gali būti ryškesnis, kai gliukozės koncentracija kraujyje yra didelė.

Vartojant kilpinių diuretikų (žr. 4.5 skyrių) arba sumažėjus skysčio tūriui (pvz., dėl ūminės virškinimo trakto ligos), šis vaistinis preparatas nerekomenduojamas.

Jeigu dapagliflozino sukeltas kraujospūdžio sumažėjimas gali būti pavojingas (pvz., diagnozuota kardiovaskulinė liga, antihipertenzinių vaistinių preparatų vartojančiam pacientui yra buvusi hipotenzija, pacientas yra senyvas), reikia imtis atsargumo priemonių.

Jeigu šio vaistinio preparato vartojantis pacientas susergera gretutine liga, dėl kurios gali sumažėti kraujo tūris, tai rekomenduojama kruopščiai ištirti jį (pvz., atlikti medicininę apžiūrą, matuoti kraujospūdį, daryti laboratorinius tyrimus, įskaitant hematokrito) ir elektrolitų koncentracijas. Sumažėjus skysčio tūriui rekomenduojama laikinai (kol jis bus sureguliuotas) nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą (žr. 4.8 skyrių).

Diabetinė ketoacidozė

SGLT2 inhibitorių, įskaitant dapaglifloziną, klinikinių tyrimų metu ir juos pateikus į rinką, užfiksuota retų diabetinės ketoacidozės (DKA) ir net mirties nuo jos atvejų. Kartais ši būklė pasireiškė netipiškai, o gliukozės koncentracija kraujyje buvo padidėjusi tik vidutiniškai (nesiekė 14 mmol/l, t.y. 250 mg/dl). Ar DKA rizika būna didesnė vartojant didesnes dapagliflozino dozes, nežinoma.

Į galimą DKA reikia atsižvelgti pasireiškus nespecifinių simptomų, pvz., pykinimui, vėmimui, anoreksijai, pilvo skausmui, dideliam troškuliui, pasunkėjus kvėpavimui, sutrikus orientacijai, atsiradus neįprastam nuovargiui ar mieguistumui. Tuomet reikia nedelsiant ištirti, ar nėra ketoacidozės (kokia bebūtų gliukozės koncentracija kraujyje).

Įtarus arba nustačius DKA, reikia nedelsiant nutraukti dapagliflozino vartojimą.

Šio vaistinio preparato vartojimą reikia laikinai nutraukti hospitalizavus pacientą didelės apimties operacijai arba jam susirgus sunkia ūmine liga. Šiais abiem atvejais dapaglifloziną galima vėl vartoti tik tada, kai paciento sveikatos būklė stabilizuosis.

Prieš skiriant dapagliflozino, reikia įvertinti anamnezės faktorius, galinčius skatinti ketoacidozę.

DKA rizika gali būti didesnė, kai mažas beta ląstelių funkcijos rezervas (pvz., kai yra 2 tipo diabetas ir mažai C peptido, latentiniu autoimuniniu diabetu sergantiems suaugusiesiems bei sergant ar sirgus pankreatitu), sergant ligomis, dėl kurių ribojamas maisto kiekis arba pasireiškia sunki dehidratacija, sumažinus insulino dozę arba padidėjus jo poreikiui dėl ūminės ligos, operacijos arba piktnaudžiavimo alkoholiu. Tokiems pacientams vartojant SGLT2 inhibitorių, būtinos atsargumo priemonės.

Jeigu buvo pasireiškusi DKA vartojant SGLT2 inhibitorių, vėl jų skirti nerekomenduojama, nebent nustatoma ir pašalinama kita jos priežastis.

Dapagliflozino saugumas ir veiksmingumas 1 diabetu sergantiems pacientams neištirti, todėl jiems šio vaistinio preparato vartoti negalima. Nedaug klinikinių tyrimų duomenų rodo, kad 1 tipo diabetu sergantiems pacientams, vartojantiems SGLT2 inhibitorių, dažnai pasireiškia DKA.

Šlapimo takų infekcijos

Bendra iki 24 savaičių duomenų analizė parodė dažnesnes šlapimo takų infekcijas vartojant dapaglifloziną negu vartojant placebo (žr. 4.8 skyrių). Pielonefritas diagnozuotas nedažnai, panašiu dažnumu kaip kontrolinėje grupėje. Gliukozės išskyrimas su šlapimu gali būti susijęs su padidėjusia šlapimo takų infekcijos rizika, todėl gydant pielonefritą ar urosepsį svarstyti tikslingumas laikinai nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą.

Senyvi (65 metų ir vyresni) pacientai

Senyvų pacientų inkstų funkcijos sutrikimo tikimybė yra didesnė, jie dažniau vartoja antihipertenzinių vaistinių preparatų (pvz., angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių, angiotenzino-II 1 tipo receptorių blokatorių), kurie gali sukelti inkstų funkcijos sutrikimų. Senyviems pacientams taikomos tokios pačios rekomendacijos dėl inkstų funkcijos kaip ir visiems kitiems (žr. 4.2, 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Su inkstų funkcijos sutrikimu ar nepakankamumu susijusių nepageidaujamų reakcijų dapaglifloziną vartoję 65 metų ir vyresni asmenys patyrė dažniau, negu vartoję placebo. Dažniausia su inkstų funkcija susijusi nepageidaujama reakcija buvo padidėjusi kreatinino koncentracija serume, dauguma atvejų – trumpam (žr. 4.8 skyrių).

Senyviems pacientams gali kilti didesnis skysčio tūrio sumažėjimo pavojus, jie dažniau vartoja diuretikų. Dapaglifloziną vartojusiems 65 metų ir vyresniems asmenims su skysčio tūrio sumažėjimu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė dažniau (žr. 4.8 skyrių).

Vartojimo 75 metų ir vyresniems pacientams patirties yra nedaug. Jų pradėti gydyti šiuo vaistiniu preparatu nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Širdies nepakankamumas

Vartojimo I-II klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu sergantiems pacientams patirties yra nedaug. Dapagliflozino klinikinių tyrimų su III-IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu sergančiais pacientais patirties nėra.

Vartojimas kartu su pioglitazonu

Priežastinis ryšys tarp dapagliflozino vartojimo ir pūslės vėžio yra mažai tikėtinas (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius), tačiau atsargumo dėlei kartu su pioglitazonu dapagliflozino vartoti nerekomenduojama. Turimi epidemiologiniai pioglitazono duomenys rodo nežymų pūslės vėžio rizikos padidėjimą diabetu sergantiems pacientams, gydomiems pioglitazonu.

Padidėjęs hematokritas

Užfiksuota hematokrito padidėjimo vartojant dapaglifloziną atvejų (žr. 4.8 skyrių), todėl būtina imtis atsargumo priemonių, jeigu jis jau padidėjęs.

Netirti deriniai

Dapagliflozino vartojimas kartu su panašaus į gliukagoną pirmojo peptido (GLP-1, *angl. glucagon-like peptide 1*) analogais netirtas.

Laboratoriniai šlapimo tyrimai

Dėl šio vaistinio preparato veikimo mechanizmo gliukozės mėginys jį vartojančių pacientų šlapime būna teigiamas.

Jodo kontrastinių medžiagų vartojimas

Jodo kontrastinės medžiagos, vartojamos į kraujagysles radiologinių tyrimų metu, gali sukelti inkstų nepakankamumą. Dėl jo gali kauptis metforminas ir padidėti laktatinės acidozės rizika. Taigi prieš minėtą tyrimą arba jo metu šio vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti ir neatnaujinti tol, kol nepraėjo 48 val. ir kol nebus pakartotinai iširta inkstų funkcija bei nustatyta, kad ji normali (žr. 4.5 skyrių).

Operacijos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra metformino, todėl jo vartojimą reikia nutraukti likus 48 val. iki planinės operacijos, kuriai numatoma bendroji, spinalinė arba epiduralinė anestezija. Šio vaistinio preparato galima vėl pradėti vartoti praėjus ne mažiau kaip 48 val. po operacijos arba po to, kai pacientas pradėjo valgyti per burną, ir tik jeigu inkstų funkcija sunormalėjo.

Pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, anksčiau sureguliuotos klinikinės būklės pokyčiai

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra metformino, todėl jeigu 2 tipo cukriniu diabetu sergančiam pacientui, kurio būklė buvo gerai juo kontroliuojama, atsiranda laboratorinių sutrikimų arba klinikinių negalavimų (ypač jeigu jie neaiškūs), reikia skubiai patikrinti, ar nepasireiškė ketoacidozė arba laktatinė acidozė. Būtina iširti elektrolitų ir ketonų koncentracijas serume, gliukozės koncentraciją kraujyje, o prireikus taip pat kraujo pH bei laktato, piruvato ir metformino koncentracijas. Nustačius kurios nors formos acidozė, reikia nedelsiant nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą ir imtis kitų tinkamų koregavimo priemonių.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Daugkartines dapagliflozino ir metformino dozes vartojant kartu, sveikų žmonių organizme dapagliflozino ar metformino farmakokinetika reikšmingai nekito.

Xigduo sąveikos tyrimų neatlikta. Žemiau pateikiama informacija apie jo sudėtines veikliąsias medžiagas.

Dapagliflozinas

Farmakodinaminė sąveika

Diuretikai

Šio vaistinio preparato ir tiazidinių bei kilpinių diuretikų diurezinis poveikis gali sumuotis, todėl gali padidėti dehidratacijos ir hipotenzijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Insulinas ir jo sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai

Insulinas ir jo sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai, pvz., sulfonilkarbamidai, sukelia hipoglikemiją. Dėl to, norint sumažinti jos riziką, gali tekti sumažinti kartu su dapagliflozinu vartojamo insulino ar jo sekreciją skatinančio vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Farmakokinetinė sąveika

Pagrindinis dapagliflozino metabolizmo būdas – konjugacija su glukuronidu, kurią katalizuoja UDF glukuronoziltransferazė 1A9 (UGT1A9).

In vitro atliktų tyrimų metu dapagliflozinas neslopino citochromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ar CYP2D6, CYP3A4 bei neindukavo CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4. Dėl to šis vaistinis preparatas neturėtų įtakoti kartu vartojamų šių fermentų metabolizuojamų vaistinių preparatų metabolinio klirenso.

Kitų vaistinių preparatų poveikis dapagliflozinui

Atliktų sąveikos sveikų žmonių organizme tyrimų, kurių dauguma buvo vienos dozės dizaino, duomenimis, pioglitazonas, sitagliptinas, glimepiridas, voglibozė, hidrochlorotiazidas, bumetanidas, valsartanas ir simvastatinas įtakos dapagliflozino farmakokinetikai neturi.

Kartu vartojant rifampiciną, kuris aktyvina įvairius nešiklius ir vaistų metabolizmo fermentus, nustatyta 22 % sumažėjusi dapagliflozino sisteminė ekspozicija (AUC), tačiau nebuvo klinikai reikšmingo poveikio gliukozės kiekiui, išskiriamam su šlapimu per 24 val. Dozės koreguoti nerekomenduojama. Klinikai reikšmingo kitų induktorių (pvz., karbamazepino, fenitoino, fenobarbitalio) poveikio nesitikima.

Kartu vartojant mefenamo rūgštį, kuri slopina UGT1A9, nustatyta 55 % padidėjusi dapagliflozino sisteminė ekspozicija, tačiau nebuvo klinikai reikšmingo poveikio gliukozės kiekiui, išskiriamam su šlapimu per 24 val. Dozės koreguoti nerekomenduojama.

Dapagliflozino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Sąveikos sveikų žmonių organizme tyrimų, kurių dauguma buvo vienos dozės dizaino, metu dapagliflozinas neįtakojė pioglitazono, sitagliptino, glimepirido, hidrochlorotiazido, bumetanido, valsartano, digoksino (P-gp substrato) ir varfarino (S-varfarino, CYP2C9 substrato) farmakokinetikos bei nekeitė koaguliaciją slopinančio varfarino poveikio (vertinant pagal tarptautinį normalizuotą santykį). Kartu pavartojus vieną 20 mg dapagliflozino dozę, CYP3A4 substrato simvastatino AUC padidėjo 19 %, o simvastatino rūgšties AUC – 31 %. Šis simvastatino ir simvastatino rūgšties ekspozicijos padidėjimas reikšmingu klinikai nelaikomas.

Kitos sąveikos

Rūkymo, dietos, augalinių preparatų ir alkoholinių gėrimų poveikis dapagliflozino farmakokinetikai netirtas.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Metforminas

Nerekomenduojami deriniai

Ūminis apsinuodijimas alkoholiu didina laktatinės acidozės riziką (ypač badavus, blogai maitinantis arba esant sutrikusiai kepenų funkcijai) dėl šio vaistinio preparato veikliosios medžiagos metformino poveikio (žr. 4.4 skyrių). Reikia vengti vartoti alkoholio ir vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra alkoholio.

Katijoninės medžiagos, eliminuojamos inkstų kanalėlių sekrecijos būdu (pvz., cimetidinas), gali sąveikauti su metforminu, konkuruodamos dėl tų pačių nešiklių sistemų inkstų kanalėliuose. Su 7 sveikais savanoriais atlikto tyrimo metu cimetidinas, vartotas po 400 mg 2 kartus per parą, padidino metformino sisteminę ekspoziciją (AUC) 50 % ir C_{max} – 81 %. Dėl to kartu vartojant katijoninių vaistinių preparatų, eliminuojamų inkstų kanalėlių sekrecijos būdu, turi būti apgalvotas tikslus glikemijos reguliavimas, dozės koregavimas rekomenduojamose ribose ir cukrinio diabeto gydymo pokyčiai.

Jodo kontrastinių medžiagų vartojimas į kraujagysles radiologinių tyrimų metu gali sukelti inkstų nepakankamumą, sąlygojantį metformino susikaupimą ir laktatinės acidozės riziką. Dėl to reikia nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą prieš atliekant arba atliekant šį tyrimą, neskirti jo 48 val. po tyrimo bei kol nebus pakartotinai iširta inkstų funkcija ir nustatyta, kad ji normali (žr. 4.4 skyrių).

Atsargiai vartotini deriniai

Gliukokortikoidams (vartojamiems sisteminiais ir lokaliais būdais), beta-2 agonistams ir diuretikams yra būdingas gliukozės kiekį kraujyje didinantis poveikis. Reikia apie tai informuoti pacientą ir dažniau tirti gliukozės koncentraciją kraujyje, ypač pradėdant vartoti šių vaistinių preparatų. Esant reikalui, būtina koreguoti gliukozės kiekį kraujyje mažinančio vaistinio preparato dozę vartojant ir baigus vartoti kurį nors iš minėtų vaistinių preparatų.

Diuretikai, ypač kilpiniai, gali susilpninti inkstų funkciją ir dėl to padidinti laktatinės acidozės riziką.

Insulinas ir jo sekreciją didinantys vaistiniai preparatai

Insulinas ir jo sekreciją didinantys vaistiniai preparatai, pvz., sulfonilkarbamidai, sukelia hipoglikemiją. Dėl to, kartu vartojant metformino, gali tekti sumažinti insulino ar jo sekreciją didinančio vaistinio preparato dozę, kad būtų mažesnė hipoglikemijos rizika (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Xigduo ar dapagliflozino vartojimo nėščioms moterims duomenų nėra. Su žiurkėmis atlikti tyrimai parodė toksinį dapagliflozino poveikį inkstų vystymuisi laikotarpiu, atitinkančiu antrą ir trečią žmogaus nėštumo trimestrus (žr. 5.3 skyrių). Dėl to antrą ir trečią nėštumo trimestrus šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama. Nedidelis kiekis duomenų apie metformino vartojusias nėščias moteris nerodo apsigimimų rizikos padidėjimo. Metformino tyrimai kenksmingo poveikio gyvūnų vaikingumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar vystymuisi po atsivedimo neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Jei pacientė planuoja tapti nėščia arba yra nėščia, yra rekomenduojama, kad diabetas būtų negydomas šiuo vaistiniu preparatu, bet insulinu būtų palaikoma kiek įmanoma artimesnė normaliai gliukozės koncentracija kraujyje, kad būtų mažesnė vaisiaus apsigimimų, susijusių su nenormalia gliukozės koncentracija kraujyje, rizika.

Žindymas

Ar šio vaistinio preparato arba dapagliflozino ir (ar) jo metabolitų išskiriama į moters pieną, nežinoma. Turimi gyvūnų farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų duomenys rodo dapagliflozino ir (ar) jo metabolitų išskyrimą su pienu bei farmakologinio pobūdžio poveikius žindomiems jaunikliams (žr. 5.3 skyrių). Nedaug metformino išskiriama į moters pieną. Rizikos naujagimiams ar kūdikiams galimybės atmesti negalima.

Žindymo laikotarpiu šio vaistinio preparato turi būti nevartojama.

Vaisingumas

Šio vaistinio preparato ir dapagliflozino poveikis žmonių vaisingumui netirtas. Jokia tirta dapagliflozino dozė žiurkių patinų ir patelių vaisingumo neveikė. Metformino tyrimai toksinio poveikio gyvūnų reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dapagliflozinas ir metforminas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Pacientus, kurie šio vaistinio preparato vartoja kartu su kitais, mažinančiais gliukozės koncentraciją ir sukeliančiais hipoglikemiją, reikia įspėti apie hipoglikemijos pavojų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Įrodytas Xigduo biologinis ekvivalentiškumas kartu vartojamiems dapagliflozinui ir metforminui (žr. 5.2 skyrių). Xigduo tablečių klinikinių tyrimų neatlikta.

Dapagliflozino ir metformino derinys

Saugumo duomenų santrauka

5 placebo kontroliuojamų dapagliflozino vartojimo papildomam kombinuotam gydymui kartu metforminu tyrimų analizė parodė saugumą, panašų į nustatytą iš anksto numatytos 12 placebo kontroliuojamų

dapagliflozino tyrimų bendros analizės metu (žr. žemiau „Dapagliflozinas“, „Saugumo duomenų santrauka“). Kitokių nepageidaujamų reakcijų dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientams (palyginus su vartojusiais šiuos komponentus atskirai) nenustatyta. Į atskirai atliktą bendrą dapagliflozino vartojimo papildomam kombinuotam gydymui kartu su metforminu analizę įtraukti 623 pacientai papildomam kombinuotam gydymui kartu metforminu vartojo 10 mg dapagliflozino, o 523 buvo gydyti placebo ir dar metforminu.

Dapagliflozinas

Saugumo duomenų santrauka

Atlikta iš anksto numatyta 13 placebo kontroliuojamų tyrimų, kurių metu 2 360 žmonių vartojo 10 mg dapagliflozino ir 2 295 – placebo, duomenų bendra analizė.

Dažniausiai pranešta nepageidaujama reakcija buvo hipoglikemija, kuri priklausė nuo pagrindinio gydymo konkretaus tyrimo metu. Lengvų hipoglikemijos epizodų dažnis įvairių grupių, įskaitant placebo, pacientams buvo panašus, išskyrus papildomo kombinuoto gydymo su sulfonilkarbamiu ir insulinu tyrimus. Vartojant derinius su sulfonilkarbamiu ir insulinu, hipoglikemija pasireiškė dažniau (žr. skyrių „Hipoglikemija“ žemiau).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėse

Žemiau išvardytos nepageidaujamos reakcijos nustatytos placebo kontroliuojamų dapagliflozino ir metformino derinio klinikinių tyrimų metu, dapagliflozino klinikinių tyrimų metu, metformino klinikinių tyrimų metu ir vaistinius preparatus pateikus į rinką. Nė vienos jų ryšio su doze nenustatyta.

Nepageidaujamos reakcijos žemiau sugrupuotos pagal dažnį ir organų sistemų grupes. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnai $\geq 1/10$, dažnai $\geq 1/100$ ir $< 1/10$, nedažnai $\geq 1/1\,000$ ir $< 1/100$, retai $\geq 1/10\,000$ ir $< 1/1\,000$, labai retai $< 1/10\,000$, dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos dapagliflozino ir greito atpalaidavimo metformino klinikinio tyrimo metu bei vaistinį preparatą pateikus į rinką^a

Organų sistemų grupė	Labai dažnai	Dažnai	Nedažnai	Reti	Labai retai
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>		Vulvovaginitas, balanitas ir susijusios genitalijų infekcijos ^{*,b,c} Šlapimo takų infekcija ^{*,b,d}	Grybelių infekcija ^{**}		
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Hipoglikemija (kartu vartojant sulfonilkarbamidą ar insuliną) ^b		Sumažėjęs kraujo tūris ^{b,e} Troškulys ^{**}	Diabetinė ketoacidozė ^k	Laktatinė acidozė Vitamino B ₁₂ stygius ^{h,§}
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>		Pakitęs skonis [§] Galvos svaigimas			
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Virškinimo sutrikimų simptomai ^{i,§}		Vidurių užkietėjimas ^{**} Sausa burna ^{**}		
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai</i>					Kepenų funkcijos sutrikimai ^{§§} Hepatitas ^{§§}
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>					Dilgėlinė ^{§§} Eritema ^{§§} Niežulys ^{§§}
<i>Skeleto,</i>		Nugaros			

Organų sistemų grupė	Labai dažnai	Dažnai	Nedažnai	Reti	Labai retai
raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		skausmas *			
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Dizurija Poliurija ^{*,d}	Nokturija ^{**} Sutrikusi inkstų funkcija ^{**b}		
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			Vulvovaginalinis niežulys ^{**} Genitalijų niežulys ^{**}		
Tyrimai		Padidėjęs hematokritas ^g Sumažėjęs kreatinino inkstų klirensas ^d Dislipidemija ^j	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje ^{**b} Padidėjusi šlapalo koncentracija kraujyje ^{**} Sumažėjęs kūno svoris ^{**}		

^a Lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos iki 24 savaičių trukmės (trumpalaikių) tyrimų metu nepriklausomai nuo neatidėliotinos pagalbos glikemijai koreguoti taikymo, išskyrus pažymėtas § (šios nepageidaujamos reakcijos ir jų dažnio kategorijos nurodomos pagal Europos Sąjungoje patvirtintas metformino PCS).

^b Papildoma informacija pateikiama atitinkamoje skyriaus dalyje žemiau.

^c Vulvovaginitas, balanitas ir susijusios genitalijų infekcijos apima, pvz., šiuos iš anksto numatytus pasirinktinius terminus: vulvovaginalinė grybelių infekcija, makšties infekcija, balanitas, grybelinė genitalijų infekcija, vulvovaginalinė kandidozė, vulvovaginitas, kandidozinis balanitas, genitalijų kandidozė, genitalijų infekcija, vyrų genitalijų infekcijos, varpos infekcija, vulvitas, bakterinis vaginitas, vulvos pūlinys.

^d Šlapimo takų infekcija apima šiuos pirmiausiai pasirenkamus terminus, išvardytus pagal užprotokoluotą dažnį: šlapimo takų infekcija, cistitas, *Escherichia* sukelta šlapimo takų infekcija, lytinių ir šlapimo takų infekcija, pielonefritas, trigonitas, uretritas, inkstų infekcija ir prostatitas.

