1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xigduo 5 mg/850 mg compresse rivestite con film
Xigduo 5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Xigduo 5 mg/850 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 5 mg di dapagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

Xigduo 5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 5 mg di dapagliflozin e 1 000 mg di metformina cloridrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

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

Xigduo 5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film di colore giallo, biconvesse, di forma ovale 10,5 x 21,5 mm, con "5/1000" inciso su un lato e "1069" inciso sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xigduo è indicato in pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico:

- nei pazienti non sufficientemente controllati con la dose massima tollerata di metformina in monoterapia
- in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete nei pazienti non sufficientemente controllati con metformina e questi medicinali
- nei pazienti già trattati con l'associazione dapagliflozin e metformina, assunti in compresse separate.

Per i risultati degli studi relativi alla combinazione di terapie, effetti sul controllo glicemico ed eventicardiovascolari e le popolazioni studiate, vedere le sezioni 4.4, 4.5 e 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Adulti con normale funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare [GFR] ≥ 90 mL/min)

La dose raccomandata è di una compressa due volte al giorno. Ciascuna compressa contiene una dose fissata di dapagliflozin e di metformina (vedere sezione 2).

Per i pazienti non sufficientemente controllati con metformina in monoterapia o metformina in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete
I pazienti non sufficientemente controllati con metformina in monoterapia o in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete devono ricevere una dose giornaliera totale di Xigduo equivalente a dapagliflozin 10 mg, in aggiunta alla dose giornaliera totale di metformina o alla dose terapeuticamente appropriata più vicina, che viene già somministrata. Quando Xigduo è utilizzato in associazione con insulina o un medicinale insulino secretagogo, come una sulfanilurea, per ridurre il rischio di ipoglicemia, si può considerare la somministrazione di una dose più bassa di insulina o di sulfanilurea (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

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

Popolazioni speciali
Compromissione renale
La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con medicinali contenenti metformina e, successivamente, almeno una volta l'anno. Nei pazienti con aumentato rischio di ulteriore progressione della compromissione renale e negli anziani, la funzione renale deve essere valutata con maggior frequenza, ad es. ogni 3-6 mesi.

La dose massima giornaliera deve essere preferibilmente suddivisa in 2, 3 dosi giornaliere. Prima di considerare l'inizio della metformina in pazienti con GFR < 60 mL/min, devono essere rivisti fattori che possono incrementare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4).

Qualora non fosse disponibile un dosaggio adeguato di Xigduo, i singoli mono-componenti devono essere utilizzati al posto dell'associazione a dose fissa.

Tabella 1. Dose in pazienti con compromissione renale

GFR mL/min	Metformina	Dapagliflozin
60-89	La dose massima giornaliera è di 3 000 mg. Può essere considerata una riduzione della dose in relazione al declino della funzione renale.	La dose massima giornaliera è di 10 mg.
45-59	La dose massima giornaliera è di 2 000 mg. La dose iniziale è al massimo metà della dose massima.	La dose massima giornaliera è di 10 mg.
30-44	La dose massima giornaliera è di 1 000 mg. La dose iniziale è al massimo metà della dose massima	La dose massima giornaliera è di 10 mg. L'efficacia ipoglicemizzante di dapagliflozin è ridotta.
< 30	Metformina è controindicata.	La dose massima giornaliera è di 10 mg. A causa della limitata esperienza, non è raccomandato iniziare il trattamento con dapagliflozin in pazienti con GFR

		< 25 mL/min. L'efficacia ipoglicemizzante di dapagliflozin è probabilmente assente.

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

Anziani (≥ 65 anni)
Poiché metformina viene eliminata in parte dai reni e poiché i pazienti anziani hanno maggiori probabilità di avere una funzione renale ridotta, questo medicinale deve essere usato con cautela con l'avanzare dell'età. Il monitoraggio della funzione renale è necessario per contribuire a prevenire la comparsa di acidosi lattica associata all'impiego di metformina, specialmente nelle persone anziane (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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

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

4.3 Controindicazioni

Xigduo è controindicato nei pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica);
- pre-coma diabetico;
- insufficienza renale severa (GFR < 30 mL/min) (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2);
- stati acuti che possono alterare la funzione renale, quali:
  - disidratazione
  - infezione severa
  - shock
- malattia acuta o cronica che può causare ipossia tissutale, quale:
  - insufficienza cardiaca o respiratoria
  - recente infarto miocardico
  - shock
- compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2);
- intossicazione acuta da alcool, alcolismo (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Acidosi lattica
L'acidosi lattica, una complicanza metabolica molto rara ma grave, insorge con maggior frequenza a causa del peggioramento acuto della funzione renale o di malattia cardiorespiratoria o sepsi. L'accumulo di metformina si manifesta con il peggioramento acuto della funzionalità renale e aumenta il rischio di acidosi lattica.

