

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xigduo 5 mg/850 mg comprimate filmate
Xigduo 5 mg/1000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Xigduo 5 mg/850 mg comprimate filmate

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

Xigduo 5 mg/1000 mg comprimate filmate

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

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Xigduo conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Xigduo 5 mg/850 mg comprimate filmate

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

Xigduo 5 mg/1000 mg comprimate filmate

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xigduo este indicat la pacienții adulți pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice:

- la pacienții insuficient controlați cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie
- în asociere cu alte medicamente, pentru tratamentul diabetului zaharat la pacienții insuficient controlați cu metformin și aceste medicamente
- pentru pacienții tratați deja cu asocierea dapagliflozin și metformin sub formă de comprimate separate.

Pentru rezultatele studiilor în funcție de asocierea cu alte tratamente, de efectele asupra controlului glicemic, de evenimentele cardiovasculare și de populația studiată, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți cu funcție renală normală (rata filtrării glomerulare [RFG] \geq 90 ml/minut)

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi. Fiecare comprimat conține o doză fixă de dapagliflozin și metformin (vezi pct. 2).

Pentru pacienții insuficient controlați cu metformin în monoterapie sau metformin în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat

Pacienții insuficient controlați cu metformin în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat trebuie să utilizeze o doză zilnică totală de Xigduo echivalentă cu 10 mg dapagliflozin, plus doza zilnică totală de metformin sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată, deja administrată. În cazul în care Xigduo este utilizat în asociere cu insulină, sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.5 și 4.8).

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

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

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

Doza zilnică maximă de metformin trebuie de preferat să fie divizată în 2-3 doze zilnice. Factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct 4.4) trebuie revizuiți înainte de a se lua în considerare inițierea cu metformin la pacienții cu GFR <60 ml/minut.

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Xigduo, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

Tabelul 1. Doze la pacienții cu insuficiență renală

RFG ml/minut	Metformin	Dapagliflozin
60-89	Doza maximă zilnică este de 3000 mg. Reducerea dozei poate fi luată în considerare în raport cu scăderea funcției renale.	Doza maximă zilnică este de 10 mg.
45-59	Doza maximă zilnică este de 2000 mg. Doza inițială este cel mult jumătate din doza maximă zilnică.	Doza maximă zilnică este de 10 mg.
30-44	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este cel mult jumătate din doza maximă zilnică.	Doza maximă zilnică este de 10 mg. Eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este redusă.
<30	Metformin este contraindicat.	Doza maximă zilnică este de 10 mg. Datorită experienței limitate, nu se recomandă inițierea tratamentului cu dapagliflozin la pacienții cu RFG < 25

		ml/minut. Eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este probabil absentă.
--	--	---

Insuficiență hepatică

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

Vârstnici (≥ 65 ani)

Deoarece metformin este eliminat parțial prin excreție renală și deoarece este foarte probabil ca pacienții vârstnici să aibă o funcție renală diminuată, acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienți odată cu creșterea în vârstă. Monitorizarea funcției renale este necesară pentru a preveni acidoza lactică asociată cu administrarea metformin, mai ales la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicații

Xigduo este contraindicat la pacienții cu:

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acidoză lactică

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

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

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (de exemplu antihipertensivele, diureticele și medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene [AINS]) trebuie inițiată cu prudență la

pacienții tratați cu metformin. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

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

Funcția renală

Eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este dependentă de funcția renală și este redusă la pacienții cu RFG < 45 ml/minut și probabil este absentă la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2, 5.1 și 5.2).

Metformin este excretat prin rinichi, iar insuficiența renală moderată până la severă crește riscul acidozei lactice (vezi pct. 4.4). Funcția renală trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea (vezi pct. 4.2). Metformin este contraindicat la pacienții cu RFG < 30 ml/minut și administrarea acestuia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală (vezi pct. 4.3).

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

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

Din cauza mecanismului său de acțiune, dapagliflozin crește diureza, fapt care ar putea duce la scăderea moderată a tensiunii arteriale observată în studiile clinice (vezi pct. 5.1). Aceasta poate fi mai pronunțată la pacienții cu concentrații foarte mari ale glucozei sanguine.

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

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

Cetoacidoza diabetică

Cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri amenințătoare de viață și cazuri letale, au fost raportate la pacienții aflați în timpul tratamentului cu inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2), inclusiv dapagliflozin. Într-un număr de cazuri, manifestarea a fost atipică cu doar o creștere moderată a valorilor glucozei în sânge, sub 14 mmol/l (250mg/dl). Nu există date dacă CAD este mai susceptibilă să apară la doze mai mari de dapagliflozin.

Riscul cetoacidozei diabetice trebuie luat în considerare în cazul simptomelor nespecifice cum sunt greață, vărsături, anorexie, durere abdominală, senzație de sete intensă, dificultate în respirație, confuzie, stare neobișnuită de oboseală sau somnolență. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă aceste simptome, indiferent de concentrația glucozei în sânge.

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

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. La acești pacienți se recomandă monitorizarea cetonelor. Se preferă măsurarea valorii cetonelor din sânge, față de valoarea din urină. Tratamentul cu dapagliflozin poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului a fost stabilizată.

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

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

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

Siguranța și eficacitatea Xigduo la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 nu au fost stabilite iar Xigduo nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 1. În studiile de diabetul zaharat de tip 1 CAD a fost raportat în mod frecvent.

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

După punerea pe piață, s-au raportat cazuri de fasceită necrozantă care afectează perineul (afecțiune cunoscută și ca gangrena Fournier) la pacienți de ambele sexe tratați cu inhibitori de SGLT2 (vezi pct. 4.8). Este un eveniment rar, însă grav, care poate pune în pericol viața și care necesită intervenție chirurgicală urgentă și tratament cu antibiotice.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul în care se confruntă cu o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău. Trebuie să se țină cont de faptul că o infecție uro-genitală sau un abces perineal poate fi premergător fasceitei necrozante. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea Xigduo și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

Infecții ale tractului urinar

Excreția urinară a glucozei se poate asocia cu un risc crescut de infecții ale tractului urinar; de aceea, întreruperea temporară a tratamentului trebuie luată în considerare atunci când se tratează pielonefrita sau urosepsisul.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc mai mare de apariție a depleției volumice și sunt mai susceptibili de a fi tratați cu diuretice.