^e Kraujo tūrio sumažėjimas apima, pvz., šiuos iš anksto numatytus pasirinktinius terminus: dehidratacija, hipovolemija, hipotenzija.

^f Poliurija apima šiuos pirmiausiai pasirenkamus terminus: polakiurija, poliurija, padidėjęs šlapimo kiekis.

^g Vidutinis hematokrito pokytis, palyginus su buvusiu iki tyrimo, vartojus 10 mg dapagliflozino buvo 2,30%, vartojus placebo – minus 0,33%. Hematokrito rodiklis > 55% užprotokoluotas 1,3% 10 mg dapagliflozino ir 0,4% placebo vartojusių žmonių.

^h Ilgalaikis metformino vartojimas yra susijęs su sumažėjusia vitamino B₁₂ absorbcija, dėl kurios labai retais atvejais gali pasireikšti klinikai reikšmingas vitamino B₁₂ stygius (pvz., megaloblastinė anemija).

ⁱ Virškinimo sutrikimų (pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas ir apetito stoka) dažniausiai pasireiškia pradedant gydymą. Dauguma atvejų jie praeina savaime.

^j Vidutiniai pokyčiai procentais, palyginus su pradiniais rodikliais, vartojus 10 mg dapagliflozino ir placebo, buvo: bendrojo cholesterolio – atitinkamai 2,5 % ir 0,0 %, DTL cholesterolio 6,0 % ir 2,7 %, MTL cholesterolio 2,9 % ir -1,0 %, trigliceridų -2,7 % ir -0,7 %.

^k Žr. 4.4 skyrių.

* Pasireiškė ≥ 2 % žmonių ir ≥ 1 % (bent 3 žmonėmis) daugiau vartojant 10 mg dapagliflozino, negu vartojant placebo.

** Tyrėjo nuomone, galimai susiję, tikriausiai susiję arba susiję su tiriamuoju vaistiniu preparatu. Pasireiškė ≥ 0,2% žmonių ir ≥ 0,1% (bent 3 žmonėmis) daugiau vartojant 10 mg dapagliflozino, negu vartojant placebo.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Dapagliflozino ir metformino derinys

Hipoglikemija

Dapagliflozino vartojimo papildomam kombinuotam gydymui kartu su metforminu tyrimų metu lengvos hipoglikemijos epizodų dažnis 10 mg dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientams (6,9 %) buvo panašus kaip placebo ir metformino derinio (5,5 %). Stipriai išreikštos hipoglikemijos epizodų neužfiksuota.

Dapagliflozino vartojimo papildomam kombinuotam gydymui kartu su metforminu ir sulfonilkarbamidu tyrimo metu per iki 24 savaičių laikotarpį lengvos hipoglikemijos epizodų pasireiškė 12,8 % pacientų, vartojusių 10 mg dapagliflozino kartu su metforminu ir sulfonilkarbamidu, bei 3,7 % vartojusių placebo su metforminu ir sulfonilkarbamidu. Stipriai išreikštos hipoglikemijos epizodų neužfiksuota.

Dapagliflozinas

Hipoglikemija

Hipoglikemijos pasireiškimo dažnis priklausė nuo kitų vaistinių preparatų, vartotų kiekvieno tyrimo metu.

Per 102 dapagliflozino vartojimo papildomam kombinuotam gydymui su metforminu arba papildomam kombinuotam gydymui su sitagliptinu (kartu dar vartojant metformino arba jo nevartojant) savaites lengvų hipoglikemijos epizodų dažnis visų gydymo grupių, įskaitant placebo, pacientams buvo panašus (< 5 %). Visų tyrimų metu stipriai išreikštos hipoglikemijos reiškiniai buvo nedažnai, jų dažnis dapagliflozino ir placebo grupių pacientams buvo panašus. Tiriant papildomą kombinuotą gydymą su insulinu, hipoglikemija pasireiškė dažniau (žr. 4.5 skyrių).

Tyrimo insulino poveikiui papildyti metu stipriai išreikštos hipoglikemijos epizodų per 24 savaites patyrė 0,5 %, o per 104 savaites – 1 % 10 mg dapagliflozino ir insulino derinio grupės pacientų; placebo ir insulino derinio grupėje tokių pacientų buvo po 0,5 %. Lengvos hipoglikemijos epizodų per 24 savaites patyrė 40,3 %, o per 104 savaites – 53,1 % 10 mg dapagliflozino ir insulino derinio grupės pacientų; placebo ir insulino derinio grupėje tokių pacientų buvo atitinkamai 34,0 % ir 41,6 %.

Sumažėjęs skysčio tūris

Su sumažėjusiu skysčio tūriu susijusių reakcijų (dehidratacija, hipovolemija, hipotenzija) pasireiškė 1,1 % 10 mg dapagliflozino ir 0,7 % placebo vartojusių asmenų. Sunkių reakcijų pasireiškė < 0,2 % asmenų, jų dažnis 10 mg dapagliflozino ir placebo vartojusiems pacientams buvo panašus (žr. 4.4 skyrių).

Vulvovaginitas, balanitas ir susijusių genitalijų infekcijos

Vulvovaginitas, balanitas ir susijusių genitalijų infekcijų pasireiškė 5,5 % 10 mg dapagliflozino ir 0,6 % placebo vartojusių asmenų. Dauguma šių infekcijų buvo lengvo ar vidutinio sunkumo, jas patyrusiems asmenims būdavo veiksmingas pradinis įprastinio gydymo kursas, dapagliflozino vartojimą dėl jų tekdavo nutraukti retai. Tokių infekcijų dažniau pasireiškėdavo moterims (8,4 % vartojant dapaglifloziną ir 1,2 % vartojant placebo), infekcijos pasikartojimo tikimybė taip pat buvo didesnė anksčiau jomis sirgusiems asmenims.

Šlapimo takų infekcijos

Vartojant dapaglifloziną šlapimo takų infekcijų pasireiškė dažniau negu vartojant placebo (jų dažnis buvo atitinkamai 4,7 % ir 3,5 %, žr. 4.4 skyrių). Dauguma šių infekcijų buvo lengvo ar vidutinio sunkumo, jas patyrusiems asmenims būdavo veiksmingas pradinis įprastinio gydymo kursas, dapagliflozino vartojimą dėl jų tekdavo nutraukti retai. Tokių infekcijų dažniau pasireiškėdavo moterims, infekcijos pasikartojimo tikimybė taip pat buvo didesnė anksčiau jomis sirgusiems asmenims.

Kreatinino padaugėjimas

Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, susijusios kreatinino padaugėjimu (pvz., sumažėjęs kreatinino inkstų klirensas, sutrikusi inkstų funkcija, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje ir sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis) pasireiškėdavo grupėmis – tai užprotokoluota 3,2% 10 mg dapagliflozino ir 1,8% placebo vartojusių pacientų. Jų patyrė 1,3% 10 mg dapagliflozino ir 0,8% placebo vartojusių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali arba nesmarkiai sutrikusi (pradinis apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis ≥ 60 ml/min/1,73 m²). Šios reakcijos buvo dažnesnės (18,5% vartojusių 10 mg dapagliflozino ir 9,3% vartojusių placebo) pacientams, kurių pradinis apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis buvo nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min/1,73 m².

Tolesnis su inkstais susijusių nepageidaujamų reiškinų patyrusių pacientų vertinimas parodė, kad kreatinino kiekio pokytis daugumos jų serume, palyginus su pradiniu, buvo ne didesnis kaip 0,5 mg/dl. Kreatinino padaugėjimas nepertraukiamo gydymo metu dažniausiai būdavo trumpalaikis arba praeidavo jį nutraukus.

Parathormonas (PTH)

Pasitaikė nežymaus PTH koncentracijos serume padidėjimo atvejų (padidėjimas būdavo ryškesnis iki tol buvus didelei PTH koncentracijai). Normalią ar lengvai sutrikusią inkstų funkciją turinčių pacientų kaulų mineralų tankio matavimo duomenys kaulinio audinio netekimo per 2 gydymo metus neparodė.

Piktybiniai navikai

Klinikinių tyrimų metu bendras procentas pacientų, kuriems diagnozuotas piktybinis ar nepatikslingas navikas, dapagliflozino ir placebo ar lyginamojo vaistinio preparato grupėse buvo panašus (atitinkamai 1,50 % ir 1,50 %), kancerogeniškumo ar mutageniškumo signalų taip pat negauta tiriant gyvūnus (žr. 5.3 skyrių). Įvertinus navikų, atsiradusių skirtingose organų sistemose atvejus, apskaičiuota su dapaglifloziniu susijusi vienu navikų (pūslės, prostatos, krūties) santykinė rizika yra didesnė už 1, o kitų (pvz., kraujo ir limfos, kiaušidžių, šlapimo takų) – mažesnė už 1, t.y. nerodo su dapaglifloziniu susijusio bendros navikų rizikos padidėjimo. Rizikos padidėjimas ar sumažėjimas nė vienoje organų sistemoje nėra statistikai reikšmingas. Atsižvelgiant į su navikais susijusių radinių nebuvimą ikiklinikinių tyrimų metu ir trumpą latentinį periodą nuo pirmosios vaistinio preparato ekspozicijos iki naviko diagnozės nustatymo manoma, kad priežastinis ryšys yra neįtikėtinas. Vis dėlto atsargumo dėlei būtina atsižvelgti į krūties, šlapimo pūslės ir prostatos navikų kiekybinį disbalansą, todėl ši problema bus toliau tiriama poregistracinių tyrimų metu.

Ypatingos populiacijos

Senyvi (65 metų ir vyresni) pacientai

Su inkstų funkcijos sutrikimu ar nepakankamumu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė 7,7 % dapaglifloziną ir 3,8 % placebo vartojusių 65 metų ir vyresnių žmonių (žr. 4.4 skyrių). Dažniausia su inkstų funkcija susijusi nepageidaujama reakcija buvo padidėjusi kreatinino koncentracija serume, dauguma atvejų – trumpam. Su skysčio tūrio sumažėjimu susijusių nepageidaujamų reakcijų (dažniausiai hipotenzija) pasireiškė 1,7 % dapaglifloziną ir 0,8 % placebo vartojusių 65 metų ir vyresnių žmonių (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Dapagliflozino šalinimas hemodializės būdu netirtas. Veiksmingiausias būdas laktatui ir metforminui šalinti yra hemodializė.

Dapagliflozinas

Vienkartinės iki 500 mg dapagliflozino dozės per burną (pastaroji yra 50 kartų didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui) toksinio poveikio sveikiems žmonėms nesukėlė. Su doze susijusį laikotarpį (pavartojus 500 mg – bent 5 paras) jų šlapime buvo randama gliukozės, pranešimų apie dehidrataciją, hipotenziją ar sutrikusią elektrolitų pusiausvyrą negauta, klinikai reikšmingo poveikio koreguotam QT intervalui nebuvo. Hipoglikemijos pasireiškimo dažnis buvo panašus kaip vartojant placebo. Klinikinių tyrimų metu sveikiems ir 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems asmenims 2 savaites vartojus vienkartinės iki 100 mg dozės (pastaroji yra 10 kartų didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui), hipoglikemija pasireiškė šiek tiek dažniau negu vartojant placebo ir neturėjo ryšio su doze. Nepageidaujamų reiškinių, įskaitant dehidrataciją ir hipotenziją, dažniai buvo panašūs kaip vartojant placebo, klinikai reikšmingų su doze susijusių laboratorinių rodiklių (elektrolitų koncentracijos serume ir biologinių inkstų funkcijos rodiklių) pokyčių nebuvo.

Perdozavusiam pacientui reikia taikyti atitinkamą palaikomąjį gydymą atsižvelgiant į jo klinikinę būklę.

Metforminas

Didelis metformino perdozavimas ar su juo susiję sutrikimai gali sukelti laktatinę acidozę. Laktatinė acidozė yra skubios medicininės pagalbos reikalaujanti būklė, kurią reikia gydyti ligoninėje.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo cukrinio diabeto, geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistų deriniai, ATC kodas – A10BD15.

Veikimo mechanizmas

Xigduo sudėtyje yra 2 hiperglikemiją mažinančios veikliosios medžiagos, kurios veikia skirtingais ir vienas kitą papildančiais mechanizmais, pagerindamos 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų glikemijos kontrolę – tai natrio ir gliukozės vienos krypties antrojo nešiklio (SGLT2) inhibitorius dapagliflozinas ir biguanidų grupės atstovas metformino hidrochloridas.

Dapagliflozinas

Dapagliflozinas yra labai stipraus ($K_i = 0,55 \text{ nM}$), selektyvaus ir laikino veikimo natrio ir gliukozės vienos krypties antrojo nešiklio (SGLT2) inhibitorius.

SGLT2 yra selektyviai išreikštas inkstuose, o daugiau kaip 70 kitų audinių (kepenyse, griaučių raumenyse, riebaliniame audinyje, krūtyse, pūslėje, smegenyse) jo raiškos nerasta. SGLT2 yra pagrindinis gliukozės reabsorbcijos iš glomerulų filtrato atgal į kraują nešiklis. Sergant 2 tipo cukriniu diabetu, išfiltruota gliukozė reabsorbuojama toliau nepaisant hiperglikemijos. Dapagliflozinas mažina gliukozės reabsorbciją inkstuose ir nulemia jos išskyrimą su šlapimu, todėl mažina gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius ir po valgio. Šis gliukozės išskyrimas (gliukurezinis poveikis) pastebimas po pirmos dozės, tęsiasi visą 24 val. vartojimo intervalą ir išlieka kol taikomas gydymas. Tokiu būdu inkstų pašalinamas gliukozės kiekis priklauso nuo jos koncentracijos kraujyje ir glomerulų filtracijos greičio. Dapagliflozinas netrikdo normalios endogeninės gliukozės gamybos reaguojant į hipoglikemiją, jo poveikis nepriklauso nuo insulino sekrecijos ir insulino veikimo. Dapagliflozino klinikinių tyrimų metu pagerėjimas taip pat nustatytas tiriant beta ląstelių funkcijos homeostazės vertinimo modeliu (beta ląstelių HOMA).

Dapagliflozino sukeltas gliukozės išskyrimas su šlapimu (gliukurezė) yra susijęs su kalorijų netekimu ir kūno svorio sumažėjimu. Dapagliflozino sukeliamas gliukozės ir natrio vienos krypties pernešimo slopinimas taip pat nulemia nežymų diurezės ir trumpalaikį natrio išskyrimo su šlapimu padidėjimą.

Kitų gliukozės nešiklių, svarbių jos pernešimui į periferinius audinius, dapagliflozinas neslopina. Jo poveikis SGLT2 yra daugiau kaip 1400 kartų selektyvesnis už poveikį pagrindiniam gliukozės absorbcijos nešikliui žarnose – SGLT1.

Metforminas

Metforminas yra antihiperglikeminį poveikį sukeliantis biguanidas, kuris mažina gliukozės koncentraciją plazmoje (tiek bazinę, tiek po valgio). Jis nestimuliuoja insulino sekrecijos ir todėl nesukelia hipoglikemijos.

Metforminas gali veikti trim mechanizmais:

- slopinti gliukozės gamybą kepenyse (gliukoneogenezę ir glikogenolizę);
- šiek tiek didinti jautrumą insulinui, gerinti gliukozės pasisavinimą periferijoje ir jos panaudojimą raumenyse;
- lėtinti gliukozės absorbciją žarnose.

Metforminas, veikdamas glikogeno sintazę, stimuliuoja glikogeno sintezę ląstelėse. Metforminas didina tam tikrų membraninių gliukozės nešiklių (GLUT-1 ir GLUT-4) pernešimo pajėgumą.

Farmakodinaminis poveikis

Dapagliflozinas

Padidėjęs gliukozės kiekis rastas sveikų asmenų ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, vartojusių dapaglifloziną, šlapime. 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems asmenims 12 savaičių kasdien vartojus po 10 mg dapagliflozino, su šlapimu buvo išskiriama maždaug 70 g gliukozės (atitinka 280 kcal) per parą. Įrodytas ilgalaikis gliukozės išskyrimas su 2 tipo cukriniu diabetu sergančių žmonių šlapimu vartojant 10 mg dapagliflozino per parą iki 2 metų.

Gliukozės išskyrimas su šlapimu veikiant dapagliflozinui taip pat didina 2 tipo cukriniu diabetu sergančių asmenų šlapimo tūrį – sukelia osmosinę diurezę. 2 tipo cukriniu diabetu sergančių asmenų, vartojusių 10 mg dapagliflozino, šlapimo tūris po 12 savaičių išliko padidėjęs (apie 375 ml per parą). Šlapimo tūrio padidėjimas buvo susijęs su nežymiu ir trumpalaikiu natrio išskyrimo su šlapimu padidėjimu, kuris natrio koncentracijos serume pokyčių nesukėlė.

Be to, trumpam (3-7 paroms) padidėjo šlapimo rūgšties išskyrimas ir ilgam sumažėjo jos koncentracija serume. Po 24 savaičių šlapimo rūgšties koncentracija serume buvo sumažėjusi nuo 48,3 iki 18,3 mikromolių litre (atitinka nuo 0,87 iki 0,33 mg/dl).

Palyginus 5 mg dapagliflozino 2 kartus per parą ir 10 mg dapagliflozino 1 kartą per parą farmakodinamiką sveikų žmonių organizme nustatyta, kad pusiausvyrinis gliukozės reabsorbcijos inkstuose slopinimas ir per 24 val. su šlapimu išskiriamas gliukozės kiekis taikant abu dozavimo režimus yra toks pat.

Metforminas

Nepriklausomai nuo poveikio glikemijai, metforminas palankiai veikia lipidų metabolizmą žmogaus organizme. Šis terapinių dozių poveikis nustatytas kontroliuojamų vidutinės ir ilgos trukmės klinikinių tyrimų metu (metforminas mažina bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų koncentracijas).

Klinikinių tyrimų metu metforminą vartojusių pacientų svoris nepakito arba truputį sumažėjo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tirtas kartu vartojamų dapagliflozino ir metformino poveikis 2 tipo diabetu sergantiems žmonėms, kuriems reikiamos kontrolės neužtikrino vien metforminas arba jo derinys su DPP-4 inhibitoriumi (sitagliptinu), sulfonilkarbamidu arba insulinu. Visos dapagliflozino ir metformino derinio dozės, palyginus su metformino ir placebo deriniu, sukėlė klinikai svarbų ir statistikai reikšmingą HbA1c ir gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius sumažėjimą. Klinikai svarbus poveikis glikemijai išliko ir ilgalaikių, iki 104 savaičių trukmės tyrimų tęsinių metu. Sumažėjo visų pogrupių, sudarytų pagal lytį, amžių, rasę, ligos trukmę ir pradinį kūno masės indeksą (KMI), pacientų HbA1c koncentracija. Be to, po 24 savaičių nustatytas klinikai svarbus ir statistikai reikšmingas dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientų, palyginus su kontroline grupe, vidutinio kūno svorio sumažėjimas, palyginus su pradiniu. Kūno svoris išliko sumažėjęs ir ilgalaikių, iki 208 savaičių trukmės tyrimų tęsinių metu. Taip pat nustatyta, kad dapagliflozinas, vartojamas 2 kartus per parą kartu su metforminu, 2 diabetu sergantiems pacientams yra saugus ir veiksmingas. Be to, atlikti du 12 savaičių trukmės placebo kontroliuojami tyrimai, kuriuose dalyvavusiems pacientams buvo tinkamai nekontroliuojamas 2 tipo diabetas ir hipertenzija.

Glikemijos kontrolė

Atliktas 52 savaičių aktyvios kontrolės ne blogesnio poveikio tyrimas, turėjęs 52 ir 104 savaičių tęsinius. Jo metu lyginta, kaip 10 mg dapagliflozino ir sulfonilkarbamido (glipizido) papildė metformino poveikį žmonėms, kurių glikemijos kontrolė nepakankama (HbA1c > 6,5 % ir ≤ 10 %). Nustatytas panašus vidutinis HbA1c koncentracijos, palyginus su pradine, sumažėjimas per 52 savaites ir tokiu būdu įrodyta, kad dapagliflozinas veikia ne blogiau už glipizidą (2 lentelė). Po 104 savaičių dapagliflozino grupės pacientų koreguota vidutinė HbA1c koncentracija buvo 0,32 %, o glipizido – 0,14 % mažesnė už pradinę. Po 208 savaičių dapagliflozino grupės pacientų koreguota vidutinė HbA1c koncentracija buvo 0,10 % mažesnė už pradinę, o glipizido – 0,20 % už ją didesnė. Per 52, 104 ir 208 savaites bent vieną hipoglikemijos reiškinį patyrė reikšmingai mažiau dapagliflozino grupės pacientų (atitinkamai 3,5 %, 4,3 % ir 5,0%) negu glipizido (atitinkamai 40,8 %, 47 % ir 50,0%). Po 104 ir 208 savaičių tyrime toliau atitinkamai dalyvavo 56,2 % ir 39,7% dapagliflozino bei 50 % ir 34,6% glipizido grupės pacientų.

2 lentelė. Duomenys po 52 savaičių (LOCF^a) aktyvios kontrolės tyrimo metu lyginus kaip dapagliflozinas ir glipizidas papildė metformino poveikį

Rodiklis	Dapagliflozinas ir metforminas	Glipizidas ir metforminas
N^b	400	401
HbA1c koncentracija (%)		
– pradinė (vidurkis)	7,69	7,74

Rodiklis	Dapagliflozinas ir metforminas	Glipizidas ir metforminas
N^b	400	401
- pokytis palyginus su pradine ^c	-0,52	-0,52
- skirtumas nuo glipizido ir metformino derinio ^c (95 % PI)	0,00 ^d (-0,11; 0,11)	
Kūno svoris (kg)		
- pradinis (vidurkis)	88,44	87,60
- pokytis palyginus su pradiniu ^c	-3,22	1,44
- skirtumas nuo glipizido ir metformino derinio ^c (95 % PI)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^a LOCF – paskutinė atlikta apžiūra.

^b Atsitiktinai atrinkti ir gydyti asmenys, kuriems atliktas pradinis ir bent vienas vėlesnis veiksmingumo vertinimas.

^c Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal pradinį dydį.

^d Ne blogesnis už glipizido ir metformino derinio poveikis.

* p < 0,0001.

Vartojus dapaglifloziną vien metformino, metformino derinio su sitagliptinu ar sulfonilkarbamidų arba insulino (vieno arba kartu su geriamaisiais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant metforminą) poveikiui papildyti, po 24 savaičių nustatyta statistikai reikšmingai, palyginus su placebo grupe, sumažėjusi HbA1c koncentracija (p < 0,0001, 3, 4 ir 5 lentelės). 16 savaičių vartojus po 5 mg dapagliflozino 2 kartus per parą, nustatyta statistikai reikšmingai, palyginus su placebo grupe, sumažėjusi HbA1c koncentracija (p < 0,0001, 3 lentelė).