In caso di disidratazione (diarrea o vomito severi, febbre o ridotta assunzione di liquidi), la somministrazione di Xigduo deve essere interrotta temporaneamente e si deve raccomandare al paziente di rivolgersi a un operatore sanitario.

Deve essere prestata cautela nell'iniziare il trattamento con medicinali che possano compromettere in modo acuto la funzione renale (come antipertensivi, diuretici e medicinali antinfiammatori non steroidei [FANS]) in pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcol, la compromissione epatica, il diabete non adeguatamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi altra condizione associata ad ipossia, nonché l'uso in concomitanza di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti e/o le persone che li assistono devono essere informati in merito al rischio di acidosi lattica. L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia seguiti da coma. In presenza di sintomi sospetti, il paziente deve interrompere l'assunzione di Xigduo e richiedere immediatamente assistenza medica. I risultati di laboratorio di valore diagnostico sono pH ematico ridotto (< 7,35), aumentati livelli di lattato plasmatico (> 5 mmol/L) e aumentato gap anionico e rapporto lattato/piruvato.

Pazienti con malattie mitocondriali note o sospette
In pazienti con malattie mitocondriali note, come encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi ictus-simili (sindrome MELAS, *Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*) e diabete e sordità a trasmissione materna (MIDD, *Maternally Inherited Diabetes and Deafness*), metformina non è raccomandata a causa del rischio di esacerbazione dell'acidosi lattica e di complicanze neurologiche che possono determinare un peggioramento della malattia.

In caso di segni e sintomi indicativi di sindrome MELAS o di MIDD dopo l'assunzione di metformina, il trattamento con metformina deve essere interrotto immediatamente e deve essere effettuata una valutazione diagnostica tempestiva.

Funzione renale
L'efficacia ipoglicemizzante di dapagliflozin dipende dalla funzione renale, ed è ridotta in pazienti con GFR < 45 mL/min ed è praticamente assente in pazienti con una compromissione renale severa (vedere paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2).

La metformina è escreta attraverso i reni, e l'insufficienza renale da moderata a grave aumenta il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4). La funzione renale deve essere valutata prima di iniziare il trattamento e poi periodicamente (vedere paragrafo 4.2). La metformina è controindicata in pazienti con GFR < 30 mL/min e deve essere interrotta temporaneamente in presenza di condizioni patologiche che alterano la funzione renale (vedere paragrafo 4.3).

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

Uso nei pazienti a rischio di deplezione di volume e/o ipotensione.
Come conseguenza del suo meccanismo d'azione, dapagliflozin aumenta la diuresi che può portare ad una modesta riduzione della pressione sanguigna osservata negli studi clinici (vedere paragrafo 5.1). Ciò può essere più marcata nei pazienti con concentrazioni molto elevate di glucosio nel sangue.

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

In caso di condizioni intercorrenti che possono portare a deplezione di volume (ad esempio malattie gastrointestinali), è raccomandato un attento monitoraggio dello stato di volume (ad esempio visita medica, misurazioni della pressione sanguigna, esami di laboratorio che includono l'ematocrito e degli

elettroliti). È raccomandata la temporanea interruzione del trattamento con questo medicinale per i pazienti che sviluppano deplezione di volume finché la deplezione non viene corretta (vedere paragrafo 4.8).

Chetoacidosi diabetica
Nei pazienti trattati con inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2, *Sodium-glucose co-transporter 2*), incluso dapagliflozin, sono stati riportati rari casi di chetoacidosi diabetica (CAD), inclusi casi che hanno messo in pericolo la vita e casi con esito fatale. In un certo numero di casi, la presentazione della condizione era atipica con soltanto un moderato aumento dei valori di glucosio ematico, sotto 14 mmol/L (250 mg/dL). Non è noto se la CAD si verifichi con maggiore probabilità con dosi più alte di dapagliflozin.

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

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

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti ricoverati in ospedale per procedure chirurgiche maggiori o malattie gravi in fase acuta. In questi pazienti è raccomandato il monitoraggio dei chetoni. La misurazione dei livelli di chetoni nel sangue è privilegiata rispetto a quella nelle urine.
Il trattamento con dapagliflozin può essere ripreso quando i valori dei chetoni sono normali e le condizioni del paziente si sono stabilizzate.

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

Sono state osservate con dapagliflozin chetoacidosi prolungata e glicosuria prolungata. Dopo l'interruzione di dapagliflozin, la chetoacidosi può durare più a lungo rispetto a quanto previsto dall'emivita plasmatica (vedere paragrafo 5.2). Fattori indipendenti da dapagliflozin, come la carenza di insulina, potrebbero essere coinvolti in periodi prolungati di chetoacidosi.