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

Insuficiență cardiacă

Experiența cu dapagliflozin administrat în insuficiența cardiacă clasa IV NYHA este limitată.

Amputații ale membrelor inferioare

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

Determinări urinare de laborator

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

Administrarea de substanțe de contrast iodate

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

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

Intervenție chirurgicală

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

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

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

Dapagliflozin

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice

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

Insulina și secretagogii ai insulinei

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

Interacțiuni farmacocinetice

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

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

Efectul altor medicamente asupra dapagliflozin

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

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

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

Efectul dapagliflozin asupra altor medicamente

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

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

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

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Metformin

Utilizarea concomitentă nu este recomandată

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

Alcool etilic

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

Substanțe de contrast iodate

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

Asocieri care necesită prudență la utilizare

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

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

Insulina și secretagogii insulinei

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

Alăptarea

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

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

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

Dapagliflozin plus metformin

Rezumatul profilului de siguranță

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

Dapagliflozin

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice efectuate la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, peste 15000 de pacienți au fost tratați cu dapagliflozin.

Evaluarea principală a profilului de siguranță și tolerabilitate a fost efectuată într-o analiză cumulativă prestabilită care a inclus 13 studii de scurtă durată (până la 24 de săptămâni) controlate cu placebo, efectuate la 2360 subiecți tratați cu dapagliflozin 10 mg și 2295 subiecți la care s-a administrat placebo.

În studiul efectuat cu dapagliflozin pentru evaluarea obiectivelor cardiovasculare (DECLARE, vezi pct. 5.1), la 8574 pacienți s-a administrat dapagliflozin 10 mg și la 8569 s-a administrat placebo, pe durata unui interval median de expunere de 48 de luni. În total, au fost 30623 pacienți-ani de expunere la dapagliflozin.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în studiile clinice au fost infecțiile genitale.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

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

Tabelul 2. Reacții adverse în studiul clinic cu dapagliflozin și metformin cu eliberare imediată și date după punerea pe piață^a

Clasa de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
<i>Infecții și infestări</i>		Vulvo-vaginită, balanită și infecții genitale corelate ^{*,b,c} Infecție a	Infecție fungică ^{**}		Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier) ^{b,k}

Clasa de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
		tractului urinar ^{*,b,d}			
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Hipoglicemie (când este utilizat împreună cu sulfoniluree sau insulină) ^b		Depleție volumică ^{b,e} Sete ^{**}	Cetoacidoza diabetică ^{b,k,l}	Acidoză lactică Deficiență de vitamina B12 ^{h,§}
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		Tulburări ale gustului [§] Amețelă			
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Simptome gastro-intestinale ^{i,§}		Constipație ^{**} Xerostomie ^{**}		
<i>Tulburări hepatobiliare</i>					Tulburări ale funcției hepatice [§] Hepatită [§]
<i>Afecțiuni cutanate și țesutului subcutanat</i>		Erupecie cutanată tranzitorie ^{l,m}			Urticarie [§] Eritem [§] Prurit [§]
<i>Tulburări muscoscheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		Dorsalgie [*]			
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>		Disurie [*] Poliurie ^{*,f}	Nicturie ^{**}		
<i>Tulburări ale sistemului de reproducere și ale sânului</i>			Prurit vulvo-vaginal ^{**} Prurit genital ^{**}		
<i>Investigații diagnostice</i>		Creșterea a valorii hematocritului ^g Scăderea clearance-ului creatininei în timpul fazei inițiale de tratament ^b Dislipidemie ⁱ	Creșterea a concentrației plasmatică a creatininei în timpul fazei inițiale de tratament ^{**,b} Creșterea a concentrației plasmatică a ureei ^{**} Scăderea în greutate ^{**}		

^aTabelul prezintă reacțiile adverse identificate din datele până la 24 săptămâni (pe termen scurt) indiferent de tratamentul de salvare pentru menținerea glicemiei, cu excepția celor marcate cu §, pentru care categoriile de reacții

adverse și frecvența acestora se bazează pe informații provenite din Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru metformin disponibil în Uniunea Europeană.

^bVezi subpunctele corespunzătoare de mai jos pentru informații suplimentare.

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

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

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

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

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

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

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

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

^kVezi pct 4.4.

^lRaportate în studiul cu privire la obiective cardiovasculare la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (DECLARE). Frecvența se bazează pe rata anuală.

^mReacția adversă a fost identificată în timpul supravegherii după punerea pe piață. Eruptia cutanată tranzitorie include următorii termeni preferați, enumerați în ordinea frecvenței în studii clinice: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată pustuloasă, erupție cutanată veziculară, erupție cutanată eritematoasă. În studiile active și placebo-controlate (dapagliflozin, N=5936, control, N=3403), frecvența erupției cutanate tranzitorii a fost similară pentru dapagliflozin (1,4 %) și brațele de control (1,4%).

ⁿRaportate la $\geq 2\%$ din subiecții și $\geq 1\%$ mai mult și la cel puțin 3 subiecți în plus tratați cu dapagliflozin 10 mg comparativ cu placebo.

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Dapagliflozin plus metformin

Hipoglicemie

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

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

Dapagliflozin

Vulvo-vaginita, balanita și infecțiile genitale înrudite

În cele 13 studii de evaluare a profilului de siguranță, vulvo-vaginita, balanita și infecțiile genitale înrudite au fost raportate la 5,5% și 0,6% dintre subiecții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. Majoritatea infecțiilor au fost de intensitate ușoară până la moderată, iar subiecții au răspuns la tratamentul standard administrat inițial și au determinat numai în cazuri rare întreruperea tratamentului cu dapagliflozin. Aceste infecții au fost mai frecvente la femei (8,4% și 1,2% pentru dapagliflozin și, respectiv, placebo), iar subiecții cu antecedente au fost mai susceptibili de a avea o infecție recurentă.

În studiul DECLARE, numărul de pacienți cu evenimente adverse severe de tip infecții genitale a fost mic și cu incidență echilibrată: 2 pacienți în fiecare grup -grup de tratament cu dapagliflozin și grup cu administrare de placebo.

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

După punerea pe piață, s-au raportat cazuri de gangrenă Fournier la pacienți tratați cu inhibitori de SGLT2, inclusiv cu dapagliflozin (vezi pct. 4.4).