Po 24 savaičių nustatytas HbA1c koncentracijos sumažėjimas ilgai išliko papildomo gydymo tyrimų metu. Tiriant dapagliflozino vartojimą metformino poveikiui papildyti, po 102 savaičių HbA1c koncentracija išliko sumažėjusi (koreguotas vidutinis jos pokytis, palyginus su pradine, 10 mg dapagliflozino grupės pacientams buvo minus 0,78 %, placebo – plus 0,02 %). Po 48 savaičių metformino ir sitagliptino derinio grupės pacientų koreguotas vidutinis HbA1c koncentracijos, palyginus su pradine, pokytis papildomai vartojus 10 mg dapagliflozino buvo minus 0,44 %, o vartojus placebo – plus 0,15 %. Po 104 savaičių insulino (vieno arba kartu su geriamaisiais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant metforminą) grupės pacientų koreguota vidutinė HbA1c koncentracija, palyginus su pradine, papildomai vartojus 10 mg dapagliflozino buvo sumažėjusi 0,71 %, o vartojus placebo – 0,06 %. Po 48 ir 104 savaičių 10 mg dapagliflozino vartojusių pacientų insulino dozė, palyginus su pradine, išliko stabili (vidutiniškai 76 TV per parą). Placebo grupės pacientų insulino paros dozė po 48 ir 104 savaičių buvo atitinkamai 10,5 TV ir 18,3 TV didesnė negu iš pradžių – vidutiniškai atitinkamai 84 ir 92 TV per parą. Po 104 savaičių tyrime toliau dalyvavo 72,4 % 10 mg dapagliflozino ir 54,8 % placebo grupės pacientų.

Dapaglifloziną kartu su insulino ir metformino deriniu vartojusių pacientų duomenų atskira analizė parodė panašiai kaip visai tirtai populiacijai sumažėjusią HbA1c koncentraciją. Po 24 savaičių dapaglifloziną kartu su insulino ir metformino deriniu vartojusių pacientų HbA1c koncentracija buvo 0,93 % mažesnė negu iš pradžių.

3 lentelė. Iki 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamų tyrimų duomenys (LOCF^a) tiriant kaip dapagliflozinas papildė metformino ar metformino ir sitagliptino derinio poveikį

N^c	Papildomo gydymo derinys					
	Metforminas¹		Metforminas^{1,b}		Metforminas¹ ir sitagliptinas²	
	Dapagliflozinas 10 mg 1 k/d	Placebas 1 k/d	Dapagliflozinas 5 mg 2 k/d	Placebas 2 k/d	Dapagliflozinas 10 mg 1 k/d	Placebas 1 k/d
	135	137	99	101	113	113
HbA1c koncentracija (%)						
- pradinė (vidurkis)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87

N ^c	Papildomo gydymo derinys					
	Metforminas ¹		Metforminas ^{1,b}		Metforminas ¹ ir sitagliptinas ²	
	Dapagli-flozinas 10 mg 1 k/d	Placebas 1 k/d	Dapagli-flozinas 5 mg 2 k/d	Placebas 2 k/d	Dapagli-flozinas 10 mg 1 k/d	Placebas 1 k/d
	135	137	99	101	113	113
- pokytis palyginus su pradine ^d	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
- skirtumas nuo placebo ^d (95 % PI)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,35* (-0,52; -0,18)		-0,40* (-0,58; -0,23)	
Pacientai, pasiekę HbA1c < 7 % (%)						
- koreguota pagal pradinę	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
Kūno svoris (kg)						
- pradinis (vidurkis)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
- pokytis palyginus su pradiniu ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
- skirtumas nuo placebo ^d (95 % PI)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,88*** (-2,52; -1,24)		-1,87* (-2,61; -1,13)	

Santrumpos: 1 k/d – 1 kartą per parą, 2 k/d – 2 kartus per parą.

¹ Metforminas ≥ 1 500 mg per parą.

² Sitagliptinas 100 mg per parą.

^a LOCF – paskutinė atlikta apžiūra (jei prirėkė pagalbos glikemijai koreguoti, tai paskutinė apžiūra iki jos).

^b Placebu kontroliuojamas 16 savaičių tyrimas.

^c Visi atsitiktinai atrinkti asmenys, dvigubai aklai pavartoję bent vieną dozę trumpu dvigubai aklu laikotarpiu.

^d Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal pradinį dydį.

* p < 0,0001 palyginus su placebo ir geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio vaistinio preparato deriniu.

** p < 0,05 palyginus su placebo ir geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio vaistinio preparato deriniu.

*** Procentinis kūno svorio pokytis analizuotas kaip svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis (p < 0,0001), absoliutus kūno svorio pokytis (kg) analizuotas naudojant nominalią p reikšmę (p < 0,0001).

4 lentelė. 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamo tyrimo duomenys tiriant kaip dapagliflozinas papildoma metformino ir sulfonilkarbamido derinio poveikį

	Papildomo gydymo derinys	
	Sulfonilkarbamidas ir metforminas ¹	
	Dapagliflozinas 10 mg	Placebas
N ^a	108	108
HbA1c koncentracija (%)^b		
- pradinė (vidurkis)	8,08	8,24
- pokytis palyginus su pradine ^c	-0,86	-0,17
- skirtumas nuo placebo ^c (95 % PI)	-0,69* (-0,89; -0,49)	

Pacientai, pasiekę HbA1c < 7 % (%)		
– koreguota pagal pradinę	31,8*	11,1
Kūno svoris (kg)		
– pradinis (vidurkis)	88,57	90,07
– pokytis palyginus su pradiniu ^c	-2,65	-0,58
– skirtumas nuo placebo ^c (95 % PI)	-2,07* (-2,79; -1,35)	

¹ Metforminas (greito arba pailginto atpalaidavimo formos) ≥ 1500 mg per parą ir didžiausia toleruojama sulfonilkarbamido dozė, ne mažesnė už pusę maksimalios, bent 8 savaites iki ištraukimo į tyrimą.

^a Atsitiktinai atrinkti ir gydyti asmenys, kuriems atliktas pradinis ir bent vienas vėlesnis veiksmingumo vertinimas.

^b HbA1c koncentracija tirta atliekant LRM (angl. *Longitudinal repeated measures analysis*) – kartotų matavimų duomenų analizę.

^c Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal pradinį dydį.

* $p < 0,0001$ palyginus su placebo ir geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio vaistinio preparato ar preparatų deriniu.

5 lentelė. Placebu kontroliuojamo dapagliflozino derinio su insulinu (vieno arba kartu su geriamaisiais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant metforminą) tyrimo duomenys po 24 savaičių (LOCF ^a)

Rodiklis	Dapagliflozinas 10 mg + insulinas ± geriamieji gliukozės koncentracija mažinantys vaistai ²	Placebas + insulinas ± geriamieji gliukozės koncentracija mažinantys vaistai ²
N^b	194	193
HbA1c koncentracija (%)		
– pradinė (vidurkis)	8,58	8,46
– pokytis palyginus su pradine ^c	-0,90	-0,30
– skirtumas nuo placebo ^c (95 % PI)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Kūno svoris (kg)		
– pradinis (vidurkis)	94,63	94,21
– pokytis palyginus su pradiniu ^c	-1,67	0,02
– skirtumas nuo placebo ^c (95 % PI)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Vidutinė insulino paros dozė (TV)¹		
– pradinė (vidurkis)	77,96	73,96
– pokytis palyginus su pradine ^c	-1,16	5,08
– skirtumas nuo placebo ^c (95 % PI)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
– pacientai, kuriems vidutinė insulino paros dozė buvo sumažinta bent 10 %	19,7**	11,0

^a LOCF – paskutinė atlikta apžiūra iki pirmo insulino dozės padidrinimo (jei jo reikėjo) arba padidrinimo dieną.

^b Visi atsitiktinai atrinkti asmenys, dvigubai akiai pavartoję bent vieną dozę trumpu dvigubi aklu laikotarpiu.

^c Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal pradinį dydį ir geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio vaistinio preparato vartojimą.

* $p < 0,0001$ palyginus su placebo ir insulino deriniu (taip pat kartu vartota arba nevartota geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio vaistinio preparato).

** $p < 0,05$ palyginus su placebo ir insulino deriniu (taip pat kartu vartota arba nevartota geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio vaistinio preparato).

¹ Insulino (trumpos, vidutinės veikimo trukmės, bazinio) dozė buvo leidžiama didinti tik pacientams, atitikusiems iš anksto numatytus gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius kriterijus.

² Iš pradžių 50 % pacientų vartojo vien insuliną, 50 % – kartu su juo 1-2 geriamuosius gliukozės koncentraciją mažinančius vaistinius preparatus (80 % pastarųjų – tik metforminą, 12 % – metforminą ir sulfonilkarbamidą, likusieji – kitų geriamųjų gliukozės koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų).

Gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius

Vartojus 10 mg dapagliflozino 1 kartą per parą arba po 5 mg 2 kartus per parą vien metformino arba jo derinio su sitagliptinu ar sulfonilkarbamidu arba insulino poveikiui papildyti, po 16 savaičių (5 mg dapagliflozino 2 kartus per parą vartojusiems pacientams) ar 24 savaičių nustatyta statistikai reikšmingai sumažėjusi gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius palyginus su placebo grupe (jos pokytis buvo atitinkamai nuo -1,90 iki -1,20 mmol/l, t.y. nuo -34,2 iki -21,7 mg/dl ir nuo -0,58 iki 0,18 mmol/l, t.y. nuo -10,4 iki 3,3 mg/dl). Toks poveikis pastebėtas po pirmos gydymo savaitės ir išliko 104 savaites tęstų tyrimų metu.

Gliukozės koncentracija plazmoje po valgio

Po 24 savaičių nustatyta, kad 10 mg dapagliflozino, vartoto sitagliptino ir metformino derinio poveikiui papildyti, sukėlė gliukozės koncentracijos 2 val. po valgio sumažėjimą, kuris išliko ir po 48 savaičių.

Kūno svoris

Vartojus dapagliflozino vien metformino arba jo derinio su sitagliptinu ar sulfonilkarbamidu arba insulino (vieno arba kartu su geriamaisiais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant metforminą) poveikiui papildyti, po 24 savaičių nustatytas statistikai reikšmingai sumažėjęs kūno svoris ($p < 0,0001$, 3, 4 ir 5 lentelės). Šie poveikiai išliko ir ilgesnės trukmės tyrimų metu. Pacientai, kurie metformino ir sitagliptino poveikiui papildyti vartojo dapagliflozino, per 48 savaites neteko 2,07 kg svorio (palyginus su vartojusiais placebo). Po 102 savaičių metformino poveikiui papildyti vartoto dapagliflozino grupės pacientų svoris buvo sumažėjęs 2,14 kg, o vartoto papildyti insulino poveikiui – 2,88 kg (palyginus su vartojusiais placebo).

Aktyviai kontroliuojamo ne prastesnio poveikio gydymui metforminu papildyti tyrimo metu po 52 savaičių nustatytas dapagliflozino sukeltas statistikai reikšmingas kūno svorio sumažėjimas 4,65 kg palyginus su vartojusiais glipezido ($p < 0,0001$, 2 lentelė). Dapagliflozino grupės pacientų svoris išliko sumažėjęs ir po 104 bei 208 savaičių (atitinkamai 5,06 kg ir 4,38 kg).

24 savaičių trukmės tyrimo metu atlikti 182 diabetu sergančių asmenų kūno sudėties dvigubos energijos rentgeno spindulių absorbcionometrijos tyrimai parodė, kad dapagliflozino 10 mg ir metformino derinys, palyginus su placebo ir metformino deriniu, sumažino kūno svorį ir kūno riebalų kiekį (ne lieso audinio ar skysčių kiekį). Šio tyrimo MRT dalis parodė dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientų visceralinio riebalinio audinio kiekio sumažėjimą palyginus su placebo ir metformino derinio grupe.

Kraujospūdis

Iš anksto numatyta 13 placebo kontroliuojamų tyrimų duomenų bendra analizė parodė, kad po 24 savaičių trukusio 10 mg dapagliflozino vartojimo grupės pacientų sistolinis kraujospūdis buvo 3,7 mmHg, o diastolinis – 1,8 mmHg mažesnis už pradinį (placebo grupės pacientų – atitinkamai 0,5 mmHg ir 0,5 mmHg). Panašus kraujospūdzio sumažėjimas buvo stebėtas iki 104 savaitės.

Dviejų 12 savaičių trukmės placebo kontroliuojamų tyrimų metu iš viso 1 062 pacientai, kurie sirgo tinkamai nekontroliuojamu 2 tipo diabetu ir hipertenzija (nepaisant nuolatinių stabilų AKF-I arba ARB dozių vartojimo vieno tyrimo metu bei jų ir dar vieno vaistinio preparato nuo hipertenzijos vartojimo kito tyrimo metu), vartojo 10 mg dapagliflozino arba placebo. Abiejų tyrimų metu po 12 savaičių nustatyta, kad 10 mg dapagliflozino kartu su įprastu diabeto gydymu sukėlė HbA1c koncentracijos sumažėjimą ir sumažino pagal placebo koreguotą sistolinį kraujospūdį vidutiniškai atitinkamai 3,1 ir 4,3 mm Hg.

Kardiovaskulinis saugumas

Atlikta kardiovaskulinių reiškinų klinikinių tyrimų programos metu metaanalizė. 34,4 % asmenų įtraukimo į tyrimą dieną sirgo arba buvo sirgę kardiovaskulinėmis ligomis, išskyrus hipertenziją, o 67,9 % sirgo hipertenzija. Kardiovaskulinius epizodus vertino nepriklausomas vertinimo komitetas. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo iš šių įvykių: kardiovaskulinė mirtis, insultas, miokardo infarktas arba hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos. Pirmųjų tokių epizodų vartojant dapaglifloziną

užfiksuota 1,62 % per paciento metus, o vartojant lyginamųjų vaistinių preparatų – 2,06 %. Rizikos vartojant dapaglifloziną ir lyginamuosius vaistinius preparatus santykis buvo 0,79 (95 % pasikliautinis intervalas – 0,58, 1,07) – šios analizės duomenimis, dapagliflozinas nedidina 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų kardiovaskulinės rizikos. Kardiovaskulinės mirties, miokardo infarkto ir insulto rizikos santykis buvo 0,77 (95 % pasikliautinis intervalas – 0,54, 1,10).

Pacientai, kurių pradinė HbA1c koncentracija buvo ≥ 9 %

Iš anksto numatyta asmenų, kurių pradinė HbA1c koncentracija buvo ≥ 9 %, duomenų analizė parodė, kad 10 mg dapagliflozino, vartoto metformino poveikiui papildyti, sukėlė statistikai reikšmingą HbA1c koncentracijos po 24 savaičių sumažėjimą (koreguotas vidutinis jos sumažėjimas, palyginus su pradine vartojus dapagliflozino buvo 1,32 %, o vartojus placebo – 0,53 %).

Metforminas

Perspektyviniu atsitiktinės atrankos (UKPDS) tyrimu įrodyta intensyvaus gliukozės koncentracijos 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų kraujyje reguliavimo ilgalaikė nauda. Antsvorį turinčių pacientų, gydytų metforminu po to, kai vien dieta buvo neveiksminga, duomenų analizė parodė:

- reikšmingą kiekvienos su diabetu susijusios komplikacijos absoliučios rizikos sumažėjimą metformino grupės pacientams (jie patyrė 29,8 tokio atvejo per 1000 paciento metų) palyginus su vien dieta gydyta grupe (43,3 atvejo per 1000 paciento metų) ($p = 0,0023$) ir su kartu paimtomis sulfonilkarbamido ir insulino monoterapijos grupėmis (40,1 atvejo per 1000 paciento metų) ($p = 0,0034$);
- reikšmingą mirties dėl bet kurios su diabetu susijusios priežasties absoliučios rizikos sumažėjimą: metformino grupės pacientams užfiksuota 7,5 tokio atvejo per 1000 paciento metų, vien dietos grupės – 12,7 atvejo per 1000 paciento metų ($p = 0,017$);
- reikšmingą mirties dėl bet kurios priežasties absoliučios rizikos sumažėjimą: metformino grupės pacientams užfiksuota 13,5 tokio atvejo per 1000 paciento metų, vien dietos grupės – 20,6 atvejo per 1000 paciento metų ($p = 0,011$), kartu paimtų sulfonilkarbamido ir insulino monoterapijos grupių – 18,9 atvejo per 1000 paciento metų ($p = 0,021$);
- reikšmingą miokardo infarkto absoliučios rizikos sumažėjimą: metformino grupės pacientams užfiksuota 11 jo atvejų per 1000 paciento metų, vien dietos grupės – 18 per 1000 paciento metų ($p = 0,01$).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Xigduo tyrimų su visais 2 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Xigduo sudėtinės tabletės laikomos biologiškai ekvivalentiškoms kartu tokiomis pačiomis dozėmis vartojamoms atskiroms dapagliflozino ir metformino hidrochlorido tabletėms.

Palyginta po 5 mg 2 kartus per parą ir 10 mg 1 kartą per parą vartojamo dapagliflozino farmakokinetika sveikų žmonių organizme. Vartojant po 5 mg dapagliflozino 2 kartus per parą, 24 val. pusiausvyrinė ekspozicija (AUC_{ss}) buvo panaši kaip vartojant 10 mg 1 kartą per parą. Kaip ir tikėtasi, vartojant po 5 mg dapagliflozino 2 kartus per parą, jo didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) buvo mažesnė, o mažiausia koncentracija plazmoje (C_{min}) – didesnė negu vartojant 10 mg 1 kartą per parą.

Sąveika su maistu

Sveikiems savanoriams pavartojus šio vaistinio preparato po riebaus maisto, susidarė tokia pati dapagliflozino ir metformino ekspozicija kaip jo pavartojus nevalgius. Maistas nulėmė 1-2 val. vėlesnį didžiausių koncentracijų susidarymą, 29 % mažesnės didžiausios dapagliflozino koncentracijos plazmoje ir 17 % mažesnės didžiausios metformino koncentracijos plazmoje susidarymą. Šie pokyčiai nelaikomi reikšmingais klinikai.

Vaikų populiacija

Farmakokinetika vaikų organizme netirta.

Žemiau pateikiamos atskirų šio vaistinio preparato veikliųjų medžiagų farmakokinetinės savybės.

Dapagliflozinas

Absorbicija

Per burną pavartotas dapagliflozinas absorbuojamas greitai ir gerai. Didžiausia nevalgius pavartoto dapagliflozino koncentracija plazmoje (C_{\max}) paprastai susidaro per 2 val. Geometrinis pusiausvyrinės dapagliflozino C_{\max} vidurkis vartojant 10 mg 1 kartą per parą būna 158 ng/ml, AUC_{τ} – 628 ng*val./ml. Dapagliflozino absoliutus biologinis įsisavinamumas pavartojus 10 mg per burną yra 78 %.

Pasiskirstymas

Maždaug 91 % dapagliflozino būna prisijungusio prie plazmos baltymų. Sergant įvairiomis ligomis (pvz., sutrikus inkstų ar kepenų funkcijai), prie baltymų prisijungęs jo kiekis nepakinta. Vidutinis pusiausvyrinis dapagliflozino pasiskirstymo tūris yra 118 litrų.

Biotransformacija

Dapagliflozinas ekstensyviai metabolizuojamas, daugiausia į neaktyvų metabolitą – dapagliflozino 3-O-gliukuronidą. Dapagliflozino 3-O-gliukuronidas ir kiti metabolitai neturi įtakos gliukozės koncentracijai mažinančiam poveikiui. Dapagliflozino 3-O-gliukuronido susidarymą katalizuoja UGT1A9 (fermentas, kurio yra kepenyse ir inkstuose), o nuo CYP priklausomo metabolizmo žmogaus organizme sąlygojamas klirensas yra nedidelis.

Eliminacija

Dapagliflozino vidutinis galutinis pusinio buvimo periodas sveikų asmenų, pavartojusių vieną 10 mg dozę per burną, plazmoje ($t_{1/2}$) yra 12,9 val. Į veną pavartoto dapagliflozino vidutinis bendras sisteminis klirensas yra 207 ml/min. Daugiausia dapagliflozino ir su juo susijusių metabolitų eliminuojama su šlapimu, nepakitęs dapagliflozinas jame sudaro mažiau kaip 2 %. Pavartojus 50 mg ^{14}C žymėto dapagliflozino, eliminuoto rasta 96 % radioaktyvumo (75 % šlapime ir 21 % išmatose). Maždaug 15 % išmatose randamo kiekio sudaro nepakitęs dapagliflozinas.

Tiesinis pobūdis

Dapagliflozino ekspozicija didėja proporcingai jo dozės didinimui diapazone nuo 0,1 iki 500 mg. Kartotinai jo vartojant iki 24 savaičių, farmakokinetika nepakito.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Esant pusiausvyrinei būklei (7 paras vartojus 20 mg dapagliflozino 1 kartą per parą), 2 tipo cukriniu diabetu sirgusiems asmenims, kurių inkstų funkcija lengvai, vidutiniškai ar sunkiai sutrikusi (pagal joheksolio plazmos klirensą), vidutinė sisteminė dapagliflozino ekspozicija buvo atitinkamai 32 %, 60 % ir 87 % didesnė negu sirgusiems 2 tipo cukriniu diabetu ir turėjusiems normalią inkstų funkciją. Gliukozės kiekis paros šlapime esant pusiausvyrinei koncentracijai labai priklausė nuo inkstų funkcijos: 2 tipo cukriniu diabetu sirgusių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali, lengvai, vidutiniškai arba sunkiai sutrikusi, paros šlapime rasta atitinkamai 85 g, 52 g, 18 g ir 11 g gliukozės. Hemodializės įtaka dapagliflozino ekspozicijai nežinoma.

Sutrikusi kepenų funkcija

Žmonėms, kurių kepenų funkcija lengvai ar vidutiniškai sutrikusi (Child-Pugh A ir B klasių), dapagliflozino vidutinis C_{\max} yra iki 12 %, o AUC – iki 36 % didesnis negu atitinkamiems sveikiems kontroliniams. Šie skirtumai reikšmingais klinikai nelaikomi. Žmonėms, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi (Child-Pugh C klasės), dapagliflozino vidutinis C_{\max} yra 40 %, o AUC 67 % didesnis negu atitinkamiems sveikiems kontroliniams.

Senyvi (65 metų ir vyresni) pacientai

Vien dėl iki 70 metų amžiaus ekspozicija reikšmingai klinikai nepadidėja. Vis dėlto galima tikėtis ekspozicijos padidėjimo dėl su amžiumi susijusio inkstų funkcijos silpnėjimo. Duomenų išvadoms dėl vyresnių kaip 70 metų pacientų ekspozicijos nepakanka.

Lytis

Apskaičiuotas vidutinis pusiausvyrinis dapagliflozino AUC moterims yra maždaug 22 % didesnis negu vyrams.

Rasė

Klinikai reikšmingų sisteminės ekspozicijos skirtumų tarp baltųjų, juodųjų ir azijiečių nenustatyta.