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

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

La sicurezza e l'efficacia di Xigduo nei pazienti con diabete di tipo 1 non è stata stabilita e Xigduo non deve essere usato per il trattamento dei pazienti con diabete di tipo 1. Negli studi clinici sul diabete mellito di tipo 1, CAD è stata riportata con frequenza comune.

Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)
Successivamente all'immissione in commercio sono stati segnalati casi di fascite necrotizzante del perineo (nota anche come gangrena di Fournier) in pazienti di sesso femminile e maschile trattati con inibitori del

SGLT2 (vedere paragrafo 4.8). Si tratta di un evento raro ma grave e potenzialmente letale che richiede interventi chirurgici e terapie antibiotiche urgenti.

I pazienti devono essere invitati a contattare il medico se manifestano una combinazione di sintomi di dolore, dolorabilità, eritema o tumefazione nella zona genitale o perineale, in associazione a febbre o malessere. Va ricordato che la fascite necrotizzante può essere preceduta da un'infezione urogenitale o un ascesso perineale. Qualora si sospetti la gangrena di Fournier, è opportuno interrompere Xigduo e avviare un trattamento immediato (comprendente antibiotici e rimozione chirurgica dei tessuti).

Infezioni delle vie urinarie
L'escrezione urinaria di glucosio può essere associata ad un aumentato rischio di infezione delle vie urinarie; pertanto, si deve considerare la temporanea interruzione della terapia durante il trattamento della pielonefrite o della sepsi urinaria.

Anziani (≥ 65 anni)
I pazienti anziani possono avere un più elevato rischio di deplezione di volume e hanno più probabilità di essere trattati con diuretici.

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

Insufficienza cardiaca
L'esperienza con dapagliflozin nella classe New York Heart Association (NYHA) IV è limitata.

Ematocrito aumentato
È stato osservato un ematocrito aumentato con il trattamento con dapagliflozin (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con pronunciati aumenti dell'ematocrito devono essere monitorati e indagati per eventuali malattie ematologiche preesistenti.

Amputazioni a carico degli arti inferiori
È stato osservato un aumento dei casi di amputazione a carico degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi) in studi clinici a lungo termine, attualmente in corso, condotti con un altro inibitore di SGLT2. Non è noto se ciò costituisca un effetto di classe. Come per tutti i pazienti diabetici, è importante consigliare i pazienti di eseguire regolarmente in maniera preventiva la cura dei piedi.

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

Somministrazione di agenti di contrasto iodati
La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto. Questo causa l'accumulo di metformina e aumenta il rischio di acidosi lattica. La somministrazione di Xigduo deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Interventi chirurgici

Xigduo deve essere interrotto al momento di un intervento chirurgico in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima delle 48 ore successive all'intervento chirurgico o al riavvio della nutrizione orale, sempre che la funzionalità renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile.

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

Diminuzione/carenza di vitamina B_{12}
La metformina può ridurre i livelli sierici di vitamina B_{12}. Il rischio di bassi livelli di vitamina B_{12} aumenta con l'aumentare della dose di metformina, della durata del trattamento e/o nei pazienti con fattori di rischio noti per causare carenza di vitamina B_{12}. In caso di sospetta carenza di vitamina B_{12} (come anemia o neuropatia), devono essere monitorati i livelli sierici di vitamina B_{12}. Il monitoraggio periodico della vitamina B_{12} potrebbe essere necessario nei pazienti con fattori di rischio per carenza di vitamina B_{12}. La terapia con metformina deve essere continuata finché è tollerata e non è controindicata e deve essere fornito un trattamento correttivo appropriato per la carenza di vitamina B_{12} in linea con le attuali linee guida cliniche.

Sodio
Xigduo contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

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

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

In studi *in vitro,* dapagliflozin non ha né inibito il citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, né ha indotto il CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Pertanto, non ci si aspetta che questo medicinale alteri la clearance metabolica di medicinali co-somministrati, che sono metabolizzati da questi enzimi.

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

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

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

Effetto di dapagliflozin su altri medicinali
Dapagliflozin può aumentare l'escrezione renale di litio e i livelli ematici di litio possono diminuire. La concentrazione sierica di litio deve essere monitorata più frequentemente dopo l'inizio di dapagliflozin. Si prega di indirizzare il paziente al medico che ha prescritto il litio per monitorare la concentrazione sierica del litio.