În studiul DECLARE care a inclus 17160 subiecți cu diabet zaharat de tip 2 și o perioadă mediană de expunere de 48 de luni, au fost raportate un număr de 6 cazuri de gangrenă Fournier, unul în grupul tratat cu dapagliflozin și 5 în grupul tratat cu placebo.

Hipoglicemie

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

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

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

În studiul DECLARE, nu s-a observat un risc crescut de hipoglicemie majoră în cazul tratamentului cu dapagliflozin comparativ cu placebo. Episoade majore de hipoglicemie au fost raportate la 58 (0,7%) dintre pacienții tratați cu dapagliflozin și la 83 (1,0%) dintre cei la care s-a administrat placebo.

Depleție volumică

În cele 13 studii de evaluare a profilului de siguranță, reacții sugestive pentru depleție volumică (inclusiv cazurile de deshidratare, hipovolemie sau hipotensiune arterială) au fost raportate la 1,1% și 0,7% dintre subiecții cărora li s-a administrat dapagliflozin 10 mg și respectiv placebo; reacții grave au apărut la < 0,2% din subiecți, cu o distribuție echilibrată între grupurile la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și placebo (vezi pct. 4.4).

În studiul DECLARE, numărul de pacienți cu evenimente sugestive pentru depleție volumică a fost echilibrat între brațele din studiul: 213 (2,5%) și 207 (2,4%) în brațul de tratament cu dapagliflozin și, respectiv, cu administrare de placebo. Evenimente adverse severe au fost raportate la 81 (0,9%) și 70 (0,8%) subiecți în brațul de tratament cu dapagliflozin și, respectiv, cu administrare de placebo. Incidența evenimentelor a fost în general echilibrată între brațele de studiu indiferent de subgrupurile stabilite în funcție de vârstă, utilizarea de diuretice, valorile tensiunii arteriale și utilizarea de IECA/ARA. La pacienții cu valori inițiale ale RFGe < 60 ml/minut/1,73 m², s-au înregistrat 19 evenimente de tip evenimente adverse severe sugestive pentru depleție volumică în grupul de tratament cu dapagliflozin și 13 evenimente în grupul cu administrare de placebo.

Cetoacidoză diabetică

În studiul DECLARE, cu o perioadă mediană de expunere de 48 de luni, evenimente de tip CAD au fost raportate la 27 de pacienți în grupul de tratament cu dapagliflozin 10 mg și la 12 pacienți în grupul cu administrare de placebo. Distribuția evenimentelor a fost uniformă pe durata studiului. Dintre cei 27 de pacienți cu evenimente de tip CAD din grupul de tratament cu dapagliflozin, 22 erau tratați concomitent cu insulină la momentul apariției evenimentului. Factorii care au precipitat CAD au fost cei așteptați la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.4).

Infecții ale tractului urinar

În cele 13 studii de evaluare a profilului de siguranță, infecțiile tractului urinar au fost raportate mai frecvent pentru dapagliflozin în comparație cu placebo (4,7% față de 3,5%; vezi pct. 4.4). Majoritatea infecțiilor au fost ușoare până la moderate, iar subiecții au răspuns la tratamentul standard administrat inițial, și au determinat numai în cazuri rare întreruperea tratamentului cu dapagliflozin. Aceste infecții au fost mai frecvente la femei, iar subiecții cu antecedente au fost mai susceptibili de a avea o infecție recurentă.

În studiul DECLARE, evenimente severe de tip infecții de tract urinar au fost raportate mai puțin frecvent în asocieră cu dapagliflozin 10 mg comparativ cu placebo, 79 (0,9%) față de, respectiv, 109 (1,3%) evenimente.

Creșterea creatininei

Reacțiile adverse referitoare la creșterea concentrației creatininei au fost grupate (de exemplu scăderea clearance-ului creatininei renale, insuficiență renală, creșterea concentrației de creatinină serică și scăderea ratei filtrării glomerulare). Acest grup de reacții a fost raportat la 3,2% și 1,8% din pacienții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. La pacienții cu funcție renală ușoară sau insuficiență renală moderată (RFGe la momentul inițial ≥ 60 ml/minut/1,73 m²) acest grup de reacții a fost raportat la 1,3% și 0,8% din pacienții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. Aceste reacții au fost mai frecvente la pacienții cu RFGe la momentul inițial ≥ 30 și < 60 ml/minut/1,73m² (18, 5% dapagliflozin 10 mg versus 9,3% placebo).

Evaluarea suplimentară a pacienților care au avut reacții adverse legate de funcția renală a demonstrat că cei mai mulți dintre ei au avut modificări ale concentrației creatininei serice de ≤ 44 micromoli/l ($\leq 0,5$ mg/dl) față de valoarea inițială. Creșterile valorilor creatininei au fost în general trecătoare în timpul tratamentului continuu sau reversibile după întreruperea tratamentului.

În studiul DECLARE, incluzând pacienți vârstnici și cu insuficiență renală (RFGe <60 ml/minut/1,73 m²), RFGe s-a redus în timp în ambele grupuri din studiu. La 1 an, valoarea medie a RFGe a fost ușor mai mică, iar la 4 ani, valoarea medie a RFGe a fost ușor mai mare în grupul de tratament cu dapagliflozin, comparativ cu cel cu administrare de placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

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

Dapagliflozin

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

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

Metformin

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Xigduo combină două medicamente antihiperghlicemice cu mecanisme de acțiune diferite și complementare, pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: dapagliflozin, SGLT2 și metformin clorhidrat, un membru al clasei biguanidelor.

Dapagliflozin

Dapagliflozin este un inhibitor foarte puternic (K_i : 0,55 nM), selectiv și reversibil al SGLT2.

Inhibarea SGLT2 de către dapagliflozin reduce reabsorbția glucozei din filtratul glomerular în tubul renal proximal, cu o reducere concomitentă a reabsorbției de sodiu, care duce la excreția urinară de glucoză și diureză osmotică. Prin urmare, dapagliflozin crește aportul de sodiu în tubul distal, ceea ce crește feedback-ul tubuloglomerular și reduce presiunea intraglomerulară. Acest lucru, combinat cu diureza osmotică, duce la o reducere a supraîncărcării de volum, la scăderea tensiunii arteriale și la reducerea presarcinii și a postsarcinii, ceea ce poate avea efecte benefice asupra remodelării cardiace și păstrează funcția renală. Alte efecte includ creșterea hematocritului și reducerea greutății corporale. Beneficiile cardiace și renale ale dapagliflozinului nu depind exclusiv de efectul de scădere a glicemiei.