Kūno svoris

Nustatyta, kad didėjant kūno svoriui dapagliflozino ekspozicija mažėja, todėl mažo svorio pacientų ekspozicija gali būti šiek tiek didesnė, o didelio – šiek tiek mažesnė. Vis dėlto šie ekspozicijos skirtumai reikšmingais klinikai nelaikomi.

Vaikų populiacija

Farmakokinetika vaikų organizme netirta.

Metforminas

Absorbcija

Pavartojus metformino per burną, jo didžiausia koncentracija susidaro per 2,5 val. Absolūtus biologinis įsisavinamumas sveikiems žmonėms, išgėrusiems 500 mg arba 850 mg metformino tablete, yra maždaug 50-60 %. Išgėrus metformino, jo 20-30 % randama išmatose neabsorbuoto.

Per burną pavartoto metformino absorbcija yra įsotinama ir nevysiška. Metformino absorbcijos kinetika laikoma netiesine. Vartojant metforminą įprastomis dozėmis ir įprasta tvarka, pusiausvyrinė apykaita plazmoje nusistovi per 24-48 val. ir paprastai būna mažesnė kaip 1 µg/ml. Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu didžiausia metformino koncentracija plazmoje (C_{max}) neviršijo 4 µg/ml, net jį vartojant didžiausiomis dozėmis.

Pasiskirstymas

Jungimasis prie plazmos baltymų yra nereikšmingas. Metformino patenka į eritrocitus. Didžiausia metformino koncentracija kraujyje būna mažesnė negu plazmoje ir susidaro maždaug tuo pačiu metu. Eritrocitai tikriausiai yra antrinis pasiskirstymo skyrius. Vidutinio pasiskirstymo tūrio diapazonas – 63-276 litrai.

Biotransformacija

Metforminas nepakitęs išskiriamas su šlapimu. Metabolitų žmogaus organizme nerasta.

Eliminacija

Metformino inkstinis klirensas viršija 400 ml/min. (tai rodo eliminaciją glomerulų filtracijos ir kanalėlių sekrecijos būdais). Pavartojus vieną dozę per burną, tariamasis galutinis pusinės eliminacijos periodas būna maždaug 6,5 val.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Susilpnėjus inkstų funkcijai (vertinant pagal kreatinino klirensą), metformino pusinio buvimo periodas plazmoje ir kraujyje pailgėja, o inkstų klirensas sumažėja proporcingai kreatinino klirenso sumažėjimui, todėl koncentracija plazmoje būna didesnė.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartu vartomi dapagliflozinas ir metforminas

Įprastų kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žemiau pateikiami atskirų Xigduo veikliųjų medžiagų ikiklinikinio saugumo duomenys.

Dapagliflozinas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir poveikio vaisingumui ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimų metu jokia dapagliflozino dozė navikų pelėms ir žiurkėms nesukėlė.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Tiesioginis dapagliflozino davimas nujunkomiems žiurkių jaunikliams, netiesioginė jo ekspozicija vaikingumo laikotarpio pabaigoje (pagal inkstų vystymąsi antrąjį ir trečiąjį žmogaus nėštumo trimestrus atitinkančiu laiku) ir žindymo laikotarpiu palikuonims sukėlė inkstų geldelių ir kanalėlių išsiplėtimo padažnėjimą ir (arba) pasunkėjimą (kiekvieniu iš šių atvejų).

Toksinio poveikio jaunikliams tyrimo metu dapagliflozino duodant tiesiogiai žiurkių jaunikliams nuo 21-os iki 90-os jų gyvenimo dienos, visų dozių grupių gyvūnams rasta išsiplėtusių inkstų geldelių ir kanalėlių (mažiausios tirtos dozės sukelta ekspozicija jaunikliams 15 ar daugiau kartų viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę). Šie radiniai visų dozių grupių gyvūnams buvo susiję su nuo dozės priklausomu inkstų svorio padidėjimu ir makroskopiniu inkstų padidėjimu. Maždaug 1 mėn. vaistinio preparato nedavus, žiurkių jauniklių inkstų geldelių ir inkstų kanalėlių išsiplėtimas pilnutinai nepraėjo.

Atskirai tiriant poveikį prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi, vaikingoms žiurkių patelėms duota dapagliflozino nuo 6-os vaikingumo dienos iki 21-os dienos po atsivedimo – tokiu būdu buvo palikuonims *in utero* ir žindymo laikotarpiu sukelta netiesioginė jo ekspozicija (kartu atliktas satelitinis dapagliflozino ekspozicijos piene ir palikuonims tyrimas). Dapagliflozino gavusių patelių suaugusiems palikuonims inkstų geldelių išsiplėtimas rastas dažniau ir (ar) sunkesnio laipsnio, tačiau tik didžiausios tirtos dozės grupėje (kai dapagliflozino ekspozicija patelėms 1 415 kartų, o jų palikuonims – 137 kartus viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę). Kitoks toksinis poveikis vystymuisi pasireiškė tik su doze susijusiu palikuonių kūno svorio sumažėjimu, pasireiškusiu tik nuo ≥ 15 mg/kg paros dozių (palikuonių ekspozicija tuomet ≥ 29 kartų viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę). Toksinis poveikis vaikingai ar atsivedusiai patelei nustatytas tik tiriant didžiausią dozę. Jis pasireiškė tik trumpalaikiu kūno svorio ir maisto suvartojimo sumažėjimu. Tiriant toksinį poveikį vystymuisi nustatyta, kad jam nekenkia tokia mažiausia dozė (NOAEL, *angl. no observed adverse effect level*), kurios sukelta sisteminė ekspozicija vaikingai ar atsivedusiai patelei maždaug 19 kartų viršija susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę.

Papildomų poveikio žiurkių ir triušių embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimų metu dapagliflozino buvo duodama intervalais, atitinkančiais pagrindinius kiekvienos rūšies organogenezės laikotarpius. Jokios tirtos dozės toksinio poveikio vaikingoms triušių patelėms ar jų atsivestų jauniklių vystymuisi nenustatyta (didžiausios tirtos dozės sukelta sisteminė ekspozicija maždaug 1 191 kartų viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę). Žiurkių ekspozicijai iki 1 441 karto viršijus susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę, embrionų žuvimo ar teratogeninio poveikio dapagliflozinas nesukėlė.

Metforminas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo bei toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi metformino ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Hidroksipropilceliuliozė (E463)

Mikrokristalinė celiuliozė (E460i)

Magnio stearatas (E470b)

Karboksimetilkrakmolo A natrio druska

Plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)

Makrogolis 3350 (E1520iii)

Talkas (E553b)

Titano dioksidas (E171)
Geltonas geležies oksidas (E172)
Raudonas geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PCTFE/aliuminio lizdinės plokštelės.

Pakuotės po 14, 28, 56 arba 60 plėvele dengtų tablečių neperforuotose lizdinėse plokštelėse.

Pakuotės po 60x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose vienadozėse lizdinėse plokštelėse.

Dauginės pakuotės po 196 (2 pakuotės po 98) plėvele dengtas tabletes neperforuotose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

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

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

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

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

EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 tablečių (vienadozė)

EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) tablečių (dauginė pakuotė)

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2014 m. sausio 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xigduo 5 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg dapagliflozino (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu) ir 1000 mg metformino hidrochlorido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Geltonos, abipus išgaubtos, 10,5 x 21,5 mm dydžio, ovalios plėvele dengtos tabletės. Vienoje tabletės pusėje yra įraiža „5/1000“, kitoje – „1069“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Xigduo skiriama 18 metų ir vyresnių suaugusiųjų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, glikemijos kontrolei pagerinti – dietos ir fizinio krūvio poveikiui papildyti:

- jeigu vien didžiausia toleruojama metformino dozė reikiamos glikemijos kontrolės neužtikrina;
- kartu su kitais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną – jeigu metforminas ir šie vaistiniai preparatai reikiamos glikemijos kontrolės neužtikrina (turimi įvairių derinių duomenys pateikiami 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose);
- pacientams, kurie jau kartu vartoja atskiras dapagliflozino ir metformino tabletes.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Pacientams, kuriems metforminas vienas arba kartu su kitais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną, neužtikrina reikiamos glikemijos kontrolės

Rekomenduojama dozė yra po vieną tabletę 2 kartus per parą. Kiekvienoje tabletėje yra fiksuota dapagliflozino ir metformino dozė (žr. 2 skyrių). Pacientams, kuriems metforminas vienas arba kartu su kitais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną, neužtikrina reikiamos glikemijos kontrolės, reikia vartoti Xigduo paros dozę, atitinkančią 10 mg dapagliflozino ir tokią, kaip jau vartojama, arba jai artimiausią gydymui tinkamą metformino paros dozę. Xigduo vartojant kartu su insulinu arba jo sekreciją didinančiu vaistiniu preparatu (pvz., sulfonilkarbamidu), galima svarstyti tikslingumą sumažinti insulino arba sulfonilkarbamido dozę, kad būtų mažesnė hipoglikemijos rizika (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Pacientams, kuriems atskiros dapagliflozino ir metformino tabletės keičiamos šiuo vaistiniu preparatu

Pacientams, kuriems atskiros dapagliflozino (paros dozė – 10 mg) ir metformino tabletės keičiamos į Xigduo, reikia vartoti tokią pačią dapagliflozino paros dozę ir tokią pačią arba jai artimiausią gydymui tinkamą metformino dozę.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi lengvai, dozės koreguoti nerekomenduojama. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi vidutiniškai arba sunkiai (kreatinino klirensas < 60 ml/min. arba apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis < 60 ml/min./1,73 m², žr. 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius), šio vaistinio preparato vartoti negalima.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, šio vaistinio preparato vartoti negalima (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Senyvi (65 metų ir vyresni) pacientai

Dalis metformino eliminuojama per inkstus, o senyviems pacientams sutrikusios inkstų funkcijos tikimybė yra didesnė, todėl jiems šio vaistinio preparato skiriama atsargiai. Būtina stebėti inkstų funkciją norint išvengti su metforminu susijusios laktatinės acidozės, ypač senyviems pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Be to, reikia atsižvelgti į dapagliflozino sukeltą skysčio tūrio sumažėjimo riziką (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Dėl nedidelės dapagliflozino vartojimo 75 metų ir vyresniems pacientams patirties jų pradėti gydyti šiuo vaistiniu preparatu nerekomenduojama.

Vaikų populiacija

Xigduo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Xigduo reikia vartoti 2 kartus per parą valgio metu, kad su metforminu susijusių virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų rizika būtų mažesnė.

4.3 Kontraindikacijos

Xigduo vartoti negalima, jeigu yra:

- padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- diabetinė ketoacidozė, diabetinė precoma;
- vidutiniškai arba sunkiai sutrikusi inkstų funkcija (kreatinino klirensas < 60 ml/min. arba apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis < 60 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius);
- ūminė būklė, dėl kurios gali pakisti inkstų funkcija, pvz.:
 - dehidracija,
 - sunki infekcija,
 - šokas;
- ūminė arba lėtinė liga, kuri gali sukelti audinių hipoksiją:
 - širdies ar kvėpavimo nepakankamumas,
 - neseniai ištikęs miokardo infarktas,
 - šokas;
- sutrikusi kepenų funkcija (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius);
- ūminis apsinuodijimas alkoholiu arba alkoholizmas (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

Xigduo negalima vartoti 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams ar diabetinei ketoacidozei gydyti.

Laktatinė acidozė

Laktatinė acidozė yra labai reta, bet sunki (didelis mirtingumas, jeigu greitai nepradedama gydyti) metabolinė komplikacija, kuri gali pasireikšti dėl šio vaistinio preparato komponento (metformino) susikaupimo. Gautų pranešimų duomenimis, dauguma atvejų vartojant metforminą laktatinė acidozė pasireiškė cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems buvo reikšmingas inkstų nepakankamumas. Laktatinės acidozės riziką galima ir būtina sumažinti taip pat įvertinant kitus jos rizikos veiksnius, tokius,

kaip prastai kontroliuojamas cukrinis diabetas, ketozė, užsitęsęs badavimas, didelio alkoholio kiekio vartojimas, kepenų nepakankamumas ir bet kokios su hipoksija susiję būklės.

Diagnozė

Laktatinę acidozę reikia įtarti pasireiškus nespecifinių požymių, tokių, kaip raumenų mėšlungis su virškinimo sutrikimais, pilvo skausmas ar sunki astenija.

Laktatinei acidozei būdingas acidozinis dusulys, pilvo skausmas ir hipotermija bei vėliau pasireiškianti koma. Diagnostiniai laboratoriniai duomenys yra sumažėjęs kraujo pH, didesnė kaip 5 mmol/l laktato koncentracija plazmoje, padidėjusi anijonų spraga (angl. *anion gap*) bei padidėjęs laktato ir piruvato koncentracijų santykis. Įtarus metabolinę acidozę, reikia nedelsiant nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą ir hospitalizuoti pacientą (žr. 4.9 skyrių).

Vartojimas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Šio vaistinio preparato komponento (dapagliflozino) veiksmingumas priklauso nuo inkstų funkcijos – jis būna mažesnis esant vidutiniškai sutrikusiai inkstų funkcijai ir turėtų išnykti jai sutrikus sunkiai (žr. 4.2 skyrių). Be to, metforminas išskiriamas per inkstus, o esant vidutiniškai ar sunkiai sutrikusiai inkstų funkcijai padidėja laktatinės acidozės rizika (žr. 4.4 skyrių). Dėl to pacientams, kurių inkstų funkcija vidutiniškai ar sunkiai sutrikusi (kreatinino klirensas < 60 ml/min. arba apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis < 60 ml/min./1,73 m²), šio vaistinio preparato vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Inkstų funkciją rekomenduojama tirti tokiu laiku:

- prieš skiriant šio vaistinio preparato ir paskui bent kartą per metus (žr. 4.2, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius);
- prieš kartu skiriant vaistinių preparatų, kurie gali susilpninti inkstų funkciją, ir periodiškai vėliau;
- jeigu inkstų funkcijos sutrikimas artėja prie vidutinio – bent 2-4 kartus per metus. Jei kreatinino klirensas tampa < 60 ml/min. arba apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis < 60 ml/min/1,73 m², šio vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti.

Senyviems pacientams sutrikusi inkstų funkcija pasitaiko dažnai ir nesukelia simptomų. Kai ji gali sutrikti, pvz., pradedant vartoti antihipertenzinių vaistinių preparatų, diuretikų arba nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU), reikia specialių atsargumo priemonių.

Vartojimas esant skysčio tūrio sumažėjimo, hipotenzijos ir (arba) elektrolitų pusiausvyros sutrikimų rizikai

Dėl savo veikimo mechanizmo dapagliflozinas sukelia diurezės padidėjimą, susijusį su nedideliu kraujospūdžio sumažėjimu (žr. 5.1 skyrių), kuris gali būti ryškesnis, kai gliukozės koncentracija kraujyje yra didelė.

Vartojant kilpinių diuretikų (žr. 4.5 skyrių) arba sumažėjus skysčio tūriui (pvz., dėl ūminės virškinimo trakto ligos), šis vaistinis preparatas nerekomenduojamas.

Jeigu dapagliflozino sukeltas kraujospūdžio sumažėjimas gali būti pavojingas (pvz., diagnozuota kardiovaskulinė liga, antihipertenzinių vaistinių preparatų vartojančiam pacientui yra buvusi hipotenzija, pacientas yra senyvas), reikia imtis atsargumo priemonių.

Jeigu šio vaistinio preparato vartojantis pacientas susergera gretutine liga, dėl kurios gali sumažėti kraujo tūris, tai rekomenduojama kruopščiai ištirti jį (pvz., atlikti medicininę apžiūrą, matuoti kraujospūdį, daryti laboratorinius tyrimus, įskaitant hematokrito) ir elektrolitų koncentracijas. Sumažėjus skysčio tūriui rekomenduojama laikinai (kol jis bus sureguliuotas) nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą (žr. 4.8 skyrių).

Diabetinė ketoacidozė

SGLT2 inhibitorių, įskaitant dapaglifloziną, klinikinių tyrimų metu ir juos pateikus į rinką, užfiksuota retų diabetinės ketoacidozės (DKA) ir net mirties nuo jos atvejų. Kartais ši būklė pasireiškė netipiškai, o gliukozės koncentracija kraujyje buvo padidėjusi tik vidutiniškai (nesiekė 14 mmol/l, t.y. 250 mg/dl). Ar DKA rizika būna didesnė vartojant didesnes dapagliflozino dozes, nežinoma.

Į galimą DKA reikia atsižvelgti pasireiškus nespecifinių simptomų, pvz., pykinimui, vėmimui, anoreksijai, pilvo skausmui, dideliam troškuliui, pasunkėjus kvėpavimui, sutrikus orientacijai, atsiradus neįprastam nuovargiui ar mieguistumui. Tuomet reikia nedelsiant ištirti, ar nėra ketoacidozės (kokia bebūtų gliukozės koncentracija kraujyje).

Įtarus arba nustatčius DKA, reikia nedelsiant nutraukti dapagliflozino vartojimą.

Šio vaistinio preparato vartojimą reikia laikinai nutraukti hospitalizavus pacientą didelės apimties operacijai arba jam susirgus sunkia ūmine liga. Šiais abiem atvejais dapaglifloziną galima vėl vartoti tik tada, kai paciento sveikatos būklė stabilizuosis.

Prieš skiriant dapagliflozino, reikia įvertinti anamnezės faktorius, galinčius skatinti ketoacidozę.

DKA rizika gali būti didesnė, kai mažas beta ląstelių funkcijos rezervas (pvz., kai yra 2 tipo diabetas ir mažai C peptido, latentiniu autoimuniniu diabetu sergantiems suaugusiesiems bei sergant ar sirgus pankreatitu), sergant ligomis, dėl kurių ribojamas maisto kiekis arba pasireiškia sunki dehidratacija, sumažinus insulino dozę arba padidėjus jo poreikiui dėl ūminės ligos, operacijos arba piktnaudžiavimo alkoholiu. Tokiems pacientams vartojant SGLT2 inhibitorių, būtinos atsargumo priemonės.

Jei buvo pasireiškusi DKA vartojant SGLT2 inhibitorių, vėl jų skirti nerekomenduojama, nebent nustatoma ir pašalinama kita jos priežastis.

Dapagliflozino saugumas ir veiksmingumas 1 diabetu sergantiems pacientams neištirti, todėl jiems šio vaistinio preparato vartoti negalima. Nedaug klinikinių tyrimų duomenų rodo, kad 1 tipo diabetu sergantiems pacientams, vartojantiems SGLT2 inhibitorių, dažnai pasireiškia DKA.

Šlapimo takų infekcijos

Bendra iki 24 savaičių duomenų analizė parodė dažnesnes šlapimo takų infekcijas vartojant dapaglifloziną negu vartojant placebą (žr. 4.8 skyrių). Pielonefritas diagnozuotas nedažnai, panašiu dažnumu kaip kontrolinėje grupėje. Gliukozės išskyrimas su šlapimu gali būti susijęs su padidėjusia šlapimo takų infekcijos rizika, todėl gydant pielonefritą ar urosepsį svarstyti tikslingumas laikinai nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą.

Senyvi (65 metų ir vyresni) pacientai

Senyvų pacientų inkstų funkcijos sutrikimo tikimybė yra didesnė, jie dažniau vartoja antihipertenzinių vaistinių preparatų (pvz., angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių, angiotenzino-II 1 tipo receptorių blokatorių), kurie gali sukelti inkstų funkcijos sutrikimą. Senyviems pacientams taikomos tokios pačios rekomendacijos dėl inkstų funkcijos kaip ir visiems kitiems (žr. 4.2, 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Su inkstų funkcijos sutrikimu ar nepakankamumu susijusių nepageidaujamų reakcijų dapaglifloziną vartoję 65 metų ir vyresni asmenys patyrė dažniau negu vartoję placebą. Dažniausia su inkstų funkcija susijusi nepageidaujama reakcija buvo padidėjusi kreatinino koncentracija serume, dauguma atvejų – trumpam (žr. 4.8 skyrių).

Senyviems pacientams gali kilti didesnis skysčio tūrio sumažėjimo pavojus, jie dažniau vartoja diuretikų. Dapaglifloziną vartojusiems 65 metų ir vyresniems asmenims su skysčio tūrio sumažėjimu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė dažniau (žr. 4.8 skyrių).

Vartojimo 75 metų ir vyresniems pacientams patirties yra nedaug. Jų pradėti gydyti šiuo vaistiniu preparatu nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Širdies nepakankamumas

Vartojimo I-II klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu sergantiems pacientams patirties yra nedaug. Dapagliflozino klinikinių tyrimų su III-IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu sergančiais pacientais patirties nėra.

Vartojimas kartu su pioglitazonu

Priežastinis ryšys tarp dapagliflozino vartojimo ir pūslės vėžio yra mažai tikėtinas (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius), tačiau atsargumo dėlei kartu su pioglitazonu dapagliflozino vartoti nerekomenduojama. Turimi epidemiologiniai pioglitazono duomenys rodo nežymų pūslės vėžio rizikos padidėjimą diabetu sergantiems pacientams, gydomiems pioglitazonu.

Padidėjęs hematokritas

Užfiksuota hematokrito padidėjimo vartojant dapaglifloziną atvejų (žr. 4.8 skyrių), todėl būtina imtis atsargumo priemonių, jeigu jis jau padidėjęs.

Netirti deriniai

Dapagliflozino vartojimas kartu su panašaus į gliukagoną pirmojo peptido (GLP-1, *angl. glucagon-like peptide 1*) analogais netirtas.

Laboratoriniai šlapimo tyrimai

Dėl šio vaistinio preparato veikimo mechanizmo gliukozės mėginys jį vartojančių pacientų šlapime būna teigiamas.

Jodo kontrastinių medžiagų vartojimas

Jodo kontrastinės medžiagos, vartojamos į kraujagysles radiologinių tyrimų metu, gali sukelti inkstų nepakankamumą. Dėl jo gali kauptis metforminas ir padidėti laktatinės acidozės rizika. Taigi prieš minėtą tyrimą arba jo metu šio vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti ir neatnaujinti tol, kol nepraeįs 48 val. ir kol nebus pakartotinai iširta inkstų funkcija bei nustatyta, kad ji normali (žr. 4.5 skyrių).

Operacijos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra metformino, todėl jo vartojimą reikia nutraukti likus 48 val. iki planinės operacijos, kuriai numatoma bendroji, spinalinė arba epiduralinė anestezija. Šio vaistinio preparato galima vėl pradėti vartoti praėjus ne mažiau kaip 48 val. po operacijos arba po to, kai pacientas pradėjo valgyti per burną, ir tik jeigu inkstų funkcija sunormalėjo.

Pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, anksčiau sureguliuotos klinikinės būklės pokyčiai

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra metformino, todėl jeigu 2 tipo cukriniu diabetu sergančiam pacientui, kurio būklė buvo gerai juo kontroliuojama, atsiranda laboratorinių sutrikimų arba klinikinių negalavimų (ypač jeigu jie neišskūs), reikia skubiai patikrinti, ar nepasireiškė ketoacidozė arba laktatinė acidozė. Būtina iširti elektrolitų ir ketonų koncentracijas serume, gliukozės koncentraciją kraujyje, o prireikus taip pat kraujo pH bei laktato, piruvato ir metformino koncentracijas. Nustačius kurios nors formos acidozę, reikia nedelsiant nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą ir imtis kitų tinkamų koregavimo priemonių.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Daugkartines dapagliflozino ir metformino dozes vartojant kartu, sveikų žmonių organizme dapagliflozino ar metformino farmakokinetika reikšmingai nekito.

Xigduo sąveikos tyrimų neatlikta. Žemiau pateikiama informacija apie jo sudėtines veikliąsias medžiagas.

Dapagliflozinas

Farmakodinaminė sąveika

Diuretikai

Šio vaistinio preparato ir tiazidinių bei kilpinių diuretikų diurezinis poveikis gali sumuotis, todėl gali padidėti dehidratacijos ir hipotenzijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Insulinas ir jo sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai

Insulinas ir jo sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai, pvz., sulfonilkarbamidai, sukelia hipoglikemiją. Dėl to, norint sumažinti jos riziką, gali tekti sumažinti kartu su dapaglifloziniu vartojamo insulino ar jo sekreciją skatinančio vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Farmakokinetinė sąveika

Pagrindinis dapagliflozino metabolizmo būdas – konjugacija su glukuronidu, kurią katalizuoja UDF glukuronoziltransferazė 1A9 (UGT1A9).

In vitro atliktų tyrimų metu dapagliflozinas neslopino citochromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ar CYP2D6, CYP3A4 bei neindukavo CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4. Dėl to šis vaistinis preparatas neturėtų įtakoti kartu vartojamų šių fermentų metabolizuojamų vaistinių preparatų metabolinio klirenso.

Kitų vaistinių preparatų poveikis dapagliflozinui

Atliktų sąveikos sveikų žmonių organizme tyrimų, kurių dauguma buvo vienos dozės dizaino, duomenimis, pioglitazonas, sitagliptinas, glimepiridas, voglibozė, hidrochlorotiazidas, bumetanidas, valsartanas ir simvastatinas įtakos dapagliflozino farmakokinetikai neturi.

Kartu vartojant rifampiciną, kuris aktyvina įvairius nešiklius ir vaistų metabolizmo fermentus, nustatyta 22 % sumažėjusi dapagliflozino sisteminė ekspozicija (AUC), tačiau nebuvo klinikai reikšmingo poveikio gliukozės kiekiui, išskiriamam su šlapimu per 24 val. Dozės koreguoti nerekomenduojama. Klinikai reikšmingo kitų induktorių (pvz., karbamazepino, fenitoino, fenobarbitalio) poveikio nesitikima.

Kartu vartojant mefenamo rūgšties, kuri slopina UGT1A9, nustatyta 55 % padidėjusi dapagliflozino sisteminė ekspozicija, tačiau nebuvo klinikai reikšmingo poveikio gliukozės kiekiui, išskiriamam su šlapimu per 24 val. Dozės koreguoti nerekomenduojama.

Dapagliflozino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Sąveikos sveikų žmonių organizme tyrimų, kurių dauguma buvo vienos dozės dizaino, metu dapagliflozinas neįtakojė pioglitazono, sitagliptino, glimepirido, hidrochlorotiazido, bumetanido, valsartano, digoksino (P-gp substrato) ir varfarino (S-varfarino, CYP2C9 substrato) farmakokinetikos bei nekeitė koaguliaciją slopinančio varfarino poveikio (vertinant pagal tarptautinį normalizuotą santykį). Kartu pavartojus vieną 20 mg dapagliflozino dozę, CYP3A4 substrato simvastatino AUC padidėjo 19 %, o simvastatino rūgšties AUC – 31 %. Šis simvastatino ir simvastatino rūgšties ekspozicijos padidėjimas reikšmingu klinikai nelaikomas.

Kitos sąveikos

Rūkymo, dietos, augalinių preparatų ir alkoholinių gėrimų poveikis dapagliflozino farmakokinetikai netirtas.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Metforminas

Nerekomenduojami deriniai

Ūminis apsinuodijimas alkoholiu didina laktatinės acidozės riziką (ypač badavus, blogai maitinantis arba esant sutrikusiai kepenų funkcijai) dėl šio vaistinio preparato veikliosios medžiagos metformino poveikio (žr. 4.4 skyrių). Reikia vengti vartoti alkoholio ir vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra alkoholio.

Katijoninės medžiagos, eliminuojamos inkstų kanalėlių sekrecijos būdu (pvz., cimetidinas), gali sąveikauti su metforminu, konkuruodamos dėl tų pačių nešiklių sistemų inkstų kanalėliuose. Su 7 sveikais savanoriais atlikto tyrimo metu cimetidinas, vartotas po 400 mg 2 kartus per parą, padidino metformino sisteminę ekspoziciją (AUC) 50 % ir C_{max} – 81 %. Dėl to kartu vartojant katijoninių vaistinių preparatų, eliminuojamų inkstų kanalėlių sekrecijos būdu, turi būti apgalvotas tikslus glikemijos reguliavimas, dozės koregavimas rekomenduojamose ribose ir cukrinio diabeto gydymo pokyčiai.

Jodo kontrastinių medžiagų vartojimas į kraujagysles radiologinių tyrimų metu gali sukelti inkstų nepakankamumą, sąlygojantį metformino susikaupimą ir laktatinės acidozės riziką. Dėl to reikia nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą prieš atliekant arba atliekant šį tyrimą, neskirti jo 48 val. po tyrimo bei kol nebus pakartotinai iširta inkstų funkcija ir nustatyta, kad ji normali (žr. 4.4 skyrių).

Atsargiai vartotini deriniai

Gliukokortikoidams (vartojamiems sisteminiais ir lokaliais būdais), beta-2 agonistams ir diuretikams yra būdingas gliukozės kiekį kraujyje didinantis poveikis. Reikia apie tai informuoti pacientą ir dažniau tirti gliukozės koncentraciją kraujyje, ypač pradedant vartoti šių vaistinių preparatų. Esant reikalui, būtina koreguoti gliukozės kiekį kraujyje mažinančio vaistinio preparato dozę vartojant ir baigus vartoti kurį nors iš minėtų vaistinių preparatų.

Diuretikai, ypač kilpiniai, gali susilpninti inkstų funkciją ir dėl to padidinti laktatinės acidozės riziką.

Insulinas ir jo sekreciją didinantys vaistiniai preparatai

Insulinas ir jo sekreciją didinantys vaistiniai preparatai, pvz., sulfonilkarbamidai, sukelia hipoglikemiją. Dėl to, kartu vartojant metformino, gali tekti sumažinti insulino ar jo sekreciją didinančio vaistinio preparato dozę, kad būtų mažesnė hipoglikemijos rizika (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Xigduo ar dapagliflozino vartojimo nėščioms moterims duomenų nėra. Su žiurkėmis atlikti tyrimai parodė toksinį dapagliflozino poveikį inkstų vystymuisi laikotarpiu, atitinkančiu antrą ir trečią žmogaus nėštumo trimestrus (žr. 5.3 skyrių). Dėl to antrą ir trečią nėštumo trimestrus šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama. Nedidelis kiekis duomenų apie metformino vartojusias nėščias moteris nerodo apsigimimų rizikos padidėjimo. Metformino tyrimai kenksmingo poveikio gyvūnų vaikingumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar vystymuisi po atsivedimo neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Jei pacientė planuoja tapti nėščia arba yra nėščia, yra rekomenduojama, kad diabetas būtų negydomas šiuo vaistiniu preparatu, bet insulinu būtų palaikoma kiek įmanoma artimesnė normaliai gliukozės koncentracija kraujyje, kad būtų mažesnė vaisiaus apsigimimų, susijusių su nenormalia gliukozės koncentracija kraujyje, rizika.

Žindymas

Ar šio vaistinio preparato arba dapagliflozino ir (ar) jo metabolitų išskiriama į moters pieną, nežinoma. Turimi gyvūnų farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų duomenys rodo dapagliflozino ir (ar) jo metabolitų išskyrimą su pienu bei farmakologinio pobūdžio poveikius žindomiems jaunikliams (žr. 5.3 skyrių). Nedaug metformino išskiriama į moters pieną. Rizikos naujagimiams ar kūdikiams galimybės atmesti negalima.

Žindymo laikotarpiu šio vaistinio preparato turi būti nevartojama.

Vaisingumas

Šio vaistinio preparato ir dapagliflozino poveikis žmonių vaisingumui netirtas. Jokia tirta dapagliflozino dozė žiurkių patinų ir patelių vaisingumo neveikė. Metformino tyrimai toksinio poveikio gyvūnų reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dapagliflozinas ir metforminas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Pacientus, kurie šio vaistinio preparato vartoja kartu su kitais, mažinančiais gliukozės koncentraciją ir sukeliančiais hipoglikemiją, reikia įspėti apie hipoglikemijos pavojų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Įrodytas Xigduo biologinis ekvivalentiškumas kartu vartojamiems dapagliflozinui ir metforminui (žr. 5.2 skyrių). Xigduo tablečių klinikinių tyrimų neatlikta.

Dapagliflozino ir metformino derinys

Saugumo duomenų santrauka

5 placebo kontroliuojamų dapagliflozino vartojimo papildomam kombinuotam gydymui kartu metforminu tyrimų analizė parodė saugumą, panašų į nustatytą iš anksto numatytos 12 placebo kontroliuojamų

dapagliflozino tyrimų bendros analizės metu (žr. žemiau „Dapagliflozinas“, „Saugumo duomenų santrauka“). Kitokių nepageidaujamų reakcijų dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientams (palyginus su vartojusiais šiuos komponentus atskirai) nenustatyta. Į atskirai atliktą bendrą dapagliflozino vartojimo papildomam kombinuotam gydymui kartu su metforminu analizę įtraukti 623 pacientai papildomam kombinuotam gydymui kartu metforminu vartojo 10 mg dapagliflozino, o 523 buvo gydyti placebo ir dar metforminu.

Dapagliflozinas

Saugumo duomenų santrauka

Atlikta iš anksto numatyta 13 placebo kontroliuojamų tyrimų, kurių metu 2 360 žmonių vartojo 10 mg dapagliflozino ir 2 295 – placebo, duomenų bendra analizė.

Dažniausiai pranešta nepageidaujama reakcija buvo hipoglikemija, kuri priklausė nuo pagrindinio gydymo konkretaus tyrimo metu. Lengvų hipoglikemijos epizodų dažnis įvairių grupių, įskaitant placebo, pacientams buvo panašus, išskyrus papildomo kombinuoto gydymo su sulfonilkarbamidu ir insulinu tyrimus. Vartojant derinius su sulfonilkarbamidu ir insulinu, hipoglikemija pasireiškė dažniau (žr. skyrių „Hipoglikemija“ žemiau).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėse

Žemiau išvardytos nepageidaujamos reakcijos nustatytos placebo kontroliuojamų dapagliflozino ir metformino derinio klinikinių tyrimų metu, dapagliflozino klinikinių tyrimų metu, metformino klinikinių tyrimų metu ir vaistinius preparatus pateikus į rinką. Nė vienos jų ryšio su doze nenustatyta.

Nepageidaujamos reakcijos žemiau sugrupuotos pagal dažnį ir organų sistemų grupes. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnai $\geq 1/10$, dažnai $\geq 1/100$ ir $< 1/10$, nedažnai $\geq 1/1\,000$ ir $< 1/100$, retai $\geq 1/10\,000$ ir $< 1/1\,000$, labai retai $< 1/10\,000$, dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos dapagliflozino ir greito atpalaidavimo metformino klinikinio tyrimo metu bei vaistinį preparatą pateikus į rinką^a

Organų sistemų grupė	Labai dažnai	Dažnai	Nedažnai	Reti	Labai retai
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>		Vulvovaginitas, balanitas ir susijusios genitalijų infekcijos ^{*,b,c} Šlapimo takų infekcija ^{*,b,d}	Grybelių infekcija ^{**}		
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Hipoglikemija (kartu vartojant sulfonilkarbamidą ar insuliną) ^b		Sumažėjęs kraujo tūris ^{b,e} Troškulys ^{**}	Diabetinė ketoacidozė ^k	Laktatinė acidozė Vitamins B ₁₂ stygius ^{h,§}
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>		Pakitęs skonis [§] Galvos svaigimas			
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Virškinimo sutrikimų simptomai ^{i,§}		Vidurių užkietėjimas ^{**} Sausa burna ^{**}		
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai</i>					Kepenų funkcijos sutrikimai ^{§§} Hepatitis ^{§§}
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>					Dilgėlinė ^{§§} Eritema ^{§§} Niežulys ^{§§}
<i>Skeleto,</i>		Nugaros			

Organų sistemų grupė	Labai dažnai	Dažnai	Nedažnai	Reti	Labai retai
raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		skausmas *			
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Dizurija Poliurija ^{*,d}	Nokturija ^{**} Sutrikusi inkstų funkcija ^{**,b}		
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			Vulvovaginalinis niežulys ^{**} Genitalijų niežulys ^{**}		
Tyrimai		Padidėjęs hematokritas ^g Sumažėjęs kreatinino inkstų klirensas ^d Dislipidemija ^j	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje ^{**,b} Padidėjusi šlapalo koncentracija kraujyje ^{**} Sumažėjęs kūno svoris ^{**}		

^a Lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos iki 24 savaičių trukmės (trumpalaikių) tyrimų metu nepriklausomai nuo neatidėliotinos pagalbos glikemijai koreguoti taikymo, išskyrus pažymėtas § (šios nepageidaujamos reakcijos ir jų dažnio kategorijos nurodomos pagal Europos Sąjungoje patvirtintas metformino PCS).

^b Papildoma informacija pateikiama atitinkamoje skyriaus dalyje žemiau.

^c Vulvovaginitas, balanitas ir susijusios genitalijų infekcijos apima, pvz., šiuos iš anksto numatytus pasirinktinius terminus: vulvovaginalinė grybelių infekcija, makšties infekcija, balanitas, grybelinė genitalijų infekcija, vulvovaginalinė kandidozė, vulvovaginitas, kandidozinis balanitas, genitalijų kandidozė, genitalijų infekcija, vyrų genitalijų infekcijos, varpos infekcija, vulvitas, bakterinis vaginitas, vulvos pūlinys.

^d Šlapimo takų infekcija apima šiuos pirmiausiai pasirenkamus terminus, išvardytus pagal užprotokoluotą dažnį: šlapimo takų infekcija, cistitas, *Escherichia* sukelta šlapimo takų infekcija, lytinių ir šlapimo takų infekcija, pielonefritas, trigonitas, uretritas, inkstų infekcija ir prostatitas.

^e Kraujo tūrio sumažėjimas apima, pvz., šiuos iš anksto numatytus pasirinktinius terminus: dehidratacija, hipovolemija, hipotenzija.

^f Poliurija apima šiuos pirmiausiai pasirenkamus terminus: polakiurija, poliurija, padidėjęs šlapimo kiekis.

^g Vidutinis hematokrito pokytis, palyginus su buvusiu iki tyrimo, vartojus 10 mg dapagliflozino buvo 2,30%, vartojus placebo – minus 0,33%. Hematokrito rodiklis > 55% užprotokoluotas 1,3% 10 mg dapagliflozino ir 0,4% placebo vartojusių žmonių.

^h Ilgalaikis metformino vartojimas yra susijęs su sumažėjusia vitamino B₁₂ absorbcija, dėl kurios labai retais atvejais gali pasireikšti klinikai reikšmingas vitamino B₁₂ stygius (pvz., megaloblastinė anemija).

ⁱ Virškinimo sutrikimų (pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas ir apetito stoka) dažniausiai pasireiškia pradedant gydymą. Dauguma atvejų jie praeina savaime.

^j Vidutiniai pokyčiai procentais, palyginus su pradiniais rodikliais, vartojus 10 mg dapagliflozino ir placebo, buvo: bendrojo cholesterolio – atitinkamai 2,5 % ir 0,0 %, DTL cholesterolio 6,0 % ir 2,7 %, MTL cholesterolio 2,9 % ir -1,0 %, trigliceridų -2,7 % ir -0,7 %.

^k Žr. 4.4 skyrių.

* Pasireiškė ≥ 2 % žmonių ir ≥ 1 % (bent 3 žmonėmis) daugiau vartojant 10 mg dapagliflozino, negu vartojant placebo.

** Tyrėjo nuomone, galimai susiję, tikriausiai susiję arba susiję su tiriamuoju vaistiniu preparatu. Pasireiškė ≥ 0,2% žmonių ir ≥ 0,1% (bent 3 žmonėmis) daugiau vartojant 10 mg dapagliflozino, negu vartojant placebo.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Dapagliflozino ir metformino derinys

Hipoglikemija

Dapagliflozino vartojimo papildomam kombinuotam gydymui kartu su metforminu tyrimų metu lengvos hipoglikemijos epizodų dažnis 10 mg dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientams (6,9 %) buvo panašus kaip placebo ir metformino derinio (5,5 %). Stipriai išreikštos hipoglikemijos epizodų neužfiksuota.

Dapagliflozino vartojimo papildomam kombinuotam gydymui kartu su metforminu ir sulfonilkarbamidu tyrimo metu per iki 24 savaičių laikotarpį lengvos hipoglikemijos epizodų pasireiškė 12,8 % pacientų, vartojusių 10 mg dapagliflozino kartu su metforminu ir sulfonilkarbamidu, bei 3,7 % vartojusių placebo su metforminu ir sulfonilkarbamidu. Stipriai išreikštos hipoglikemijos epizodų neužfiksuota.

Dapagliflozinas

Hipoglikemija

Hipoglikemijos pasireiškimo dažnis priklausė nuo kitų vaistinių preparatų, vartotų kiekvieno tyrimo metu.

Per 102 dapagliflozino vartojimo papildomam kombinuotam gydymui su metforminu arba papildomam kombinuotam gydymui su sitagliptinu (kartu dar vartojant metformino arba jo nevartojant) savaites lengvų hipoglikemijos epizodų dažnis visų gydymo grupių, įskaitant placebo, pacientams buvo panašus (< 5 %). Visų tyrimų metu stipriai išreikštos hipoglikemijos reiškiniai buvo nedažnai, jų dažnis dapagliflozino ir placebo grupių pacientams buvo panašus. Tiriant papildomą kombinuotą gydymą su insulinu, hipoglikemija pasireiškė dažniau (žr. 4.5 skyrių).

Tyrimo insulino poveikiui papildyti metu stipriai išreikštos hipoglikemijos epizodų per 24 savaites patyrė 0,5 %, o per 104 savaites – 1 % 10 mg dapagliflozino ir insulino derinio grupės pacientų; placebo ir insulino derinio grupėje tokių pacientų buvo po 0,5 %. Lengvos hipoglikemijos epizodų per 24 savaites patyrė 40,3 %, o per 104 savaites – 53,1 % 10 mg dapagliflozino ir insulino derinio grupės pacientų; placebo ir insulino derinio grupėje tokių pacientų buvo atitinkamai 34,0 % ir 41,6 %.

Sumažėjęs skysčio tūris

Su sumažėjusiu skysčio tūriu susijusių reakcijų (dehidratacija, hipovolemija, hipotenzija) pasireiškė 1,1 % 10 mg dapagliflozino ir 0,7 % placebo vartojusių asmenų. Sunkių reakcijų pasireiškė < 0,2 % asmenų, jų dažnis 10 mg dapagliflozino ir placebo vartojusiems pacientams buvo panašus (žr. 4.4 skyrių).

Vulvovaginitas, balanitas ir susijusių genitalijų infekcijos

Vulvovaginitas, balanitas ir susijusių genitalijų infekcijų pasireiškė 5,5 % 10 mg dapagliflozino ir 0,6 % placebo vartojusių asmenų. Dauguma šių infekcijų buvo lengvo ar vidutinio sunkumo, jas patyrusiems asmenims būdavo veiksmingas pradinis įprastinio gydymo kursas, dapagliflozino vartojimą dėl jų tekdavo nutraukti retai. Tokių infekcijų dažniau pasireiškėdavo moterims (8,4 % vartojant dapaglifloziną ir 1,2 % vartojant placebo), infekcijos pasikartojimo tikimybė taip pat buvo didesnė anksčiau jomis sirgusiems asmenims.

Šlapimo takų infekcijos

Vartojant dapaglifloziną šlapimo takų infekcijų pasireiškė dažniau negu vartojant placebo (jų dažnis buvo atitinkamai 4,7 % ir 3,5 %, žr. 4.4 skyrių). Dauguma šių infekcijų buvo lengvo ar vidutinio sunkumo, jas patyrusiems asmenims būdavo veiksmingas pradinis įprastinio gydymo kursas, dapagliflozino vartojimą dėl jų tekdavo nutraukti retai. Tokių infekcijų dažniau pasireiškėdavo moterims, infekcijos pasikartojimo tikimybė taip pat buvo didesnė anksčiau jomis sirgusiems asmenims.

Kreatinino padaugėjimas

Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, susijusias su kreatinino padaugėjimu (pvz., sumažėjęs kreatinino inkstų klirensas, sutrikusi inkstų funkcija, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje ir sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis) pasireiškėdavo grupėmis – tai užprotokoluota 3,2% 10 mg dapagliflozino ir 1,8% placebo vartojusių pacientų. Jų patyrė 1,3% 10 mg dapagliflozino ir 0,8% placebo vartojusių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali arba nesmarkiai sutrikusi (pradinis apskaičiuotas glomerulų filtracijos ≥ 60 ml/min/1,73 m²). Šios reakcijos buvo dažnesnės (18,5% vartojusių 10 mg dapagliflozino ir 9,3% vartojusių placebo) pacientams, kurių pradinis apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis buvo nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min/1,73 m².

Tolesnis su inkstais susijusių nepageidaujamų reiškinų patyrusių pacientų vertinimas parodė, kad kreatinino kiekio pokytis daugumos jų serume, palyginus su pradiniu, buvo ne didesnis kaip 0,5 mg/dl. Kreatinino padaugėjimas nepertraukiamo gydymo metu dažniausiai būdavo trumpalaikis arba praeidavo jį nutraukus.

Parathormonas (PTH)

Pasitaikė nežymaus PTH koncentracijos serume padidėjimo atvejų (padidėjimas būdavo ryškesnis iki tol buvus didelei PTH koncentracijai). Normalią ar lengvai sutrikusią inkstų funkciją turinčių pacientų kaulų mineralų tankio matavimo duomenys kaulinio audinio netekimo per 2 gydymo metus neparodė.