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

Interferenza con l'analisi del 1,5-anidro-glucitolo (1,5-AG)
Il monitoraggio del controllo glicemico attraverso l'analisi del 1,5-AG non è raccomandato in quanto le misurazioni del 1,5-AG non sono attendibili nella valutazione del controllo glicemico nei pazienti che assumono inibitori del SGLT2. Si consiglia l'uso di metodi alternativi per monitorare il controllo glicemico.

Popolazione pediatrica
Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Metformina
Uso concomitante non raccomandato
Agenti cationici, che sono eliminati tramite secrezione tubulare renale (es. cimetidina), possono interagire con metformina, competendo con i comuni sistemi di trasporto tubulare renale. Uno studio eseguito su 7 volontari sani ha mostrato che la cimetidina, somministrata alla dose di 400 mg due volte al giorno, ha aumentato l'esposizione sistemica di metformina (AUC) del 50% e la C_{max} dell'81%. Pertanto, quando vengono somministrati insieme agenti cationici che sono eliminati tramite secrezione tubulare renale, deve essere effettuato un attento monitoraggio glicemico, un aggiustamento della dose nell'ambito della posologia raccomandata e variazioni della terapia diabetica.

Alcool
L'intossicazione acuta da alcol è associata a un aumentato rischio di acidosi lattica, in particolare nei casi di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica a causa della metformina, principio attivo di questo medicinale (vedere paragrafo 4.4). Si deve evitare l'assunzione di alcool e di medicinali contenenti alcool.

Agenti di contrasto iodati
La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto. Questo causa l'accumulo di metformina e aumenta il rischio di acidosi lattica. La somministrazione di Xigduo deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso
Glucocorticoidi (somministrati per via sistemica e locale), beta-2 agonisti e diuretici hanno un'intrinseca attività iperglicemica. Il paziente deve essere informato e devono essere effettuati monitoraggi della glicemia più frequenti, specialmente all'inizio del trattamento con tali medicinali. Se necessario, la dose del farmaco ipoglicemizzante deve essere aggiustata durante la terapia con altro farmaco e alla sua interruzione.

Alcuni medicinali possono influire negativamente sulla funzione renale, aumentando quindi il rischio di acidosi lattica, ad es. FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi (COX) II, gli ACE inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i diuretici, in particolare i diuretici dell'ansa. Quando questi medicinali vengono utilizzati in associazione a metformina, si rende necessario un attento monitoraggio della funzione renale.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

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

Questo medicinale non deve essere usato durante l'allattamento.

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

Dapagliflozin + metformina
Riassunto del profilo di sicurezza
In un'analisi di 5 studi clinici controllati *versus* placebo sull'aggiunta di dapagliflozin a metformina, i risultati relativi alla sicurezza erano simili a quanto riscontrato nell'analisi predefinita dei dati accorpati di 13 sperimentazioni cliniche controllate *versus* placebo sull'impiego di dapagliflozin (vedere il paragrafo sottostante Dapagliflozin, *Riassunto del profilo di sicurezza*). Non sono state identificate ulteriori reazioni avverse per il gruppo di trattamento con dapagliflozin + metformina, in confronto a quelle riportate per i singoli componenti. Nell'analisi separata dei dati accorpati sull'impiego di dapagliflozin in aggiunta a metformina, 623 soggetti sono stati trattati con 10 mg di dapagliflozin somministrato in aggiunta a metformina e 523 soggetti con placebo + metformina.

Dapagliflozin
Riassunto del profilo di sicurezza
Negli studi clinici nel diabete di tipo 2, più di 15 000 pazienti sono stati trattati con dapagliflozin.

La valutazione primaria di sicurezza e tollerabilità è stata condotta in un'analisi aggregata predefinita di 13 studi a breve termine (superiore a 24 settimane) controllati con placebo, con 2 360 soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg e 2 295 trattati con placebo.

Nello studio degli esiti cardiovascolari di dapagliflozin (DECLARE, *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*, vedere sezione 5.1), 8 574 pazienti hanno ricevuto 10 mg e 8 569 hanno ricevuto placebo per un esposizione media di 48 mesi. In totale, ci sono stati 30 623 anni/paziente di esposizione a dapagliflozin.

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono state le infezioni genitali.