Dapagliflozin îmbunătățește atât glicemia în condiții de repaus alimentar, cât și pe cea post-prandială prin reducerea reabsorbției renale a glucozei, determinând excreția urinară a acesteia. Această excreție a glucozei (efect glicozuric) se observă după administrarea primei doze, continuă în întregul interval de 24 de ore dintre administrări și este susținută pe toată durata tratamentului. Cantitatea de glucoză eliminată de către rinichi prin acest mecanism depinde de concentrația plasmatică a glucozei și de RFG. Astfel, la subiecții cu glicemie normală, dapagliflozin are o tendință mică de a provoca hipoglicemie. Dapagliflozin nu afectează producția normală endogenă de glucoză ca răspuns la hipoglicemie. Dapagliflozin acționează independent de secreția și acțiunea insulinei. Îmbunătățirea evaluării modelului homeostatic pentru funcția celulelor beta (HOMA beta-cell) a fost observată în studiile clinice efectuate cu dapagliflozin.

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

Metformin

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

Metforminul poate acționa prin trei mecanisme:

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

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

Efecte farmacodinamice

Dapagliflozin

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

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

excreției urinare a sodiului, dar care nu s-a asociat cu modificarea concentrațiilor plasmaticice ale acestui electrolit.

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

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

Metformin

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

Atât îmbunătățirea controlului glicemic, cât și reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare reprezintă părți integrante ale tratamentului adresat diabetului zaharat de tip 2.

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

În studiul DECLARE, dapagliflozin utilizat ca terapie adăugată la terapia standard a redus evenimentelor cardiovasculare și renale la pacienții cu diabet zaharat tip 2.

Controlul glicemic

Terapie combinată asociată

Într-un studiu cu durata de 52 săptămâni, cu control activ, de non-inferioritate (cu o perioadă de extindere de 52 și 104 săptămâni) s-a evaluat utilizarea dapagliflozin 10 mg ca tratament adjuvant la metformin comparativ cu o sulfoniluree (glipizidă) ca tratament adjuvant la metformin la subiecți cu control glicemic inadecvat (HbA1c > 6,5% și ≤ 10%). Rezultatele au demonstrat o reducere medie similară a valorii HbA1c înregistrată între momentul inițial și săptămâna 52, comparativ cu glipizidă, dovedindu-se astfel non-inferioritatea (Tabelul 3). La săptămâna 104, modificarea medie ajustată față de valorile inițiale a

HbA1c a fost de -0,32% pentru dapagliflozin și, respectiv, -0,14% pentru glipizidă. La săptămâna 208 modificarea medie ajustată față de valorile inițiale a HbA1c a fost de -0,10% pentru dapagliflozin și, respectiv, 0,20% pentru glipizidă. La 52, 104 și 208 săptămâni, un procent semnificativ mai mic de subiecți din grupul tratat cu dapagliflozin (3,5%, 4,3% și, respectiv, 5,0 %) a prezentat cel puțin un episod de hipoglicemie comparativ cu grupul tratat cu glipizidă (40,8%, 47% și, respectiv, 50,0%). Proportia subiecților rămași în studiu la săptămâna 104 și săptămâna 208 a fost de 56,2% și 39,7% pentru grupul tratat cu dapagliflozin și de 50,0% și 34,6% pentru grupul tratat cu glipizidă.

Tabelul 3. Rezultatele din săptămâna 52 (LOCF^a) ale unui studiu controlat activ care a comparat dapagliflozin cu glipizidă ca tratament adjuvant la metformin

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

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

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

^cMedia celor mai mici pătrateajustată în funcție valoarea inițială

^dNon-inferior comparativ cu glipizidă + metformin

*valoare p < 0,0001

Dapagliflozin administrat ca tratament adjuvant fie la metformin în monoterapie, cu metformin în combinație cu sitagliptin, sulfoniluree sau insulină (cu sau fără alte medicamente orale pentru scăderea glicemiei, inclusiv metformin) a determinat scăderi medii semnificative statistic ale HbA1c în săptămâna 24 comparativ cu subiecții cărora li s-a administrat placebo (p < 0,0001; Tabelele 4, 5 și 6). Dapagliflozin 5 mg de două ori pe zi a determinat scăderi semnificative statistic ale HbA1c în săptămâna 16 comparativ cu subiecții cărora li s-a administrat placebo (p < 0,0001; Tabel 4).

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

Într-o analiză separată a subiecților tratați cu insulină plus metformin, s-au observat scăderi ale HbA1c similare celor observate în rândul populației totale a studiului la subiecții tratați cu dapagliflozin cu

insulină plus metformin. La săptămâna 24, modificarea valorii HbA1c față de valorile inițiale la subiecții tratați cu dapagliflozin plus insulină cu metformin a fost de -0,93%.

Tabelul 4. Rezultatele (LOCF^a) studiilor controlate cu placebo până la 24 săptămâni cu dapagliflozin ca terapie adjuvantă în asociere cu metformin sau metformin plus sitagliptină

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

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

¹Metformin \geq 1500 mg/zi

²Sitagliptin 100 mg/zi

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

^bStudiu de 16 săptămâni controlat cu placebo

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

^dMedia celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială

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

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

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

Tabelul 5. Rezultatele studiilor controlate cu placebo, cu durata de 24 săptămâni, care au urmărit dapagliflozin în asociere cu metformin și o sulfoniluree

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

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

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

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

^cMedia celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială

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

Tabelul 6. Rezultatele în săptămâna 24 (LOCF^a) într-un studiu controlat cu placebo cu dapagliflozin în combinație cu insulină (administrată în monoterapie sau împreună cu medicamente hipoglicemiente orale, inclusiv metformin)

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

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

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

^cMedia celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială și prezența medicamentului hipoglicemiant oral

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

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

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

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

În asociere cu metformin la pacienți fără tratament anterior

Un număr total de 1236 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 fără terapie anterioară și control inadecvat (HbA1c $\geq 7,5\%$ și $\leq 12\%$) au participat în două studii controlate activ, cu durată de 24 de săptămâni, pentru evaluarea eficacității și siguranței dapagliflozin (5 mg sau 10 mg) în asociere cu metformin la pacienți fără tratament anterior comparativ cu monocomponentele.