Piktybiniai navikai

Klinikinių tyrimų metu bendras procentas pacientų, kuriems diagnozuotas piktybinis ar nepatikslingas navikas, dapagliflozino ir placebo ar lyginamojo vaistinio preparato grupėse buvo panašus (atitinkamai 1,50 % ir 1,50 %), kancerogeniškumo ar mutageniškumo signalų taip pat negauta tiriant gyvūnus (žr. 5.3 skyrių). Įvertinus navikų, atsiradusių skirtingose organų sistemose atvejus, apskaičiuota su dapaglifloziniu susijusi vienu navikų (pūslės, prostatos, krūties) santykinė rizika yra didesnė už 1, o kitų (pvz., kraujo ir limfos, kiaušidžių, šlapimo takų) – mažesnė už 1, t.y. nerodo su dapaglifloziniu susijusio bendros navikų rizikos padidėjimo. Rizikos padidėjimas ar sumažėjimas nė vienoje organų sistemoje nėra statistikai reikšmingas. Atsižvelgiant į su navikais susijusių radinių nebuvimą ikiklinikinių tyrimų metu ir trumpą latentinį periodą nuo pirmosios vaistinio preparato ekspozicijos iki naviko diagnozės nustatymo manoma, kad priežastinis ryšys yra neįtikėtinas. Vis dėlto atsargumo dėlei būtina atsižvelgti į krūtis, šlapimo pūslės ir prostatos navikų kiekybinį disbalansą, todėl ši problema bus toliau tiriama poregistracinių tyrimų metu.

Ypatingos populiacijos

Senyvi (65 metų ir vyresni) pacientai

Su inkstų funkcijos sutrikimu ar nepakankamumu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė 7,7 % dapaglifloziną ir 3,8 % placebo vartojusių 65 metų ir vyresnių žmonių (žr. 4.4 skyrių). Dažniausia su inkstų funkcija susijusi nepageidaujama reakcija buvo padidėjusi kreatinino koncentracija serume, dauguma atvejų – trumpam. Su skysčio tūrio sumažėjimu susijusių nepageidaujamų reakcijų (dažniausiai hipotenzija) pasireiškė 1,7 % dapaglifloziną ir 0,8 % placebo vartojusių 65 metų ir vyresnių žmonių (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamias reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamias reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamias reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Dapagliflozino šalinimas hemodializės būdu netirtas. Veiksmingiausias būdas laktatui ir metforminui šalinti yra hemodializė.

Dapagliflozinas

Vienkartinės iki 500 mg dapagliflozino dozės per burną (pastaroji yra 50 kartų didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui) toksinio poveikio sveikiems žmonėms nesukėlė. Su doze susijusį laikotarpį (pavartojus 500 mg – bent 5 paras) jų šlapime buvo randama gliukozės, pranešimų apie dehidrataciją, hipotenziją ar sutrikusią elektrolitų pusiausvyrą negauta, klinikai reikšmingo poveikio koreguotam QT intervalui nebuvo. Hipoglikemijos pasireiškimo dažnis buvo panašus kaip vartojant placebo. Klinikinių tyrimų metu sveikiems ir 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems asmenims 2 savaites vartojus vienkartinės iki 100 mg dozės (pastaroji yra 10 kartų didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui), hipoglikemija pasireiškė šiek tiek dažniau negu vartojant placebo ir neturėjo ryšio su doze. Nepageidaujamų reiškinių, įskaitant dehidrataciją ir hipotenziją, dažniau buvo panašūs kaip vartojant placebo, klinikai reikšmingų su doze susijusių laboratorinių rodiklių (elektrolitų koncentracijos serume ir biologinių inkstų funkcijos rodiklių) pokyčių nebuvo.

Perdozavusiam pacientui reikia taikyti atitinkamą palaikomąjį gydymą atsižvelgiant į jo klinikinę būklę.

Metforminas

Didelis metformino perdozavimas ar su juo susiję sutrikimai gali sukelti laktatinę acidozę. Laktatinė acidozė yra skubios medicininės pagalbos reikalaujanti būklė, kurią reikia gydyti ligoninėje.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo cukrinio diabeto, geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistų deriniai, ATC kodas – A10BD15.

Veikimo mechanizmas

Xigduo sudėtyje yra 2 hiperglikemiją mažinančios veikliosios medžiagos, kurios veikia skirtingais ir vienas kitą papildančiais mechanizmais, pagerindamos 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų glikemijos kontrolę – tai natrio ir gliukozės vienos krypties antrojo nešiklio (SGLT2) inhibitorius dapagliflozinas ir biguanidų grupės atstovas metformino hidrochloridas.

Dapagliflozinas

Dapagliflozinas yra labai stipraus ($K_i = 0,55 \text{ nM}$), selektyvaus ir laikino veikimo natrio ir gliukozės vienos krypties antrojo nešiklio (SGLT2) inhibitorius.

SGLT2 yra selektyviai išreikštas inkstuose, o daugiau kaip 70 kitų audinių (kepenyse, griaučių raumenyse, riebaliniame audinyje, krūtyse, pūslėje, smegenyse) jo raiškos nerasta. SGLT2 yra pagrindinis gliukozės reabsorbcijos iš glomerulų filtrato atgal į kraują nešiklis. Sergant 2 tipo cukriniu diabetu, išfiltruota gliukozė reabsorbuojama toliau nepaisant hiperglikemijos. Dapagliflozinas mažina gliukozės reabsorbciją inkstuose ir nulemia jos išskyrimą su šlapimu, todėl mažina gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius ir po valgio. Šis gliukozės išskyrimas (gliukurezinis poveikis) pastebimas po pirmos dozės, tęsiasi visą 24 val. vartojimo intervalą ir išlieka kol taikomas gydymas. Tokiu būdu inkstų pašalinamas gliukozės kiekis priklauso nuo jos koncentracijos kraujyje ir glomerulų filtracijos greičio. Dapagliflozinas netrikdo normalios endogeninės gliukozės gamybos reaguojant į hipoglikemiją, jo poveikis nepriklauso nuo insulino sekrecijos ir insulino veikimo. Dapagliflozino klinikinių tyrimų metu pagerėjimas taip pat nustatytas tiriant beta ląstelių funkcijos homeostazės vertinimo modeliu (beta ląstelių HOMA).

Dapagliflozino sukeltas gliukozės išskyrimas su šlapimu (gliukurezė) yra susijęs su kalorijų netekimu ir kūno svorio sumažėjimu. Dapagliflozino sukeliamas gliukozės ir natrio vienos krypties pernešimo slopinimas taip pat nulemia nežymų diurezės ir trumpalaikį natrio išskyrimo su šlapimu padidėjimą.

Kitų gliukozės nešiklių, svarbių jos pernešimui į periferinius audinius, dapagliflozinas neslopina. Jo poveikis SGLT2 yra daugiau kaip 1400 kartų selektyvesnis už poveikį pagrindiniam gliukozės absorbcijos nešikliui žarnose – SGLT1.

Metforminas

Metforminas yra antihiperglikeminį poveikį sukeliantis biguanidas, kuris mažina gliukozės koncentraciją plazmoje (tiek bazinę, tiek po valgio). Jis nestimuliuoja insulino sekrecijos ir todėl nesukelia hipoglikemijos.

Metforminas gali veikti trim mechanizmais:

- slopinti gliukozės gamybą kepenyse (gliukoneogenezę ir glikogenolizę);
- šiek tiek didinti jautrumą insulinui, gerinti gliukozės pasisavinimą periferijoje ir jos panaudojimą raumenyse;
- lėtinti gliukozės absorbciją žarnose.

Metforminas, veikdamas glikogeno sintazę, stimuliuoja glikogeno sintezę ląstelėse. Metforminas didina tam tikrų membraninių gliukozės nešiklių (GLUT-1 ir GLUT-4) pernešimo pajėgumą.

Farmakodinaminis poveikis

Dapagliflozinas

Padidėjęs gliukozės kiekis rastas sveikų asmenų ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, vartojusių dapaglifloziną, šlapime. 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems asmenims 12 savaičių kasdien vartojus po 10 mg dapagliflozino, su šlapimu buvo išskiriama maždaug 70 g gliukozės (atitinka 280 kcal) per parą. Įrodytas ilgalaikis gliukozės išskyrimas su 2 tipo cukriniu diabetu sergančių žmonių šlapimu vartojant 10 mg dapagliflozino per parą iki 2 metų.

Gliukozės išskyrimas su šlapimu veikiant dapagliflozinui taip pat didina 2 tipo cukriniu diabetu sergančių asmenų šlapimo tūrį – sukelia osmosinę diurezę. 2 tipo cukriniu diabetu sergančių asmenų, vartojusių 10 mg dapagliflozino, šlapimo tūris po 12 savaičių išliko padidėjęs (apie 375 ml per parą). Šlapimo tūrio padidėjimas buvo susijęs su nežymiu ir trumpalaikiu natrio išskyrimo su šlapimu padidėjimu, kuris natrio koncentracijos serume pokyčių nesukėlė.

Be to, trumpam (3-7 paroms) padidėjo šlapimo rūgšties išskyrimas ir ilgam sumažėjo jos koncentracija serume. Po 24 savaičių šlapimo rūgšties koncentracija serume buvo sumažėjusi nuo 48,3 iki 18,3 mikromolių litre (atitinka nuo 0,87 iki 0,33 mg/dl).

Palyginus 5 mg dapagliflozino 2 kartus per parą ir 10 mg dapagliflozino 1 kartą per parą farmakodinamiką sveikų žmonių organizme nustatyta, kad pusiausvyrinis gliukozės reabsorbcijos inkstuose slopinimas ir per 24 val. su šlapimu išskiriamas gliukozės kiekis taikant abu dozavimo režimus yra toks pat.

Metforminas

Nepriklausomai nuo poveikio glikemijai, metforminas palankiai veikia lipidų metabolizmą žmogaus organizme. Šis terapinių dozių poveikis nustatytas kontroliuojamų vidutinės ir ilgos trukmės klinikinių tyrimų metu (metforminas mažina bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų koncentracijas).

Klinikinių tyrimų metu metforminą vartojusių pacientų svoris nepakito arba truputį sumažėjo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tirtas kartu vartojamų dapagliflozino ir metformino poveikis 2 tipo diabetu sergantiems žmonėms, kuriems reikiamos kontrolės neužtikrino vien metforminas arba jo derinys su DPP-4 inhibitoriumi (sitagliptinu), sulfonilkarbamidu arba insulinu. Visos dapagliflozino ir metformino derinio dozės, palyginus su metformino ir placebo deriniu, sukėlė klinikai svarbų ir statistikai reikšmingą HbA1c ir gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius sumažėjimą. Klinikai svarbus poveikis glikemijai išliko ir ilgalaikių, iki 104 savaičių trukmės tyrimų tęsinių metu. Sumažėjo visų pogrupių, sudarytų pagal lytį, amžių, rasę, ligos trukmę ir pradinį kūno masės indeksą (KMI), pacientų HbA1c koncentracija. Be to, po 24 savaičių nustatytas klinikai svarbus ir statistikai reikšmingas dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientų, palyginus su kontroline grupe, vidutinio kūno svorio sumažėjimas, palyginus su pradiniu. Kūno svoris išliko sumažėjęs ir ilgalaikių, iki 208 savaičių trukmės tyrimų tęsinių metu. Taip pat nustatyta, kad dapagliflozinas, vartojamas 2 kartus per parą kartu su metforminu, 2 diabetu sergantiems pacientams yra saugus ir veiksmingas. Be to, atlikti du 12 savaičių trukmės placebo kontroliuojami tyrimai, kuriuose dalyvavusiems pacientams buvo tinkamai nekontroliuojamas 2 tipo diabetas ir hipertenzija.

Glikemijos kontrolė

Atliktas 52 savaičių aktyvios kontrolės ne blogesnio poveikio tyrimas, turėjęs 52 ir 104 savaičių tęsinius. Jo metu lyginta, kaip 10 mg dapagliflozino ir sulfonilkarbamido (glipizido) papildė metformino poveikį žmonėms, kurių glikemijos kontrolė nepakankama (HbA1c > 6,5 % ir ≤ 10 %). Nustatytas panašus vidutinis HbA1c koncentracijos, palyginus su pradine, sumažėjimas per 52 savaites ir tokiu būdu įrodyta, kad dapagliflozinas veikia ne blogiau už glipizidą (2 lentelė). Po 104 savaičių dapagliflozino grupės pacientų koreguota vidutinė HbA1c koncentracija buvo 0,32 %, o glipizido – 0,14 % mažesnė už pradinę. Po 208 savaičių dapagliflozino grupės pacientų koreguota vidutinė HbA1c koncentracija buvo 0,10 % mažesnė už pradinę, o glipizido – 0,20 % už ją didesnė. Per 52, 104 ir 208 savaites bent vieną hipoglikemijos reiškinį patyrė reikšmingai mažiau dapagliflozino grupės pacientų (atitinkamai 3,5 %, 4,3 % ir 5,0%) negu glipizido (atitinkamai 40,8 %, 47 % ir 50,0%). Po 104 ir 208 savaičių tyrime toliau atitinkamai dalyvavo 56,2 % ir 39,7% dapagliflozino bei 50 % ir 34,6% glipizido grupės pacientų.

2 lentelė. Duomenys po 52 savaičių (LOCF^a) aktyvios kontrolės tyrimo metu lyginus kaip dapagliflozinas ir glipizidas papildė metformino poveikį

Rodiklis	Dapagliflozinas ir metforminas	Glipizidas ir metforminas
N^b	400	401
HbA1c koncentracija (%)		
– pradinė (vidurkis)	7,69	7,74

Rodiklis	Dapagliflozinas ir metforminas	Glipizidas ir metforminas
N^b	400	401
- pokytis palyginus su pradine ^c	-0,52	-0,52
- skirtumas nuo glipizido ir metformino derinio ^c (95 % PI)	0,00 ^d (-0,11; 0,11)	
Kūno svoris (kg)		
- pradinis (vidurkis)	88,44	87,60
- pokytis palyginus su pradiniu ^c	-3,22	1,44
- skirtumas nuo glipizido ir metformino derinio ^c (95 % PI)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^a LOCF – paskutinė atlikta apžiūra.

^b Atsitiktinai atrinkti ir gydyti asmenys, kuriems atliktas pradinis ir bent vienas vėlesnis veiksmingumo vertinimas.

^c Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal pradinį dydį.

^d Ne blogesnis už glipizido ir metformino derinio poveikis.

* p < 0,0001.

Vartojus dapaglifloziną vien metformino, metformino derinio su sitagliptinu ar sulfonilkarbamidų arba insulino (vieno arba kartu su geriamaisiais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistinėmis preparatais, įskaitant metforminą) poveikiui papildyti, po 24 savaičių nustatyta statistikai reikšmingai, palyginus su placebo grupe, sumažėjusi HbA1c koncentracija (p < 0,0001, 3, 4 ir 5 lentelės). 16 savaičių vartojus po 5 mg dapagliflozino 2 kartus per parą, nustatyta statistikai reikšmingai, palyginus su placebo grupe, sumažėjusi HbA1c koncentracija (p < 0,0001, 3 lentelė).

Po 24 savaičių nustatytas HbA1c koncentracijos sumažėjimas ilgai išliko papildomo gydymo tyrimų metu. Tiriant dapagliflozino vartojimą metformino poveikiui papildyti, po 102 savaičių HbA1c koncentracija išliko sumažėjusi (koreguotas vidutinis jos pokytis, palyginus su pradine, 10 mg dapagliflozino grupės pacientams buvo minus 0,78 %, placebo – plus 0,02 %). Po 48 savaičių metformino ir sitagliptino derinio grupės pacientų koreguotas vidutinis HbA1c koncentracijos, palyginus su pradine, pokytis papildomai vartojus 10 mg dapagliflozino buvo minus 0,44 %, o vartojus placebo – plus 0,15 %. Po 104 savaičių insulino (vieno arba kartu su geriamaisiais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistinėmis preparatais, įskaitant metforminą) grupės pacientų koreguota vidutinė HbA1c koncentracija, palyginus su pradine, papildomai vartojus 10 mg dapagliflozino buvo sumažėjusi 0,71 %, o vartojus placebo – 0,06 %. Po 48 ir 104 savaičių 10 mg dapagliflozino vartojusių pacientų insulino dozė, palyginus su pradine, išliko stabili (vidutiniškai 76 TV per parą). Placebo grupės pacientų insulino paros dozė po 48 ir 104 savaičių buvo atitinkamai 10,5 TV ir 18,3 TV didesnė negu iš pradžių – vidutiniškai atitinkamai 84 ir 92 TV per parą. Po 104 savaičių tyrime toliau dalyvavo 72,4 % 10 mg dapagliflozino ir 54,8 % placebo grupės pacientų.

Dapaglifloziną kartu su insulino ir metformino deriniu vartojusių pacientų duomenų atskira analizė parodė panašiai kaip visai tirtai populiacijai sumažėjusią HbA1c koncentraciją. Po 24 savaičių dapaglifloziną kartu su insulino ir metformino deriniu vartojusių pacientų HbA1c koncentracija buvo 0,93 % mažesnė negu iš pradžių.

3 lentelė. Iki 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamų tyrimų duomenys (LOCF^a) tiriant kaip dapagliflozinas papildė metformino ar metformino ir sitagliptino derinio poveikį

N^c	Papildomo gydymo derinys					
	Metforminas¹		Metforminas^{1,b}		Metforminas¹ ir sitagliptinas²	
	Dapagliflozinas 10 mg 1 k/d	Placebas 1 k/d	Dapagliflozinas 5 mg 2 k/d	Placebas 2 k/d	Dapagliflozinas 10 mg 1 k/d	Placebas 1 k/d
	135	137	99	101	113	113
HbA1c koncentracija (%)						
- pradinė (vidurkis)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87

N ^c	Papildomo gydymo derinys					
	Metforminas ¹		Metforminas ^{1,b}		Metforminas ¹ ir sitagliptinas ²	
	Dapagli-flozinas 10 mg 1 k/d	Placebas 1 k/d	Dapagli-flozinas 5 mg 2 k/d	Placebas 2 k/d	Dapagli-flozinas 10 mg 1 k/d	Placebas 1 k/d
	135	137	99	101	113	113
- pokytis palyginus su pradine ^d	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
- skirtumas nuo placebo ^d (95 % PI)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,35* (-0,52; -0,18)		-0,40* (-0,58; -0,23)	
Pacientai, pasiekę HbA1c < 7 % (%)						
- koreguota pagal pradinę	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
Kūno svoris (kg)						
- pradinis (vidurkis)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
- pokytis palyginus su pradiniu ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
- skirtumas nuo placebo ^d (95 % PI)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,88*** (-2,52; -1,24)		-1,87* (-2,61; -1,13)	

Santrumpos: 1 k/d – 1 kartą per parą, 2 k/d – 2 kartus per parą.

¹ Metforminas ≥ 1 500 mg per parą.

² Sitagliptinas 100 mg per parą.

^a LOCF – paskutinė atlikta apžiūra (jei prirėikė pagalbos glikemijai koreguoti, tai paskutinė apžiūra iki jos).

^b Placebu kontroliuojamas 16 savaičių tyrimas.

^c Visi atsitiktinai atrinkti asmenys, dvigubai akiai pavartoję bent vieną dozę trumpu dvigubai aklu laikotarpiu.

^d Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal pradinį dydį.

* p < 0,0001 palyginus su placebo ir geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio vaistinio preparato deriniu.

** p < 0,05 palyginus su placebo ir geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio vaistinio preparato deriniu.

*** Procentinis kūno svorio pokytis analizuotas kaip svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis (p < 0,0001), absoliutus kūno svorio pokytis (kg) analizuotas naudojant nominalią p reikšmę (p < 0,0001).

4 lentelė. 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamo tyrimo duomenys tiriant kaip dapagliflozinas papildoma metformino ir sulfonilkarbamido derinio poveikį

N ^a	Papildomo gydymo derinys	
	Sulfonilkarbamidas ir metforminas ¹	
	Dapagliflozinas 10 mg	Placebas
HbA1c koncentracija (%)^b		
- pradinė (vidurkis)	8,08	8,24
- pokytis palyginus su pradine ^c	-0,86	-0,17
- skirtumas nuo placebo ^c (95 % PI)	-0,69* (-0,89; -0,49)	

Pacientai, pasiekę HbA1c < 7 % (%)		
– koreguota pagal pradinę	31,8*	11,1
Kūno svoris (kg)		
– pradinis (vidurkis)	88,57	90,07
– pokytis palyginus su pradiniu ^c	-2,65	-0,58
– skirtumas nuo placebo ^c	-2,07*	
(95 % PI)	(-2,79; -1,35)	

¹ Metforminas (greito arba pailginto atpalaidavimo formos) ≥ 1500 mg per parą ir didžiausia toleruojama sulfonilkarbamido dozė, ne mažesnė už pusę maksimalios, bent 8 savaites iki ištraukimo į tyrimą.

^a Atsitiktinai atrinkti ir gydyti asmenys, kuriems atliktas pradinis ir bent vienas vėlesnis veiksmingumo vertinimas.

^b HbA1c koncentracija tirta atliekant LRM (angl. *Longitudinal repeated measures analysis*) – kartotų matavimų duomenų analizę.

^c Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal pradinį dydį.

* p < 0,0001 palyginus su placebo ir geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio vaistinio preparato ar preparatų deriniu.

5 lentelė. Placebu kontroliuojamo dapagliflozino derinio su insulinu (vieno arba kartu su geriamaisiais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant metforminą) tyrimo duomenys po 24 savaičių (LOCF ^a)

Rodiklis	Dapagliflozinas 10 mg + insulinas ± geriamieji gliukozės koncentracija mažinantys vaistai ²	Placebas + insulinas ± geriamieji gliukozės koncentracija mažinantys vaistai ²
N^b	194	193
HbA1c koncentracija (%)		
– pradinė (vidurkis)	8,58	8,46
– pokytis palyginus su pradine ^c	-0,90	-0,30
– skirtumas nuo placebo ^c	-0,60*	
(95 % PI)	(-0,74; -0,45)	
Kūno svoris (kg)		
– pradinis (vidurkis)	94,63	94,21
– pokytis palyginus su pradiniu ^c	-1,67	0,02
– skirtumas nuo placebo ^c	-1,68*	
(95 % PI)	(-2,19; -1,18)	
Vidutinė insulino paros dozė (TV)¹		
– pradinė (vidurkis)	77,96	73,96
– pokytis palyginus su pradine ^c	-1,16	5,08
– skirtumas nuo placebo ^c	-6,23*	
(95 % PI)	(-8,84; -3,63)	
– pacientai, kuriems vidutinė insulino paros dozė buvo sumažinta bent 10 %	19,7**	11,0

^a LOCF – paskutinė atlikta apžiūra iki pirmo insulino dozės padidrinimo (jei jo reikėjo) arba padidrinimo dieną.

^b Visi atsitiktinai atrinkti asmenys, dvigubai akiai pavartoję bent vieną dozę trumpu dvigubi aklu laikotarpiu.

^c Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal pradinį dydį ir geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio vaistinio preparato vartojimą.

* p < 0,0001 palyginus su placebo ir insulino deriniu (taip pat kartu vartota arba nevartota geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio vaistinio preparato).

** p < 0,05 palyginus su placebo ir insulino deriniu (taip pat kartu vartota arba nevartota geriamojo gliukozės koncentraciją mažinančio vaistinio preparato).