Tabella delle reazioni avverse
Le seguenti reazioni avverse sono state identificate in studi clinici placebo-controllati con dapagliflozin + metformina, studi clinici con dapagliflozin, studi clinici con metformina ed esperienze post-marketing. Nessuna è risultata correlata alla dose. Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi. Le categorie di frequenza sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000), e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2. Reazioni avverse osservate negli studi clinici sull'impiego di dapagliflozin e metformina a rilascio immediato e durante il post-marketing[a]

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Infezioni ed infestazioni		Vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate[*,b,c] Infezione delle vie urinarie[*,b,d]	Infezione fungina[**]		Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier) [b,j]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (quando usato con sulfanilurea o insulina)[b]	Vitamina B_{12} diminuita/carenza di vitamina B_{12}[j,§]	Deplezione di volume[b,e] Sete[**]	Chetoacidosi diabetica[b,j,k]	Acidosi lattica
Patologie del sistema nervoso		Alterazione del gusto[§] Capogiri			
Patologie gastrointestinali	Sintomi gastrointestinali[h,§]		Stipsi[**] Bocca secca[**]		
Patologie epatobiliari					Disturbi della funzione epatica[§] Epatite[§]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea [l]			Orticaria[§] Eritema[§] Prurito[§]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mal di schiena[*]			
Patologie renali e urinarie		Disuria Poliuria[*,f]	Nicturia[**]		Nefrite tubulo-interstiziale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Prurito vulvovaginale[**] Prurito genitale[**]		
Esami diagnostici		Aumento dell'ematocrito [g] Riduzione	Aumento del livello ematico di creatinina		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
		della clearance renale dellacreatinina durante il trattamento iniziale[b] Dislipidemia[i]	durante il trattamento iniziale[**,b] Aumento del livello ematico di urea[**] Riduzione del peso corporeo[**]		

[a]Nella tabella sono riportate le reazioni avverse identificate in base ai dati raccolti fino alla settimana 24 (a breve termine), a prescindere dalla terapia glicemica di salvataggio, ad eccezione di quelle contrassegnate con § (vedi sotto).
[b]Per maggiori informazioni vedere la sottosezione corrispondente riportata di seguito.
[c]Vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate includono ad es. i termini preferiti predefiniti: infezione micotica vulvovaginale, infezione vaginale, balanite, infezione genitale fungina, candidosi vulvovaginale, vulvovaginite, balanite da candida, candidosi genitale, infezione genitale, infezione genitale maschile, infezione del pene, vulvite, vaginite batterica, ascesso vulvare.
[d]Infezione del tratto urinario include i seguenti termini preferiti elencati secondo la frequenza riportata: infezioni del tratto urinario, cistite, infezioni del tratto urinario da *Escherichia*, infezioni del tratto genitourinario, pielonefrite,trigonite, uretrite, infezioni renali e prostatite.
[e]La deplezione di volume include ad es. i termini preferiti predefiniti: disidratazione, ipovolemia, ipotensione.
[f]Poliuria include i termini preferiti: pollachiuria, poliuria, aumento dell'escrezione urinaria.
[g]Le variazioni medie dal basale dell'ematocrito sono state 2,30% per dapagliflozin 10 mg *vs* -0,33% per il placebo. Valori dell'ematocrito > 55% sono stati riportati nel 1,3% dei soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg *vs* 0,4% dei soggetti trattati con placebo.
[h]I sintomi gastrointestinali (fra cui nausea, vomito, diarrea, dolori addominali e perdita dell'appetito) compaiono il più delle volte durante l'inizio della terapia e scompaiono spontaneamente nella maggior parte dei casi.
[i]La variazione percentuale media dal basale per dapagliflozin 10 mg *vs* placebo, è stata rispettivamente: colesterolo totale 2,5% *vs* 0,0%; colesterolo HDL 6,0% *vs* 2,7%; colesterolo LDL 2,9% *vs* -1,0%, trigliceridi -2,7% *vs* -0,7%.
[j]Vedere paragrafo 4.4.
[k]Segnalata nello studio degli esiti cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo 2 (DECLARE). La frequenza è basata su tasso annuale.
[l]La reazione avversa è stata identificata tramite la sorveglianza post-marketing. L'eruzione cutanea include i seguenti termini preferiti, elencati in ordine di frequenza negli studi clinici: eruzione cutanea, eruzione cutanea generalizzata, esantema pruriginoso, esantema maculare, esantema maculo-papulare, esantema pustoloso, esantema vescicolare ed esantema eritematoso. Negli studi clinici controllati con controllo attivo e con placebo (dapagliflozin, N=5936, qualsiasi controllo, N=3403), la frequenza di eruzione cutanea è risultata simile, rispettivamente, per dapagliflozin (1,4%) e qualsiasi controllo (1,4%).
[*]Segnalata in ≥ 2% dei soggetti e ≥ 1% e più e in almeno 3 e più soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg rispetto al placebo.
[**]Segnalata dallo sperimentatore come possibilmente correlata, probabilmente correlata o correlata al trattamento in studio e riportata in ≥ 0,2% dei soggetti e in ≥ 0,1% e più ed in almeno 3 e più soggetti trattati con 10 mg di dapagliflozin rispetto al placebo.
[§]Le categorie di reazioni avverse e frequenza per metformina si basano sulle informazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della metformina disponibile nell'Unione Europea.