Tratamentul cu dapagliflozin 10 mg în asociere cu metformin (până la 2000 mg pe zi) a asigurat îmbunătățirea semnificativă a HbA1c în comparație componentele individuale (Tabel 7) și a condus la reduceri mai mari ale glicemiei *à jeun* (comparativ cu componentele individuale) și greutateii corporale (comparativ cu metformin).

Tabel 7: Rezultatele în săptămâna 24 (LOCF^a) dintr-un studiu controlat activ, cu dapagliflozin și cu metformin, cu tratament combinat cu dapagliflozin și metformin la pacienți fără tratament anterior

	Dapagliflozin 10 mg +	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
Parametru	metformin		
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Valoare inițială (medie)	9,10	9.03	9.03
Modificări față de valorile inițiale ^c	-1,98 -0,53*	-1,45	-1,44
Diferența față de dapagliflozin ^c (Î 95%)	(-0,74, -0,32) -0,54*	-0,01	
Diferența față de metformin ^c (Î 95%)	(-0,75, -0,33)	(-0,22, 0,20)	

^aLOCF: Extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (last observation carried forward) (înainte de stabilizare pentru subiecții stabiliizați).

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

^cMedia celor mai mici pătrateajustată în funcție de valoarea inițială.

*Valoarea p <0,0001.

Tratament de asociere cu exenatidă cu eliberare prelungită

Într-un studiu clinic cu design dublu-orb, controlat cu comparator activ, cu durata de 28 de săptămâni, tratamentul asociat cu dapagliflozin și exenatidă cu eliberare prelungită (un agonist al receptorilor GLP-1) a fost comparat cu dapagliflozin și exenatidă cu eliberare prelungită, la pacienți cu control glicemic inadecvat cu metformin în monoterapie (HbA1c \geq 8% și \leq 12%). În toate grupele de tratament a fost observată reducerea HbA1c față de momentul inițial. Grupul cu tratament de asociere cu dapagliflozin 10 mg și exenatidă cu eliberare prelungită a prezentat reducere mai mare a valorilor HbA1c față de momentul inițial comparativ cu grupurile cu dapagliflozin și exenatidă cu eliberare prelungită administrate individual (Tabelul 8).

Tabelul 8. Rezultatele unui studiu cu durata de 28 de săptămâni cu dapagliflozin și exenatidă cu eliberare prelungită administrate individual comparativ cu dapagliflozin și exenatidă cu eliberare prelungită, în asociere la metformin (populația cu intenție de tratament)

Parametru	Dapagliflozin 10 mg QD + Exenatida cu eliberare prelungită 2 mg QW	Dapagliflozin 10 mg QD + placebo QW	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg QW + placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Valoare inițială (medie)	9,29	9,25	9,26
Modificare față de valorile inițiale ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Diferența medie în modificarea față de valorile inițiale între tratamentul combinat și fiecare comparator activ (ÎI 95%)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
Subiecți (%) care au obținut HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Greutate corporală (kg)			
Valoare inițială (medie)	92,13	90,87	89,12
Modificare față de valorile inițiale ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Diferența medie în modificarea față de valorile inițiale între tratamentul combinat și fiecare comparator activ (ÎI 95%)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

QD=o dată pe zi, QW=o dată pe săptămână, N=număr de pacienți, ÎI=interval de încredere.

^aMedia celor mai mici pătrateajustată și diferența(ele) între grupurile de tratament în ceea ce privește modificarea față de valorile inițiale în săptămâna 28 sunt modelate utilizând un model mixt cu măsurători repetate (MMRM) care a inclus tratamentul, regiunea, stratificarea în funcție de HbA1c la momentul inițial (< 9,0% sau ≥ 9,0%), săptămâna și tratamentul în funcție de interacțiunea săptămânală ca factori ficși și valorile inițiale covariate.

*p < 0,001, **p < 0,01.

Toate valorile p sunt ajustate pentru multiplicitate.

Analizele au exclus măsurătorile după terapia de salvare și după întreruperea precoce a medicamentului de investigație clinică.

Glicemia în condiții de repaus alimentar

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

Tratamentul asociat cu dapagliflozin 10 mg și exenatidă cu eliberare prelungită a determinat reduceri semnificativ mai mari ale FPG în săptămâna 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), comparativ cu -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) pentru dapagliflozin ($p < 0,001$) și -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) pentru exenatidă ($p < 0,001$).

Într-un studiu dedicat care a inclus subiecți diabetici cu o eRFG ≥ 45 până la < 60 ml/minut/1,73 m², tratamentul cu dapagliflozin a demonstrat reduceri în ceea ce privește FPG în săptămâna 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) comparativ cu -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) pentru placebo ($p=0,001$).

Glicemia post-prandială

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

Tratamentul asociat cu dapagliflozin 10 mg și exenatidă cu eliberare prelungită a determinat reduceri semnificativ mai mari ale glicemiei post-prandiale la 2 ore în săptămâna 28, comparativ cu fiecare agent în parte.

Greutatea corporală

Dapagliflozin ca tratament adjuvant la metformin în monoterapie sau metformin plus sitagliptină, sulfoniluree sau insulină (cu sau fără medicamente hipoglicemice orale, inclusiv metformin) a dus la reduceri semnificative statistice ale greutății corporale până la 24 săptămâni ($p < 0,0001$, Tabelele 4,5 și 6). Aceste efecte au fost menținute în studiile desfășurate pe termen lung. La 48 săptămâni, diferența pentru dapagliflozin administrat ca tratament adjuvant la metformin plus sitagliptină comparativ cu placebo a fost de -2,07 kg. La 102 săptămâni, diferența pentru dapagliflozin administrat ca tratament adjuvant la metformin comparativ cu placebo sau administrat ca tratament adjuvant la insulină comparativ cu placebo a fost de -2,14 și, respectiv, -2,88 kg.