¹ Insulino (trumpos, vidutinės veikimo trukmės, bazinio) dozė buvo leidžiama didinti tik pacientams, atitikusiems iš anksto numatytus gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius kriterijus.

² Iš pradžių 50 % pacientų vartojo vien insuliną, 50 % – kartu su juo 1-2 geriamuosius gliukozės koncentraciją mažinančius vaistinius preparatus (80 % pastarųjų – tik metforminą, 12 % – metforminą ir sulfonilkarbamidą, likusieji – kitų geriamųjų gliukozės koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų).

Gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius

Vartojus 10 mg dapagliflozino 1 kartą per parą arba po 5 mg 2 kartus per parą vien metformino arba jo derinio su sitagliptinu ar sulfonilkarbamidu arba insulino poveikiui papildyti, po 16 savaičių (5 mg dapagliflozino 2 kartus per parą vartojusiems pacientams) ar 24 savaičių nustatyta statistikai reikšmingai sumažėjusi gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius palyginus su placebo grupe (jos pokytis buvo atitinkamai nuo -1,90 iki -1,20 mmol/l, t.y. nuo -34,2 iki -21,7 mg/dl ir nuo -0,58 iki 0,18 mmol/l, t.y. nuo -10,4 iki 3,3 mg/dl). Toks poveikis pastebėtas po pirmos gydymo savaitės ir išliko 104 savaites tęstų tyrimų metu.

Gliukozės koncentracija plazmoje po valgio

Po 24 savaičių nustatyta, kad 10 mg dapagliflozino, vartoto sitagliptino ir metformino derinio poveikiui papildyti, sukėlė gliukozės koncentracijos 2 val. po valgio sumažėjimą, kuris išliko ir po 48 savaičių.

Kūno svoris

Vartojus dapagliflozino vien metformino arba jo derinio su sitagliptinu ar sulfonilkarbamidu arba insulino (vieno arba kartu su geriamaisiais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant metforminą) poveikiui papildyti, po 24 savaičių nustatytas statistikai reikšmingai sumažėjęs kūno svoris ($p < 0,0001$, 3, 4 ir 5 lentelės). Šie poveikiai išliko ir ilgesnės trukmės tyrimų metu. Pacientai, kurie metformino ir sitagliptino poveikiui papildyti vartojo dapagliflozino, per 48 savaites neteko 2,07 kg svorio (palyginus su vartojusiais placebo). Po 102 savaičių metformino poveikiui papildyti vartoto dapagliflozino grupės pacientų svoris buvo sumažėjęs 2,14 kg, o vartoto papildyti insulino poveikiui – 2,88 kg (palyginus su vartojusiais placebo).

Aktyviai kontroliuojamo ne prastesnio poveikio gydymui metforminu papildyti tyrimo metu po 52 savaičių nustatytas dapagliflozino sukeltas statistikai reikšmingas kūno svorio sumažėjimas 4,65 kg palyginus su vartojusiais glipezido ($p < 0,0001$, 2 lentelė). Dapagliflozino grupės pacientų svoris išliko sumažėjęs ir po 104 bei 208 savaičių (atitinkamai 5,06 kg ir 4,38 kg).

24 savaičių trukmės tyrimo metu atlikti 182 diabetu sergančių asmenų kūno sudėties dvigubos energijos rentgeno spindulių absorbcionometrijos tyrimai parodė, kad dapagliflozino 10 mg ir metformino derinys, palyginus su placebo ir metformino deriniu, sumažino kūno svorį ir kūno riebalų kiekį (ne lieso audinio ar skysčių kiekį). Šio tyrimo MRT dalis parodė dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientų visceralinio riebalinio audinio kiekio sumažėjimą palyginus su placebo ir metformino derinio grupe.

Kraujospūdis

Iš anksto numatyta 13 placebo kontroliuojamų tyrimų duomenų bendra analizė parodė, kad po 24 savaičių trukusio 10 mg dapagliflozino vartojimo grupės pacientų sistolinis kraujospūdis buvo 3,7 mmHg, o diastolinis – 1,8 mmHg mažesnis už pradinį (placebo grupės pacientų – atitinkamai 0,5 mmHg ir 0,5 mmHg). Panašus kraujospūdžio sumažėjimas buvo stebėtas iki 104 savaitės.

Dviejų 12 savaičių trukmės placebo kontroliuojamų tyrimų metu iš viso 1 062 pacientai, kurie sirgo tinkamai nekontroliuojamu 2 tipo diabetu ir hipertenzija (nepaisant nuolatinių stabilų AKF-I arba ARB dozių vartojimo vieno tyrimo metu bei jų ir dar vieno vaistinio preparato nuo hipertenzijos vartojimo kito tyrimo metu), vartojo 10 mg dapagliflozino arba placebo. Abiejų tyrimų metu po 12 savaičių nustatyta, kad 10 mg dapagliflozino kartu su įprastu diabeto gydymu sukėlė HbA_{1c} koncentracijos sumažėjimą ir sumažino pagal placebo koreguotą sistolinį kraujospūdį vidutiniškai atitinkamai 3,1 ir 4,3 mm Hg.

Kardiovaskulinis saugumas

Atlikta kardiovaskulinių reiškinų klinikinių tyrimų programos metu metaanalizė. 34,4 % asmenų įtraukimo į tyrimą dieną sirgo arba buvo sirgę kardiovaskulinėmis ligomis, išskyrus hipertenziją, o 67,9 % sirgo hipertenzija. Kardiovaskulinius epizodus vertino nepriklausomas vertinimo komitetas. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo iš šių įvykių: kardiovaskulinė mirtis, insultas, miokardo infarktas arba hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos. Pirmųjų tokių epizodų vartojant dapaglifloziną

užfiksuota 1,62 % per paciento metus, o vartojant lyginamųjų vaistinių preparatų – 2,06 %. Rizikos vartojant dapaglifloziną ir lyginamuosius vaistinius preparatus santykis buvo 0,79 (95 % pasikliautinis intervalas – 0,58, 1,07) – šios analizės duomenimis, dapagliflozinas nedidina 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų kardiovaskulinės rizikos. Kardiovaskulinės mirties, miokardo infarkto ir insulto rizikos santykis buvo 0,77 (95 % pasikliautinis intervalas – 0,54, 1,10).

Pacientai, kurių pradinė HbA1c koncentracija buvo ≥ 9 %

Iš anksto numatyta asmenų, kurių pradinė HbA1c koncentracija buvo ≥ 9 %, duomenų analizė parodė, kad 10 mg dapagliflozino, vartoto metformino poveikiui papildyti, sukėlė statistikai reikšmingą HbA1c koncentracijos po 24 savaičių sumažėjimą (koreguotas vidutinis jos sumažėjimas, palyginus su pradine vartojus dapagliflozino buvo 1,32 %, o vartojus placebo – 0,53 %).

Metforminas

Perspektyviniu atsitiktinės atrankos (UKPDS) tyrimu įrodyta intensyvaus gliukozės koncentracijos 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų kraujyje reguliavimo ilgalaikė nauda. Antsvorį turinčių pacientų, gydytų metforminu po to, kai vien dieta buvo neveiksminga, duomenų analizė parodė:

- reikšmingą kiekvienos su diabetu susijusios komplikacijos absoliučios rizikos sumažėjimą metformino grupės pacientams (jie patyrė 29,8 tokio atvejo per 1000 paciento metų) palyginus su vien dieta gydyta grupe (43,3 atvejo per 1000 paciento metų) ($p = 0,0023$) ir su kartu paimtomis sulfonilkarbamido ir insulino monoterapijos grupėmis (40,1 atvejo per 1000 paciento metų) ($p = 0,0034$);
- reikšmingą mirties dėl bet kurios su diabetu susijusios priežasties absoliučios rizikos sumažėjimą: metformino grupės pacientams užfiksuota 7,5 tokio atvejo per 1000 paciento metų, vien dietos grupės – 12,7 atvejo per 1000 paciento metų ($p = 0,017$);
- reikšmingą mirties dėl bet kurios priežasties absoliučios rizikos sumažėjimą: metformino grupės pacientams užfiksuota 13,5 tokio atvejo per 1000 paciento metų, vien dietos grupės – 20,6 atvejo per 1000 paciento metų ($p = 0,011$), kartu paimtų sulfonilkarbamido ir insulino monoterapijos grupių – 18,9 atvejo per 1000 paciento metų ($p = 0,021$);
- reikšmingą miokardo infarkto absoliučios rizikos sumažėjimą: metformino grupės pacientams užfiksuota 11 jo atvejų per 1000 paciento metų, vien dietos grupės – 18 per 1000 paciento metų ($p = 0,01$).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Xigduo tyrimų su visais 2 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Xigduo sudėtinės tabletės laikomos biologiškai ekvivalentiškoms kartu tokiais pačiomis dozėmis vartojamoms atskiroms dapagliflozino ir metformino hidrochlorido tabletėms.

Palyginta po 5 mg 2 kartus per parą ir 10 mg 1 kartą per parą vartojamo dapagliflozino farmakokinetika sveikų žmonių organizme. Vartojant po 5 mg dapagliflozino 2 kartus per parą, 24 val. pusiausvyrinė ekspozicija (AUC_{ss}) buvo panaši kaip vartojant 10 mg 1 kartą per parą. Kaip ir tikėtasi, vartojant po 5 mg dapagliflozino 2 kartus per parą, jo didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) buvo mažesnė, o mažiausia koncentracija plazmoje (C_{min}) – didesnė negu vartojant 10 mg 1 kartą per parą.

Sąveika su maistu

Sveikiems savanoriams pavartojus šio vaistinio preparato po riebaus maisto, susidarė tokia pati dapagliflozino ir metformino ekspozicija kaip jo pavartojus nevalgius. Maistas nulėmė 1-2 val. vėlesnį didžiausių koncentracijų susidarymą, 29 % mažesnės didžiausios dapagliflozino koncentracijos plazmoje ir 17 % mažesnės didžiausios metformino koncentracijos plazmoje susidarymą. Šie pokyčiai nelaikomi reikšmingais klinikai.

Vaikų populiacija

Farmakokinetika vaikų organizme netirta.

Žemiau pateikiamos atskirų šio vaistinio preparato veikliųjų medžiagų farmakokinetinės savybės.

Dapagliflozinas

Absorbicija

Per burną pavartotas dapagliflozinas absorbuojamas greitai ir gerai. Didžiausia nevalgius pavartoto dapagliflozino koncentracija plazmoje (C_{max}) paprastai susidaro per 2 val. Geometrinis pusiausvyrinės dapagliflozino C_{max} vidurkis vartojant 10 mg 1 kartą per parą būna 158 ng/ml, AUC_{τ} – 628 ng*val./ml. Dapagliflozino absoliutus biologinis įsisavinamumas pavartojus 10 mg per burną yra 78 %.

Pasiskirstymas

Maždaug 91 % dapagliflozino būna prisijungusio prie plazmos baltymų. Sergant įvairiomis ligomis (pvz., sutrikus inkstų ar kepenų funkcijai), prie baltymų prisijungęs jo kiekis nepakinta. Vidutinis pusiausvyrinis dapagliflozino pasiskirstymo tūris yra 118 litrų.

Biotransformacija

Dapagliflozinas ekstensyviai metabolizuojamas, daugiausia į neaktyvų metabolitą – dapagliflozino 3-O-gliukuronidą. Dapagliflozino 3-O-gliukuronidas ir kiti metabolitai neturi įtakos gliukozės koncentraciją mažinančiam poveikiui. Dapagliflozino 3-O-gliukuronido susidarymą katalizuoja UGT1A9 (fermentas, kurio yra kepenyse ir inkstuose), o nuo CYP priklausomo metabolizmo žmogaus organizme sąlygojamas klirensas yra nedidelis.

Eliminacija

Dapagliflozino vidutinis galutinis pusinio buvimo periodas sveikų asmenų, pavartojusių vieną 10 mg dozę per burną, plazmoje ($t_{1/2}$) yra 12,9 val. Į veną pavartoto dapagliflozino vidutinis bendras sisteminis klirensas yra 207 ml/min. Daugiausia dapagliflozino ir su juo susijusių metabolitų eliminuojama su šlapimu, nepakitęs dapagliflozinas jame sudaro mažiau kaip 2 %. Pavartojus 50 mg ^{14}C žymėto dapagliflozino, eliminuoto rasta 96 % radioaktyvumo (75 % šlapime ir 21 % išmatose). Maždaug 15 % išmatose randamo kiekio sudaro nepakitęs dapagliflozinas.

Tiesinis pobūdis

Dapagliflozino ekspozicija didėja proporcingai jo dozės didinimui diapazone nuo 0,1 iki 500 mg. Kartotinai jo vartojant iki 24 savaičių, farmakokinetika nepakito.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Esant pusiausvyrinei būklei (7 paras vartojus 20 mg dapagliflozino 1 kartą per parą), 2 tipo cukriniu diabetu sirgusiems asmenims, kurių inkstų funkcija lengvai, vidutiniškai ar sunkiai sutrikusi (pagal joheksolio plazmos klirensą), vidutinė sisteminė dapagliflozino ekspozicija buvo atitinkamai 32 %, 60 % ir 87 % didesnė negu sirgusiems 2 tipo cukriniu diabetu ir turėjusiems normalią inkstų funkciją. Gliukozės kiekis paros šlapime esant pusiausvyrinei koncentracijai labai priklausė nuo inkstų funkcijos: 2 tipo cukriniu diabetu sirgusių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali, lengvai, vidutiniškai arba sunkiai sutrikusi, paros šlapime rasta atitinkamai 85 g, 52 g, 18 g ir 11 g gliukozės. Hemodializės įtaka dapagliflozino ekspozicijai nežinoma.

Sutrikusi kepenų funkcija

Žmonėms, kurių kepenų funkcija lengvai ar vidutiniškai sutrikusi (Child-Pugh A ir B klasių), dapagliflozino vidutinis C_{max} yra iki 12 %, o AUC – iki 36 % didesnis negu atitinkamiems sveikiems kontroliniams. Šie skirtumai reikšmingais klinikai nelaikomi. Žmonėms, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi (Child-Pugh C klasės), dapagliflozino vidutinis C_{max} yra 40 %, o AUC 67 % didesnis negu atitinkamiems sveikiems kontroliniams.

Senyvi (65 metų ir vyresni) pacientai

Vien dėl iki 70 metų amžiaus ekspozicija reikšmingai klinikai nepadidėja. Vis dėlto galima tikėtis ekspozicijos padidėjimo dėl su amžiumi susijusio inkstų funkcijos silpnėjimo. Duomenų išvadoms dėl vyresnių kaip 70 metų pacientų ekspozicijos nepakanka.

Lytis

Apskaičiuotas vidutinis pusiausvyrinis dapagliflozino AUC moterims yra maždaug 22 % didesnis negu vyrams.

Rasė

Klinikai reikšmingų sisteminės ekspozicijos skirtumų tarp baltųjų, juodųjų ir azijiečių nenustatyta.

Kūno svoris

Nustatyta, kad didėjant kūno svoriui dapagliflozino ekspozicija mažėja, todėl mažo svorio pacientų ekspozicija gali būti šiek tiek didesnė, o didelio – šiek tiek mažesnė. Vis dėlto šie ekspozicijos skirtumai reikšmingais klinikai nelaikomi.

Vaikų populiacija

Farmakokinetika vaikų organizme netirta.

Metforminas

Absorbcija

Pavartojus metformino per burną, jo didžiausia koncentracija susidaro per 2,5 val. Absolūtus biologinis įsisavinamumas sveikiems žmonėms, išgėrusiems 500 mg arba 850 mg metformino tablete, yra maždaug 50-60 %. Išgėrus metformino, jo 20-30 % randama išmatose neabsorbuoto.

Per burną pavartoto metformino absorbcija yra įsotinama ir nevysiška. Metformino absorbcijos kinetika laikoma netiesine. Vartojant metforminą įprastomis dozėmis ir įprasta tvarka, pusiausvyrinė apykaita plazmoje nusistovi per 24-48 val. ir paprastai būna mažesnė kaip 1 µg/ml. Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu didžiausia metformino koncentracija plazmoje (C_{max}) neviršijo 4 µg/ml, net jį vartojant didžiausiomis dozėmis.

Pasiskirstymas

Jungimasis prie plazmos baltymų yra nereikšmingas. Metformino patenka į eritrocitus. Didžiausia metformino koncentracija kraujyje būna mažesnė negu plazmoje ir susidaro maždaug tuo pačiu metu. Eritrocitai tikriausiai yra antrinis pasiskirstymo skyrius. Vidutinio pasiskirstymo tūrio diapazonas – 63-276 litrai.

Biotransformacija

Metforminas nepakitęs išskiriamas su šlapimu. Metabolitų žmogaus organizme nerasta.

Eliminacija

Metformino inkstinis klirensas viršija 400 ml/min. (tai rodo eliminaciją glomerulų filtracijos ir kanalėlių sekrecijos būdais). Pavartojus vieną dozę per burną, tariamasis galutinis pusinės eliminacijos periodas būna maždaug 6,5 val.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Susilpnėjus inkstų funkcijai (vertinant pagal kreatinino klirensą), metformino pusinio buvimo periodas plazmoje ir kraujyje pailgėja, o inkstų klirensas sumažėja proporcingai kreatinino klirenso sumažėjimui, todėl koncentracija plazmoje būna didesnė.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartu vartomi dapagliflozinas ir metforminas

Įprastų kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žemiau pateikiami atskirų Xigduo veikliųjų medžiagų ikiklinikinio saugumo duomenys.

Dapagliflozinas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir poveikio vaisingumui ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimų metu jokia dapagliflozino dozė navikų pelėms ir žiurkėms nesukėlė.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Tiesioginis dapagliflozino davimas nujunkomiems žiurkių jaunikliams, netiesioginė jo ekspozicija vaikingumo laikotarpio pabaigoje (pagal inkstų vystymąsi antrąjį ir trečiąjį žmogaus nėštumo trimestrą atitinkančiu laiku) ir žindymo laikotarpiu palikuonims sukėlė inkstų geldelių ir kanalėlių išsiplėtimo padažnėjimą ir (arba) pasunkėjimą (kiekvienam iš šių atvejų).

Toksinio poveikio jaunikliams tyrimo metu dapagliflozino duodant tiesiogiai žiurkių jaunikliams nuo 21-os iki 90-os jų gyvenimo dienos, visų dozių grupių gyvūnams rasta išsiplėtusių inkstų geldelių ir kanalėlių (mažiausios tirtos dozės sukelta ekspozicija jaunikliams 15 ar daugiau kartų viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę). Šie radiniai visų dozių grupių gyvūnams buvo susiję su nuo dozės priklausomu inkstų svorio padidėjimu ir makroskopiniu inkstų padidėjimu. Maždaug 1 mėn. vaistinio preparato nedavus, žiurkių jauniklių inkstų geldelių ir inkstų kanalėlių išsiplėtimas pilnutinai nepraėjo.

Atskirai tiriant poveikį prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi, vaikingoms žiurkių patelėms duota dapagliflozino nuo 6-os vaikingumo dienos iki 21-os dienos po atsivedimo – tokiu būdu buvo palikuonims *in utero* ir žindymo laikotarpiu sukelta netiesioginė jo ekspozicija (kartu atliktas satelitinis dapagliflozino ekspozicijos piene ir palikuonims tyrimas). Dapagliflozino gavusių patelių suaugusiems palikuonims inkstų geldelių išsiplėtimas rastas dažniau ir (ar) sunkesnio laipsnio, tačiau tik didžiausios tirtos dozės grupėje (kai dapagliflozino ekspozicija patelėms 1 415 kartų, o jų palikuonims – 137 kartus viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę). Kitoks toksinis poveikis vystymuisi pasireiškė tik su doze susijusiu palikuonių kūno svorio sumažėjimu, pasireiškusiu tik nuo ≥ 15 mg/kg paros dozių (palikuonių ekspozicija tuomet ≥ 29 kartų viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę). Toksinis poveikis vaikingai ar atsivedusiai patelei nustatytas tik tiriant didžiausią dozę. Jis pasireiškė tik trumpalaikiu kūno svorio ir maisto suvartojimo sumažėjimu. Tiriant toksinį poveikį vystymuisi nustatyta, kad jam nekenkia tokia mažiausia dozė (NOAEL, *angl. no observed adverse effect level*), kurios sukelta sisteminė ekspozicija vaikingai ar atsivedusiai patelei maždaug 19 kartų viršija susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę.

Papildomų poveikio žiurkių ir triušių embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimų metu dapagliflozino buvo duodama intervalais, atitinkančiais pagrindinius kiekvienos rūšies organogenezės laikotarpius. Jokios tirtos dozės toksinio poveikio vaikingoms triušių patelėms ar jų atsivestų jauniklių vystymuisi nenustatyta (didžiausios tirtos dozės sukelta sisteminė ekspozicija maždaug 1 191 kartų viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę). Žiurkių ekspozicijai iki 1 441 karto viršijus susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę, embrionų žuvimo ar teratogeninio poveikio dapagliflozinas nesukėlė.

Metforminas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo bei toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi metformino ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Hidroksipropilceliuliozė (E463)

Mikrokristalinė celiuliozė (E460i)

Magnio stearatas (E470b)

Karboksimetilkrakmolo A natrio druska

Plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)

Makrogolis 3350 (E1520iii)

Talkas (E553b)

Titano dioksidas (E171)
Geltonas geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PCTFE/aliuminio lizdinės plokštelės.

Pakuotės po 14, 28, 56 arba 60 plėvele dengtų tablečių neperforuotose lizdinėse plokštelėse.

Pakuotės po 60x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose vienadozėse lizdinėse plokštelėse.