Descrizione di reazioni avverse selezionate
Dapagliflozin + metformina
Ipoglicemia

In studi sull'impiego di dapagliflozin come associazione aggiuntiva a metformina, sono stati segnalati episodi minori di ipoglicemia con frequenze simili nel gruppo trattato con 10 mg di dapagliflozin + metformina (6,9%) e nel gruppo trattato con placebo + metformina (5,5%). Non sono stati segnalati eventi maggiori di ipoglicemia. Sono state fatte osservazioni simili per l'associazione di dapagliflozin a metformina in pazienti naïve alla terapia.

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

Dapagliflozin
Vulvovaginite, balanite ed infezioni genitali correlate
Nel pool dei 13 studi di sicurezza aggregati , vulvovaginiti, balaniti ed infezioni genitali correlate sono state riportate nel 5,5% e nello 0,6% dei soggetti che hanno ricevuto dapagliflozin 10 mg e placebo, rispettivamente. La maggior parte delle infezioni sono state da lievi a moderate, e i soggetti hanno risposto ad un iniziale ciclo di trattamento e raramente si sono risolte con l'interruzione dal trattamento di dapagliflozin. Queste infezioni sono state più frequenti nelle donne (8,4% e 1,2% per dapagliflozin e placebo, rispettivamente), e i soggetti con una storia pregressa avevano più probabilità di avere un'infezione ricorrente.

Nello studio DECLARE, il numero di pazienti con eventi avversi seri di infezioni genitali sono stati pochi e bilanciati: 2 pazienti in ciascun gruppo di dapagliflozin e placebo.

Con dapagliflozin sono stati segnalati casi di fimosi/fimosi acquisita concomitanti con infezioni genitali e, in alcuni casi, è stata necessaria la circoncisione.

Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)
Successivamente all'immissione in commercio, sono stati segnalati casi di gangrena di Fournier in pazienti trattati con inibitori del SGLT2, incluso dapagliflozin (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio DECLARE con 17 160 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e un tempo di esposizione mediano di 48 mesi, sono stati riportati un totale di 6 casi di gangrena di Fournier, uno nel gruppo trattato con dapagliflozin e 5 nel gruppo con placebo.

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

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

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

Nello studio DECLARE, non è stato osservato alcun aumento del rischio di ipoglicemia severa con terapia di dapagliflozin in confronto al placebo. Eventi di ipoglicemia severa sono stati riportati in 58 (0,7%) pazienti trattati con dapagliflozin e 83 (1,0%) pazienti trattati con placebo.

Deplezione di volume
Nel pool di 13 studi di sicurezza aggregati, sono state segnalate reazioni indicative di deplezione di volume (inclusi casi di disidratazione, ipovolemia o ipotensione) nell'1,1% e nello 0,7% dei soggetti trattati rispettivamente con dapagliflozin 10 mg e placebo. Si sono verificate reazioni gravi nel < 0,2% dei soggetti bilanciate tra dapagliflozin 10 mg e placebo (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio DECLARE, il numero di pazienti con eventi indicativi di deplezione di volume sono stati bilanciati tra i gruppi di trattamento: 213 (2,5%) e 207 (2,4%) nei gruppi di dapagliflozin e placebo, rispettivamente. Sono stati riportati 81 (0,9%) e 70 (0,8%) eventi avversi seri nel gruppo di dapagliflozin e placebo, rispettivamente. Gli eventi sono stati generalmente bilanciati tra i gruppi di trattamento nei diversi sottogruppi di età, uso di diuretici, pressione sanguigna e uso di ACE-I/ARB. Nei pazienti con eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2 al basale, ci sono stati 19 eventi avversi seri indicativi di deplezione di volume nel gruppo con dapagliflozin e 13 nel gruppo con placebo.

Chetoacidosi diabetica
Nello studio DECLARE, con un tempo medio di esposizione di 48 mesi, sono stati riportati eventi di CAD in 27 pazienti nel gruppo con 10 mg di dapagliflozin e in 12 pazienti nel gruppo con placebo. Gli eventi si sono verificati uniformemente durante il periodo dello studio. Dei 27 pazienti con eventi di CAD, 22 ricevevano un concomitante trattamento di insulina al momento dell'evento. I fattori precipitanti per la CAD sono stati come previsto in una popolazione di diabete mellito di tipo 2 (vedi sezione 4.4).