Ca tratament adjuvant cu metformin într-un studiu controlat activ, de non-inferioritate, dapagliflozin a determinat o modificare semnificativă statistic a greutății corporale comparativ cu glipizidă de -4,65 kg la 52 săptămâni ($p < 0,0001$, Tabelul 3) care s-a menținut la 104 și 208 săptămâni (-5,06 kg și, respectiv -4,38 kg).

Tratamentul asociat cu dapagliflozin 10 mg și exenatidă cu eliberare prelungită a determinat reduceri semnificativ mai mari ale greutății corporale comparativ cu fiecare agent în parte (Tabelul 8).

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

Tensiunea arterială

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

Tratamentul asociat cu dapagliflozin 10 mg și exenatidă cu eliberare prelungită a determinat reduceri semnificativ mai mari ale tensiunii arteriale sistolice în săptămâna 28 (-4,3 mmHg) comparativ cu dapagliflozin (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) și exenatidă cu eliberare prelungită (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

În două studii controlate cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, un total de 1062 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 fără un control adecvat și hipertensiune arterială (în ciuda tratamentului stabil preexistent cu un ACE-I sau ARB într-unul din studii și un ACE-I sau ARB plus tratament antihipertensiv suplimentar în celălalt studiu) au fost tratați cu dapagliflozin 10 mg sau placebo. În săptămâna 12 pentru ambele studii, dapagliflozin 10 mg plus tratamentul antidiabetic obișnuit a determinat îmbunătățirea HbA1c și reducerea tensiunii sistolice controlate cu placebo cu o medie de 3,1 mmHg și, respectiv 4,3 mmHg.

Într-un studiu dedicat care a inclus subiecți diabetici cu o eRFG ≥ 45 până la < 60 ml/minut/1,73 m², tratamentul cu dapagliflozin a demonstrat reduceri în ceea ce privește tensiunea arterială sistolică în săptămâna 24: -4,8 mmol/l comparativ cu -1.7 mmol/l pentru placebo (p<0,5).

Pacienți cu o valoare inițială a HbA1c $\geq 9\%$

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

Controlul glicemic la pacienți cu insuficiență renală moderată BCR 3A (eRFG ≥ 45 to < 60 ml/minut/1,73 m²)

Eficacitatea dapagliflozin a fost evaluată într-un studiu dedicat care a inclus subiecți diabetici cu o eRFG ≥ 45 până la < 60 ml/minut/1,73 m² care a avut un control glicemic pentru îngrijirea obișnuită. Tratamentul cu dapagliflozin a dus la reduceri ale HbA1c și greutatea corporale comparativ cu placebo (Tabelul 9).

Tabelul 9. Rezultatele în săptămâna 24 într-un studiu controlat cu placebo cu dapagliflozin la pacienții diabetici cu o eRFG ≥ 45 până la < 60 ml/minut/1,73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Valoare inițială (medie)	8,35	8,03
Modificare față de valorile inițiale ^b	-0,37	-0,03
Diferență față de placebo ^b (95% Î)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Greutate corporală (kg)		
Valoare inițială (medie)	92,51	88,30
Procent față de valoarea inițială ^c	-3,42	-2,02
Diferența procentuală față de placebo ^c (95% Î)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metformin sau metformin clorhidrat au fost parte din îngrijirea obișnuită la 69,4% și 64,0% dintre pacienți pentru grupurile cu dapagliflozin și respectiv placebo.

^b Media celor mai mici pătrateajustată în funcție de valoarea inițială

^c Derivată din media celor mai mici pătrateajustată în funcție de valoarea inițială

* p<0,001

Obiective cardiovasculare și renale

DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) a fost un studiu clinic internațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat efectuat pentru a determina efectul dapagliflozin comparativ cu placebo, asupra obiectivelor cardiovasculare în condițiile adăugării la terapia actuală de fond. Toți pacienții au avut diabet zaharat de tip 2 și fie cel puțin doi factori suplimentari de risc

cardiovascular (vârsta ≥ 55 de ani în cazul bărbaților sau ≥ 60 de ani în cazul femeilor și unul sau mai multe dintre următoarele: dislipidemie, hipertensiune arterială sau status de fumător actual) sau boală cardiovasculară diagnosticată.

Dintre cei 17160 de pacienți randomizați, 6974 (40,6%) au avut boală cardiovasculară diagnosticată și 10186 (59,4%) nu au avut astfel de boală. Un număr de 8582 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra tratament cu dapagliflozin 10 mg și 8578 pentru a li se administra placebo, urmărirea mediană fiind de 4,2 ani.

Vârsta medie a populației înrolate a fost de 63,9 ani, 37,4% au fost femei. Per total, la 22,4% dintre pacienți durata diabetului zaharat a fost de ≤ 5 ani, durata medie a diabetului zaharat fiind de 11,9 ani. Valoarea medie a HbA1c a fost de 8,3%, iar valoarea medie a IMC a fost de 32,1 kg/m².

La momentul inițial, 10,0% dintre pacienți au prezentat insuficiență cardiacă în antecedente. Valoarea medie a RFGe a fost de 85,2 ml/minut/1,73 m², 7,4% dintre pacienți au avut o valoare a RFGe < 60 ml/minut/1,73 m², iar 30,3% dintre pacienți au prezentat micro- sau macroalbuminurie (raport urinar albumină- creatinină [RUAC] între ≥ 30 și ≤ 300 mg/g sau, respectiv, > 300 mg/g).

Majoritatea pacienților (98%) utiliza unul sau mai multe medicamente antidiabetice la momentul inițial, incluzând metformin (82,0%), insulină (41%) și sulfoniluree (43%).

Criteriile principale au fost intervalul de timp până la primul eveniment compozit de tip deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral ischemic (evenimente adverse cardiovasculare majore) și intervalul de timp până la primul eveniment compozit de tip spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară. Criteriile secundare au fost un criteriu compozit de tip renal și mortalitate de orice cauză.