Dauginės pakuotės po 196 (2 pakuotės po 98) plėvele dengtas tabletes neperforuotose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

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

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

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

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

EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 tablečių (vienadozė)

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) tablečių (dauginė pakuotė)

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2014 m. sausio 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

RINKODAROS SĄLYGOS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS(-AI), ATSAKINGAS(-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Vokietija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė, įskaitant vėlesnius papildymus), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį, arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xigduo 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
Dapagliflozinum/Metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg dapagliflozino (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu) ir 850 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
60x1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

xigduo 5 mg/850 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ – DAUGINĖS PAKUOTĖS DALIS (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xigduo 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
Dapagliflozinum/Metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg dapagliflozino (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu) ir 850 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Dauginė pakuotė: 196 (2 pakuotės po 98) plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/900/006

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xigduo 5 mg/850 mg

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**VIDINĖ DĖŽUTĖ – DAUGINĖS PAKUOTĖS DALIS (BE MĖLYNOJO LANGELIO)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xigduo 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
Dapagliflozinum/Metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg dapagliflozino (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu) ir 850 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

98 plėvele dengtos tabletės. Dauginės pakuotės dalis – atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/900/006

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

xigduo 5 mg/850 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xigduo 5 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės
Dapagliflozinum/Metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg dapagliflozino (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu) ir 1000 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
60x1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

xigduo 5 mg/1000 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ – DAUGINĖS PAKUOTĖS DALIS (SU MĒLYNUOJU LANGELIU)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xigduo 5 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės
Dapagliflozinum/Metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg dapagliflozino (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu) ir 1000 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Dauginė pakuotė: 196 (2 pakuotės po 98) plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/900/012

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

xigduo 5 mg/1000 mg

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**VIDINĖ DĖŽUTĖ – DAUGINĖS PAKUOTĖS DALIS (BE MĒLYNOJO LANGELIO)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xigduo 5 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės
Dapagliflozinum/Metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg dapagliflozino (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu) ir 1000 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

98 plėvele dengtos tabletės. Dauginės pakuotės dalis – atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/900/012

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

xigduo 5 mg/1000 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ
LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PERFORUOTOS)**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xigduo 5 mg/850 mg tabletės
Dapagliflozinum/Metformini HCl

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ
LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (NEPERFORUOTOS)**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xigduo 5 mg/850 mg tabletės
Dapagliflozinum/Metformini HCl

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

10 tablečių lizdinė plokštelė: {saulės / mėnulio simbolis}

14 tablečių lizdinė plokštelė: P A T K Pe Š S

{Saulės / mėnulio simbolis}

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ
LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PERFORUOTOS)**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xigduo 5 mg/1000 mg tabletės
Dapagliflozinum/Metformini HCl

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ
LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (NEPERFORUOTOS)**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xigduo 5 mg/1000 mg tabletės
Dapagliflozinum/Metformini HCl

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

10 tablečių lizdinė plokštelė: {saulės / mėnulio simbolis}
14 tablečių lizdinė plokštelė: P A T K Pe Š S
{Saulės / mėnulio simbolis}

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Xigduo 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
Xigduo 5 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės
Dapagliflozinas/Metformino hidrochloridas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Xigduo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xigduo
3. Kaip vartoti Xigduo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xigduo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Xigduo ir kam jis vartojamas

Šio vaisto sudėtyje yra 2 skirtingos veikliosios medžiagos – dapagliflozinas ir metformino hidrochloridas. Jos abi priklauso geriamųjų vaistų nuo cukrinio diabeto grupei.

Šio vaisto vartojama tam tikrai suaugusių (18 metų ir vyresnių) pacientų diabeto rūšiai, kuri vadinama 2 tipo diabetu ir paprastai pasireiškia vyresniame amžiuje, gydyti. Sergant 2 tipo diabetu, kasa negamina pakankamai insulino arba organizmas nesugeba jo tinkamai panaudoti, todėl padidėja cukraus (gliukozės) kiekis kraujyje. Veikiant dapagliflozinui, cukraus perteklius pašalinamas iš organizmo su šlapimu, todėl jo kiekis kraujyje sumažėja. Svarbiausias metformino poveikis yra gliukozės gamybos kepenyse slopinimas.

- Šie vaistai vartojami per burną diabetui gydyti.
- Šis vaistas vartojamas derinyje su dieta ir fiziniu krūviu.
- Šiuo vaistu (kartu su dieta ir fiziniu krūviu) gydomas diabetas, jeigu cukraus kiekio kraujyje nepavyksta sureguliuoti kitais vaistais nuo diabeto.
- Jūsų gydytojas gali nurodyti vartoti šio vaisto vieno arba kartu su kitais vaistais nuo diabeto, t.y. geriamaisiais ir (arba) injekciniu insuliniu.
- Jeigu jau vartojate atskirą dapagliflozino ir metformino tablečių, Jūsų gydytojas gali patarti vartoti šio vaisto vietoje jų. Pradėję vartoti šio vaisto, daugiau dapagliflozino ir metformino tablečių nebeberkite, kad neperdozuotumėte.

Vartojant šį vaistą, svarbu toliau laikytis gydytojo, vaistininko arba slaugytojos nurodymų dėl dietos ir fizinio krūvio.

2. Kas žinotina prieš vartojant Xigduo

Xigduo vartoti negalima:

- jeigu yra alergija dapagliflozinui, metforminui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jus kada nors buvo išstikusi diabetinė koma;
- jeigu yra diabetinė ketoacidozė – būklė, kuri gali pasireikšti sergant cukriniu diabetu (jos požymiai yra greitas svorio mažėjimas, pykinimas ar vėmimas, pilvo skausmas, dažnas ir gilus kvėpavimas, mieguistumas, saldus kvapas kvėpuojant, saldus ar metalo skonis burnoje, pakitęs šlapimo ar prakaito kvapas);
- jeigu nesveiki Jūsų inkstai;
- jeigu sergate sunkia infekcine liga;
- jeigu Jūsų organizmas yra netekęs daug vandens (ši būklė vadinama dehidracija), pvz., dėl ilgalaikio ar stipraus viduriavimo arba besikartojančio vėmimo;
- jeigu neseniai Jus išstikė širdies priepuolis arba sergate širdies nepakankamumu arba labai sutrikusi kraujotaka ar pasunkėjęs kvėpavimas;
- jeigu nesveikos Jūsų kepenys;
- jeigu vartojate daug alkoholinių gėrimų (kasdien ar kartkartėmis) (žr. skyrių „Xigduo ir alkoholis“).

Nevartokite šio vaisto, jeigu jums tinka kuris nors iš minėtų atvejų.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti šio vaisto ir jį vartodami, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai:

- jeigu sergate 1 tipo diabetu (juo dažniausiai susergama jauname amžiuje, o sergant organizmas visai negamina insulino);
- jeigu pradėtą greitai mažėti Jūsų svoris, pasireikštų pykinimas ar vėmimas, pilvo skausmas, didelis troškulys, dažnas ir gilus kvėpavimas, sutriktų orientacija, atsirastų neįprastas mieguistumas ar silpnumas, saldus kvapas iš burnos, saldus ar metalo skonis, pakistų šlapimo ar prakaito kvapas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę. Šie simptomai gali rodyti diabetinę ketoacidozė – būklę, kuri gali pasireikšti sergant cukriniu diabetu, kai padidėja ketoninių kūnų kiekis kraujyje ir šlapime (tai nustatoma tiriant kraują). Diabetinės ketoacidozės rizika gali padidėti ilgai badaujant, piktnaudžiaujant alkoholiniais gėrimais, netekus daug skysčių, greitai sumažinus insulino dozę arba padidėjus jo poreikiui dėl didelės apimties operacijos arba sunkios ligos;
- jeigu pasireikštų būklė, vadinama laktatine acidoze. Laktatinė acidozė (pieno rūgšties kaupimasis kraujyje) yra retas, bet sunkus metformino – vienos iš šio vaisto veikliųjų medžiagų – šalutinis poveikis, dėl kurio gali ištikti mirtis. Laktatinės acidozės požymiai yra stiprus pykinimas ar vėmimas, vėmimas, pilvo skausmas, raumenų mėšlungis, didelis nuovargis, pasunkėjęs kvėpavimas. Laktatinė acidozė yra skubios medicininės pagalbos reikalaujanti būklė, kurią reikia gydyti ligoninėje. Jeigu Jums pasireikštų jos požymių, tai gali prireikti skubaus gydymo ligoninėje, nes dėl laktatinės acidozės gali ištikti koma (sąmonės netekimas). Tokiu atveju nedelsdami nutraukite šio vaisto vartojimą ir tuoj pat kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę (žr. 4 skyrių). Pasiimkite šio vaisto pakuotę;
- jeigu nesveiki Jūsų inkstai (tuomet Jūsų gydytojas tirs jų funkciją);
- jeigu gliukozės kiekis Jūsų kraujyje yra labai didelis (dėl jo gali pasireikšti dehidracija – per didelio skysčio kiekio netekimas). Galimi dehidracijos požymiai išvardyti 4 skyriaus pradžioje. Jeigu jaučiate bent vieną iš ten išvardytų sutrikimų, apie tai pasakykite gydytojui, prieš pradėdami vartoti šio vaisto;
- jeigu Jūs vartojate kraujospūdį mažinančių (antihipertenzinių) vaistų arba Jūsų kraujospūdis yra ar buvo sumažėjęs (ši būklė vadinama hipotenzija). Daugiau informacijos apie tai pateikiama žemiau, skyriuje „Kiti vaistai ir Xigduo“;
- jeigu sergate arba anksčiau sirgote sunkia širdies liga arba insultu;
- jeigu pykina, vemiate arba pradėjote karščiuoti arba negalite valgyti ar gerti. Šios būklės gali sukelti dehidraciją (skysčių netekimą). Tokiu atveju gydytojas gali patarti Jums laikinai (kol šie sutrikimai praeis) nutraukti šio vaisto vartojimą, kad organizmas neprarastų per daug skysčio;
- jeigu Jums dažnai kartojasi šlapimo takų infekcijos (šis vaistas gali sukelti šlapimo takų infekcijų, todėl gydytojas gali nuspręsti dažniau tirti Jūsų būklę. Jeigu pasireikštų sunki infekcija, Jūsų gydytojas gali svarstyti būtinybę laikinai pakeisti gydymą);
- jeigu Jūs esate 75 metų ar vyresnio amžiaus (dėl didesnio kai kurių šalutinių poveikių pavojaus pradėti vartoti šio vaisto negalima);

- jeigu vartojate kito vaisto nuo diabeto – pioglitazono (tokiu atveju pradėti vartoti Xigduo Jums negalima);
- jeigu padidėjęs raudonųjų kūnelių kiekis Jūsų kraujyje (nustatomas tyrimais);
- jeigu Jūs ruošiatės operacijai, kurios metu bus atliekama anestezija (nejautra). Xigduo vartojimą reikia laikinai nutraukti likus bent 48 val. iki planinės operacijos su bendrąja anestezija ir paskui jo nevartoti dar bent 48 val. Laikykitės gydytojo nurodymų dėl šio vaisto vartojimo nutraukimo ir tolesnio jo vartojimo;
- jeigu Jums reikia suleisti kontrastine medžiaga vadinamo vaisto, kurio sudėtyje yra jodo, pvz., prieš rentgeno tyrimą arba skanavimą. Tokiu atveju apie Xigduo vartojimą priminkite gydytojui, nes šio vaisto vartojimą tam tikram laikui reikės nutraukti, o vėl jo galėsite vartoti po 2 dienų ar vėliau (priklausomai nuo to, kaip veiks Jūsų inkstai). Nepamirškite paklausti gydytojo, kada Jums vėl galima vartoti šio vaisto.

Jeigu turite kurią nors iš aukščiau išvardytų problemų arba dėl to abejojate, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti šio vaisto.

Inkstų funkcija

Prieš pradėdami vartoti šio vaisto ir bent kartą per metus jo vartojant reikia tikrinti inkstus.

Gliukozė šlapime

Dėl šio vaisto poveikio cukraus (gliukozės) šlapime mėginys bus teigiamas.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams iki 18 metų šio vaisto vartoti nerekomenduojama, kadangi jo poveikis šiems pacientams netirtas.

Kiti vaistai ir Xigduo

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Gydytojui pasakyti ypač svarbu:

- jeigu Jūs vartojate vaisto, skatinančio vandens šalinimą iš organizmo (diuretikų). Tokiu atveju gydytojas gali patarti nutraukti šio vaisto vartojimą. Galimi per didelio skysčio kiekio netekimo požymiai išvardyti 4 skyriaus („Galimas šalutinis poveikis“) pradžioje;
- jeigu Jūs vartojate kitų cukraus kiekį kraujyje mažinančių vaistų (pvz., insulino arba sulfonilkarbamidų grupės). Gydytojas gali patarti sumažinti šių vaistų dozes, kad per daug nesumažėtų cukraus kiekis Jūsų kraujyje (t.y. kad išvengtumėte hipoglikemijos);
- jeigu Jūs vartojate cimetidino (vaisto skrandžio sutrikimams gydyti);
- jeigu Jūs vartojate bronchus plečiančių vaistų (beta 2 agonistų), kurie skirti bronchų astmai gydyti;
- jeigu Jūs vartojate kortikosteroidų, kurie skirti uždegimui gydyti sergant, pvz., astma arba artritu (sąnarių uždegimu).

Xigduo ir alkoholis

Vartojant šio vaisto reikia vengti vartoti alkoholio ir vaistų, kurių sudėtyje jo yra, kadangi alkoholis gali didinti laktatinės acidozės riziką (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Pastojus reikia nutraukti šio vaisto vartojimą, kadangi antrą ir trečią nėštumo trimestrą (paskutinius 6 mėn.) jis nerekomenduojamas. Kaip geriausia reguliuoti cukraus kiekį kraujyje nėštumo laikotarpiu, klauskite gydytojo.

Jeigu žindote arba norite žindyti kūdikį, tai, prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju. Žindymo laikotarpiu šio vaisto vartoti negalima. Ar šio vaisto patenka į moters pieną, nežinoma.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Jo vartojant kartu su kitais cukraus kiekį kraujyje mažinančiais vaistais (pvz., insulinu arba sulfonilkarbamidų grupės), šis kiekis gali sumažėti per daug, t.y. pasireikšti hipoglikemija, kurios galimi simptomai yra silpnumas, galvos svaigimas, padidėjęs prakaitavimas, dažni širdies susitraukimai, regos sutrikimai ir pablogėjęs dėmesys. Dėl hipoglikemijos gali sutrikti Jūsų gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus, todėl jeigu pajustumėte tokių simptomų, tai nevairuokite ir nedirbkite su įrankiais ar mechanizmais.

3. Kaip vartoti Xiguo

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek šio vaisto vartoti?

- Šio vaisto dozė priklauso nuo Jūsų būklės bei šiuo metu Jūsų vartojamų vaistų – metformino ir (arba) atskirų dapagliflozino ir metformino tablečių – dozių. Kokio šio vaisto stiprumo vartoti, Jums tiksliai pasakys gydytojas.
- Rekomenduojama dozė yra po vieną tabletę 2 kartus per parą.

Šio vaisto vartojimas

- Tabletę nurykite nepažeistą, užgerdami puse stiklinės vandens.
- Šias tabletes gerkite valgio metu, kad būtų mažesnė skrandžio sutrikimų tikimybė.
- Tabletes gerkite 2 kartus per parą – vieną ryte (pusryčių metu) ir vieną – vakare (vakarienės metu).

Jūsų gydytojas gali nurodyti vartoti šio vaisto kartu su vienu ar keliais kitais, skirtais cukraus kiekiui kraujyje mažinti (tai gali būti per burną vartojamas vaistas (vaistai) arba švirkščiamas insulinas). Neužmirškite, kad ir kitą vaistą (vaistus) būtina vartoti kaip nurodė gydytojas, kad poveikis Jūsų sveikatai būtų geriausias.

Dieta ir fizinis krūvis

Diabetui kontroliuoti yra būtini dieta ir fizinis krūvis, net ir vartojant šį vaistą. Dėl to svarbu toliau laikytis gydytojo, vaistininko ar slaugytojos patarimų dėl dietos ir fizinio krūvio. Ypač pažymėtina, kad jei laikėtės dietos diabetu sergančių pacientų svoriui mažinti, tai vartojant šio vaisto jos reikia laikytis ir toliau.

Ką daryti pavartojus per didelę Xigduo dozę?

Išgėrus per daug Xigduo tablečių, gali pasireikšti laktatinė acidozė. Laktatinės acidozės simptomai yra didelis pykinimas ar vėmimas, vėmimas, pilvo skausmas, raumenų mėšlungis, didelis nuovargis ar pasunkėjęs kvėpavimas. Jeigu pasireikštų tokių simptomų, Jums gali prireikti skubaus gydymo ligoninėje, kadangi dėl laktatinės acidozės gali ištikti koma (sąmonės netekimas). Nedelsdami nutraukite šio vaisto vartojimą ir tuoj pat kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę (žr. 4 skyrių). Pasiimkite šio vaisto pakuotę.

Pamiršus pavartoti Xigduo

Negalima vartoti dvigubos šio vaisto dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti šio vaisto

Nenutraukite šio vaisto vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju. Nevartojant šio vaisto, gali padidėti cukraus kiekis Jūsų kraujyje.

Jeigu kiltų kitų klausimų dėl šio vaisto vartojimo, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojos.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nutraukite Xigduo vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėtumėte kurį nors iš žemiau išvardytų sunkių arba galimai sunkių šalutinių poveikių.

- **Laktatinė acidozė.** Metforminas – viena iš šio vaisto veikliųjų medžiagų – gali sukelti labai retą (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10000), bet sunkų šalutinį poveikį, vadinamą laktatine acidoze. Tai yra pieno rūgšties susikaupimas kraujyje, dėl kurio gali ištikti mirtis. Laktatinė acidozė yra skubios medicininės pagalbos reikalaujanti būklė, kurią reikia gydyti ligoninėje. Jos rizika ypač didelė pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi.

Laktatinės acidozės požymiai yra šie:

- stiprus pykinimas ar vėmimas;
- vėmimas, pilvo skausmas;
- raumenų mėšlungis;
- didelis nuovargis;
- pasunkėjęs kvėpavimas.

Jeigu pasireikštų tokių požymių, Jums gali prireikti skubaus gydymo ligoninėje, kadangi dėl laktatinės acidozės gali ištikti koma (sąmonės netekimas). Nedelsdami nutraukite šio vaisto vartojimą ir tuoj pat kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę. Pasiimkite šio vaisto pakuotę.

Nutraukite Xigduo vartojimą ir kiek įmanoma greičiau kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėtumėte kurį nors iš šių sunkių poveikių:

- **Per didelį skysčio netekimą iš Jūsų organizmo– dehidrataciją** (ji gali pasireikšti nedažnai, t.y. ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100).

Dehidratacijos požymiai yra šie:

- labai sausa ar lipni burna, didelis troškulys;
- didelis mieguistumas ar nuovargis;
- mažas šlapimo kiekis arba nesišlapinimas;
- dažni širdies susitraukimai.

- **Šlapimo takų infekciją** (ji gali pasireikšti dažnai, t.y. ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10).

Sunkios šlapimo takų infekcijos požymiai yra šie:

- karščiavimas ir (arba) šaltkrėtis;
- deginimo pojūtis šlapinantis;
- nugaros ar šono skausmas.

Nedažnai atvejais šlapime gali atsirasti kraujo. Jei jo pastebėtumėte, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę, jeigu pasireikštų kuris nors iš šių šalutinių poveikių:

- diabetinė ketoacidozė (gali pasireikšti iki 1 iš 1000 žmonių).
Diabetinės ketoacidozės požymiai yra šie (taip pat žr. 2 skyriuje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“):
 - padidėjęs ketoninių kūnų kiekis šlapime ar kraujyje;
 - greitas kūno svorio mažėjimas;
 - pykinimas ar vėmimas;
 - pilvo skausmas;
 - didelis troškulys;
 - dažnas ir gilus kvėpavimas;
 - sutrikusi orientacija;
 - neįprastas mieguistumas ar nuovargis;
 - saldus kvapas iš burnos, saldus ar metalo skonis joje arba pakitęs šlapimo ar prakaito kvapas.

Tokių poveikių gali pasireikšti nepriklausomai nuo gliukozės kiekio kraujyje. Jų atsiradus gydytojas gali nuspręsti laikinai arba visam laikui nutraukti Forxiga vartojimą.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėtumėte kurį nors iš žemiau išvardytų šalutinių poveikių:

- **Sumažėjusį cukraus kiekį kraujyje – hipoglikemiją** (ji gali pasireikšti labai dažnai, t.y. daugiau kaip 1 žmogui iš 10, vartojančių šio vaisto kartu su sulfonilkarbamidais arba kitais vaistais, mažinančiais cukraus kiekį kraujyje, pvz., insulinu).

Sumažėjusio cukraus kiekio kraujyje požymiai yra šie:

- drebulys, prakaitavimas, didelis nerimas, dažni širdies susitraukimai;
- alkis, galvos skausmas, pakitęs matymas;
- pakitusi nuotaika ar sutrikusi orientacija.

Ką daryti sumažėjus cukraus kiekiui kraujyje arba pastebėjus kurį nors iš aukščiau išvardytų požymių, pasakys gydytojas.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- pykinimas, vėmimas;
- viduriavimas, pilvo skausmas;
- apetito stoka.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- lytinių organų (varpos ar makšties) infekcija (pienligė) (galimi jos požymiai yra dirginimas, niežulys, neįprastos išskyros ar kvapas);
- nugaros skausmas;
- padidėjęs šlapimo kiekis ar padažnėjęs šlapinimasis;
- pakitęs cholesterolio ar kraujo riebalų kiekis (nustatomas tyrimais);
- pakitęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis (nustatomas tyrimais);
- pakitęs skonis;
- galvos svaigimas.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- troškulys;
- vidurių užkietėjimas;
- nemalonūs pojūčiai šlapinantis;
- naktiniai prabudimai šlapintis;
- sausa burna;
- sumažėjęs kūno svoris;
- pakitę laboratoriniai kraujo rodikliai (kreatinino ar šlapalo kiekis);
- susilpnėjusi inkstų funkcija.

Labai retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10000):

- sumažėjęs vitamino B₁₂ kiekis kraujyje;
- nenormalūs kepenų funkcijos rodikliai, kepenų uždegimas (hepatitas);
- odos paraudimas (eritema), niežulys arba niežtintis išbėrimas (dilgėlinė).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Xigduo

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Xigduo sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra dapagliflozinas ir metformino hidrochloridas (metformino HCl). Kiekvienoje Xigduo 5 mg/850 mg plėvele dengtoje tabletėje (tabletėje) yra 5 mg dapagliflozino (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu) ir 850 mg metformino hidrochlorido. Kiekvienoje Xigduo 5 mg/1000 mg plėvele dengtoje tabletėje (tabletėje) yra 5 mg dapagliflozino (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu) ir 1000 mg metformino hidrochlorido.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - tabletės šerdyje: hidroksipropilceliuliozė (E463), mikrokristalinė celiuliozė (E460i), magnio stearatas (E470b) ir karboksimetilkrakmolo natrio druska;
 - plėvelėje: polivinilo alkoholis (E1203), makrogolis 3350 (E1520iii), talkas (E553b), titano dioksidas (E171) ir geležies oksidai (E172).

Xigduo išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Xigduo 5 mg / 850 mg yra 9,5 x 20 mm dydžio, ovalios, rudos plėvele dengtos tabletės. Vienoje tabletės pusėje yra įraiža „5/850“, kitoje – „1067“.
- Xigduo 5 mg / 1000 mg yra 10,5 x 21,5 mm dydžio, ovalios, geltonos plėvele dengtos tabletės. Vienoje tabletės pusėje yra įraiža „5/1000“, kitoje – „1069“.

Xigduo 5 mg / 850 mg plėvele dengtos tabletės ir Xigduo 5 mg / 1000 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos PVC/PCTFE/aliuminio lizdinėse plokštelėse. Pakuotėje yra 14, 28, 56 arba 60 plėvele dengtų tablečių neperforuotose lizdinėse plokštelėse, 60x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose vienadozėse lizdinėse plokštelėse; dauginėje pakuotėje yra 196 (2 pakuotės po 98) plėvele dengtos tabletės neperforuotose lizdinėse plokštelėse.

Į Lietuvą gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

Gamintojas

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Vokietija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 874 35 00

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.