Infezioni delle vie urinarie
Nel pool di 13 studi di sicurezza aggregati, sono state segnalate più frequentemente infezioni delle vie urinarie per dapagliflozin in confronto al placebo (4,7% *vs* 3,5%, rispettivamente; vedere paragrafo 4.4). La maggior parte delle infezioni sono state da lievi a moderate ed i soggetti hanno risposto ad un ciclo iniziale di trattamento standard, e raramente hanno comportato l'interruzione del trattamento con dapagliflozin. Tali infezioni sono state segnalate più frequentemente nelle donne, e i soggetti con una storia pregressa avevano più probabilità di avere un'infezione ricorrente.

Nello studio DECLARE, sono stati riportati eventi avversi seri di infezioni del tratto urinario meno frequentemente con dapagliflozin 10 mg in confronto al placebo, 79 (0,9%) eventi *versus* 109 (1,3%) eventi, rispettivamente.

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

Un'ulteriore valutazione dei pazienti che avevano avuto reazioni avverse correlate ai reni ha mostrato che la maggior parte ha avuto cambiamenti nei livelli di creatinina nel siero di ≤ 44 micromoli/L (≤ 0,5 mg/dL) dal basale. Gli aumenti nei livelli di creatinina sono stati generalmente transitori durante il trattamento continuo o reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

Nello studio DECLARE, includendo pazienti più anziani e pazienti con compromissione renale (eGFR meno di 60 mL/min/1,73 m^2), l'eGFR è diminuito nel tempo in entrambi i gruppi di trattamento. Ad 1 anno, la media di eGFR era leggermente inferiore, e a 4 anni, la media di eGFR era leggermente superiore nel gruppo di dapagliflozin in confronto con il gruppo placebo.

Segnalazione di sospette reazioni avverse
La segnalazione di sospette reazioni avverse, che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

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

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Dapagliflozin
Dapagliflozin è un inibitore molto potente (K_i: 0,55 nM), selettivo e reversibile dell'SGLT2.

L'inibizione dell'SGLT2 da parte di dapagliflozin riduce il riassorbimento del glucosio dal filtrato glomerulare nel tubulo renale prossimale con una concomitante riduzione del riassorbimento del sodio che porta all'escrezione urinaria di glucosio e alla diuresi osmotica. Dapagliflozin quindi aumenta la somministrazione di sodio al tubulo distale, aumentando il feedback tubuloglomerulare e riducendo la pressione intraglomerulare. Questo combinato con la diuresi osmotica porta a una riduzione del sovraccarico di volume, una riduzione della pressione sanguigna e un precarico e postcarico inferiori, che possono avere effetti benefici sul rimodellamento cardiaco e sulla funzione diastolica, e preservare la funzione renale. I benefici cardiaci e renali di dapagliflozin non dipendono esclusivamente dall'effetto ipoglicemizzante. Altri effetti includono un aumento dell'ematocrito e una riduzione del peso corporeo.

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

L'SGLT2 è espresso selettivamente nel rene. Dapagliflozin non inibisce altri trasportatori del glucosio importanti per il trasporto del glucosio nei tessuti periferici ed è > 1 400 volte più selettivo per SGLT2 rispetto a SGLT1, il principale trasportatore nell'intestino, responsabile dell'assorbimento di glucosio.

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

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

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

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

Questa escrezione urinaria di glucosio, indotta da dapagliflozin, determina anche una diuresi osmotica e incrementi del volume urinario in soggetti con diabete mellito di tipo 2. Gli aumenti del volume urinario in soggetti con diabete mellito di tipo 2 trattati con 10 mg di dapagliflozin sono perdurati fino a

12 settimane e corrispondevano approssimativamente a 375 mL/giorno. L'incremento del volume urinario è stato correlato ad un aumento esiguo e transitorio dell'escrezione urinaria di sodio, che non è stato associato ad alterazioni delle concentrazioni sieriche di sodio.

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

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

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

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

Efficacia e sicurezza clinica
Sia il miglioramento del controllo glicemico che la riduzione di comorbidità e mortalità cardiovascolari sono parte integrante del trattamento del diabete di tipo 2.

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

Nello studio DECLARE dapagliflozin è stato aggiunto come terapia standard di riferimento per ridurre eventi cardiovascolari e renali in pazienti con diabete di tipo 2.