Evenimente adverse cardiovasculare majore

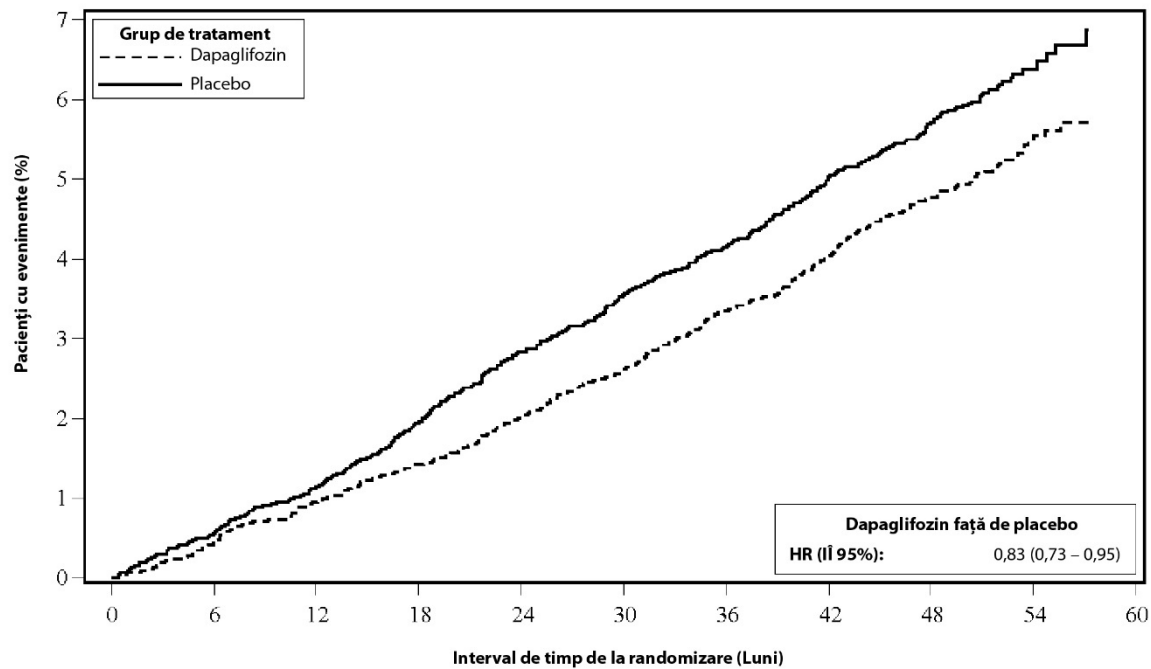
Dapagliflozin 10 mg a demonstrat non-inferioritate comparativ cu placebo în ceea ce privește criteriul compozit de tip deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral ischemic (valoare p unidirecțională $< 0,001$).

Insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară

Dapagliflozin a demonstrat superioritate comparativ cu placebo în ceea ce privește prevenirea criteriului compozit de spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară (Figura 1). Diferența asociată efectului terapeutic a fost determinată de incidența spitalizării pentru insuficiență cardiacă, fără diferențe în ceea ce privește decesul de cauză cardiovasculară (Figura 2).

Beneficiul terapeutic al dapagliflozin comparativ cu placebo a fost observat atât la pacienții cu boală cardiovasculară diagnosticată cât și la cei fără boală cardiovasculară diagnosticată, precum și la pacienții cu sau fără insuficiență cardiacă la momentul inițial și a fost constant între subgrupurile cheie, stabilite în funcție de vârstă, sex, gradul funcției renale (RFGe) și regiune.

Figura 1: Intervalul de timp până la apariția evenimentului de tip spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară



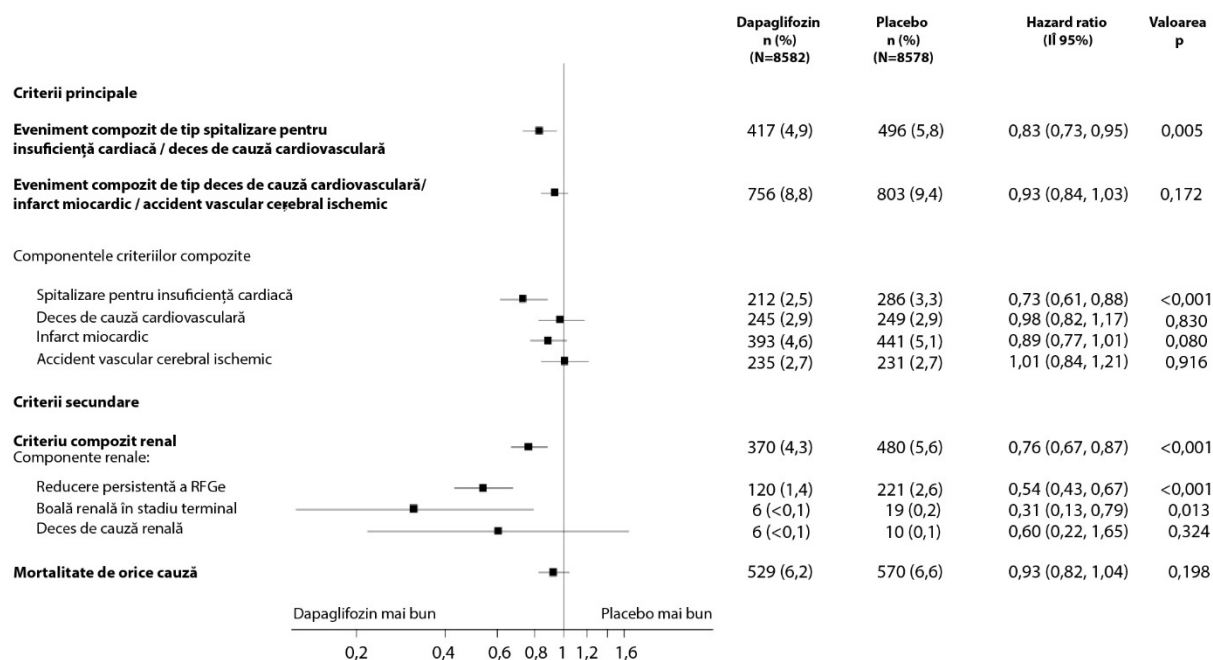
Pacienți la risc

Dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Pacienții la risc reprezintă numărul de pacienți la risc la începutul perioadei.
 HR=Hazard ratio (Rata de risc) II= interval de încredere.

Rezultatele pentru obiectivele principale și secundare sunt prezentate în Figura 2. Superioritatea dapagliflozin față de placebo nu a fost demonstrată pentru evenimentele tip MACE ($p=0,172$). Obiectivul compozit renal și mortalitatea de orice cauză nu au fost evaluate în cadrul testelor de confirmare.

Figura 2: Efectele tratamentului în ceea ce privește criteriile compozite principale și componentele acestora și pentru criteriile secundare și componentele acestora



Criteriul compozit renal definit ca: scădere persistentă confirmată $\geq 40\%$ a RFGe la RFGe <60 ml/minut/1,73 m² și/sau boală renală în stadiu terminal (dializă ≥ 90 de zile sau transplant renal, valoare persistentă confirmată a RFGe < 15 ml/minut/1,73 m²) și/sau deces de cauză renală sau cardiovasculară.

Valorile p sunt bidirecționale. Valorile p pentru criteriile compozite secundare și pentru componentele unice sunt nominale. Intervalul de timp până la primul eveniment a fost analizat într-un model Cox al hazardului proporțional. Numărul de prime evenimente pentru componentele unice reprezintă numărul real de prime evenimente pentru fiecare componentă și nu se însumează la numărul de evenimente din criteriul compozit. ÎI= interval de încredere.

Nefropatie

Dapagliflozin a redus incidența evenimentelor criteriului compozit de scădere persistentă confirmată a RFGe, boală renală în stadiu terminal, deces de cauză renală sau cardiovasculară. Diferența între grupuri a fost determinată de reducerea incidenței evenimentelor renale: scădere persistentă a RFGe, boală renală în stadiu terminal și deces de cauză renală (Figura 2).

Rata de risc pentru intervalul de timp până la apariția nefropatiei (reducere susținută a RFGe, boală renală în stadiu terminal și deces de cauză renală) a fost de 0,53 (ÎI 95%, 0,43, 0,66) pentru dapagliflozin comparativ cu placebo.

În plus, dapagliflozin a redus apariția cazurilor noi de albuminurie susținută (rata de risc 0,79 [95% ÎI 0,72, 0,87]) și a condus la o reducere mai mare a macroalbuminuriei (rata de risc 1,82 [95% ÎI 1,51, 2,20]) comparativ cu placebo.

Metformin

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

- o reducere semnificativă a riscului absolut al oricărei complicații asociată diabetului zaharat în grupul tratat cu metformin (29,8 evenimente/1000 pacienți-ani) versus doar dietă (43,3 evenimente/1000 pacienți-ani), p=0,0023, și versus grupurile reunite tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie (40,1 evenimente/1000 pacienți-ani), p=0,0034;

- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate de orice cauză legată de diabetul zaharat: metformin 7,5 evenimente/1000 pacienți-ani, doar dietă 12,7 evenimente/1000 pacienți-ani, $p=0,017$;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate globală: metformin 13,5 evenimente/1000 pacienți-ani versus doar dietă 20,6 evenimente/1000 pacienți-ani, ($p=0,011$), și versus grupurile reunite tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie 18,9 evenimente/1000 pacienți-ani ($p=0,021$);
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformin 11 evenimente/1000 pacienți-ani, doar dietă 18 evenimente/1000 pacienți-ani, ($p=0,01$).

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

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

Interacțiunea cu alimente

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

Copii și adolescenți

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

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

Dapagliflozin

Absorbție

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

Liniaritate

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

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Vârșnici (≥ 65 ani)

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

Sex

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

Rasă

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

Greutate corporală

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

Copii și adolescenți

Farmacocinetica și farmacodinamica (glicozuria) la copiii cu diabet zaharat de tip 2 cu vârste cuprinse între 10-17 ani au fost similare cu cele observate la adulții cu diabet zaharat de tip 2.

Metformin

Absorbție

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

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea concomitentă de dapagliflozin și metformin

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

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

Dapagliflozin

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

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

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

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

Într-un studiu separat privind dezvoltarea pre- și post-natală, femelelor gestante de șobolan li s-a administrat medicamentul din ziua 6 a gestației și până în ziua 21 postnatal, iar puii au fost expuși indirect *in utero* și pe toată durata alăptării. (Un studiu satelit a fost efectuat pentru evaluarea expunerilor la dapagliflozin prin lapte și la pui.) La descendenții adulți ai femelelor tratate s-a observat o creștere a incidenței sau severității dilatațiilor bazinetului renal, deși numai în cazul celei mai mari doze testate (expunerile asociate materne și ale puilor la dapagliflozin au fost de 1415 ori și, respectiv, 137 ori mai mari decât valorile înregistrate la om la doza maximă recomandată). Toxicitatea suplimentară asupra dezvoltării a fost limitată la reducerea greutateilor corporale ale puilor asociată cu doza, și s-a observat numai la doze ≥ 15 mg/kg/zi (asociată cu expuneri ale puilor care sunt ≥ 29 ori decât valorile înregistrate la om la doza maximă recomandată). Toxicitatea maternă a fost evidentă doar pentru cea mai mare doză testată și a fost limitată la reduceri pasagere ale greutateii corporale și consumului alimentar după administrare. Nivelul la care nu s-au observat reacții adverse (*no observed adverse effect level* - NOAEL) pentru toxicitatea asupra dezvoltării, cea mai mică doză testată, se asociază cu o expunere maternă sistemică multiplă care este de aproximativ 19 ori mai mare decât valoarea înregistrată la om după administrarea dozei maxime recomandate.

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

Metformin

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

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

Film

Xigduo 5 mg/850 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Talc (E553b)
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

Xigduo 5 mg/1000 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Talc (E553b)
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister PVC/PCTFE/Al.

Mărime de ambalaj

14, 28, 56 și 60 comprimate filmate în blistere neperforate.
60x1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.
Ambalaj multiplu ce conține 196 (2 cutii a câte 98) comprimate filmate în blistere neperforate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Xigduo 5 mg/850 mg comprimate filmate

EU/1/13/900/001 Xigduo 5 mg/850 mg 14 comprimate filmate
EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 comprimate filmate
EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 comprimate filmate
EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 60 comprimate filmate
EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) comprimate filmate (ambalaj multiplu)

Xigduo 5 mg/1000 mg comprimate filmate

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1000 mg 14 comprimate filmate
EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1000 mg 28 comprimate filmate
EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 comprimate filmate
EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 comprimate filmate
EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) comprimate filmate (ambalaj multiplu)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 Ianuarie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 Septembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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