Controllo glicemico
Terapia di associazione aggiuntiva (add-on)
In uno studio di non inferiorità con controllo attivo, della durata di 52 settimane (con periodi di estensione di 52 e 104 settimane), dapagliflozin 10 mg è stato valutato come terapia aggiuntiva a metformina, in confronto ad una sulfanilurea (glipizide) come terapia aggiuntiva a metformina, in soggetti con un controllo glicemico non adeguato (HbA1c > 6,5% e ≤ 10%). I risultati hanno mostrato una riduzione media simile dei livelli di HbA1c dal basale alla settimana 52, rispetto a glipizide, dimostrando così la non inferiorità del trattamento (Tabella 3). Alla settimana 104, la variazione rispetto al basale della media di

HbA1c, era -0,32% per dapagliflozin e a -0,14% per glipizide, rispettivamente. Alla settimana 208, la variazione rispetto al basale della media di HbA1c era –0,10% per dapagliflozin e 0,20% per glipizide, rispettivamente. Alle settimane 52, 104 e 208, una percentuale significativamente più bassa di soggetti nel gruppo trattato con dapagliflozin (3,5%, 4,3% e 5,0%, rispettivamente) ha manifestato almeno un evento ipoglicemico, in confronto al gruppo trattato con glipizide (40,8%, 47% e 50,0%, rispettivamente). La percentuale dei soggetti rimanenti nello studio alla settimana 104 e alla settimana 208 era 56,2% e 39,7% per il gruppo trattato con dapagliflozin e al 50,0% e 34,6% per il gruppo trattato con glipizide.

Tabella 3. Risultati rilevati alla settimana 52 (LOCF[a]) in uno studio con controllo attivo che ha confrontato dapagliflozin rispetto glipizide come terapia aggiuntiva a metformina

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

[a]LOCF, *last observation carried forward*: ultima osservazione portata avanti.
[b]Soggetti randomizzati e trattati con una valutazione di efficacia al basale e almeno 1 successiva al basale.
[c]Metodo dei minimi quadrati aggiustato per i valori basali.
[d]Non inferiore a glipizide + metformina.
[*]Valore di $p < 0,0001$.

Dapagliflozin in aggiunta a metformina in monoterapia, metformina in associazione con sitagliptin , sulfanilurea o insulina (con o senza aggiunta di ipoglicemizzanti orali, inclusa metformina), ha prodotto riduzioni medie statisticamente significative di HbA1c alla settimana 24, rispetto a quanto osservato nei soggetti che hanno ricevuto il placebo ($p < 0,0001$; Tabelle 4, 5 e 6). Dapagliflozin 5 mg due volte al giorno ha prodotto riduzioni statisticamente significative di HbA1c alla settimana 16, rispetto a quanto osservato nei soggetti che hanno ricevuto il placebo ($p < 0,0001$; Tabella 4).

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

In un'analisi separata dei soggetti trattati con insulina + metformina, sono state osservate riduzioni di HbA1c nei soggetti trattati con dapagliflozin in associazione con insulina + metformina simili a quelle

riscontrate nella popolazione totale in studio. Alla settimana 24, la variazione di HbA1c rilevata dal basale nei soggetti trattati con dapagliflozin + insulina in associazione con metformina era pari a -0,93%.

Tabella 4. Risultati (LOCF[a]) di studi clinici controllati con placebo fino alla settimana 24 di dapagliflozin in terapia di associazione aggiuntiva con metformina o metformina + sitagliptin

	Terapia di associazione aggiuntiva					
	Metformina[1]		**Metformina**[1, b]		**Metformina**[1] **+ sitagliptin**[2]	
	Dapagliflozin 10 mg QD	**Placebo QD**	**Dapagliflozin 5 mg BID**	**Placebo BID**	**Dapagliflozin 10 mg QD**	**Placebo QD**
N[c]	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Basale (media)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Variazione rispetto al basale[d]	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Differenza rispetto al placebo[d] (IC 95%)	-0,54[*] (-0,74; -0,34)		-0,35[*] (-0,52; -0,18)		-0,40[*] (-0,58; -0,23)	
Soggetti (%) che hanno ottenuto: HbA1c < 7%						
Aggiustato per i valori basali	40,6[**]	25,9	38,2[**] (N=90)	21,4 (N=87)		
Peso corporeo (kg)						
Basale (medio)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Variazione rispetto al basale[d]	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Differenza rispetto al placebo[d] (IC 95%)	-1,97[*] (-2,63; -1,31)		-1,88[***] (-2,52; -1.24)		-1,87[*] (-2,61; -1,13)	

Abbreviazioni: QD: una volta al giorno; BID: due volte al giorno.
[1]Metformina ≥ 1 500 mg/die;
[2]Sitagliptin 100 mg/die.
[a]LOCF, *last observation carried forward*: ultima osservazione portata avanti (prima della terapia di salvataggio per i pazienti sottoposti a tale trattamento).
[b]Studio della durata di 16 settimane, controllato con placebo.
[c]Tutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco, durante il periodo a breve termine.
[d]Metodo dei minimi quadrati aggiustato per i valori basali.
[*]Valore di $p < 0,0001$ *vs* placebo + medicinale ipoglicemizzante orale.
[**]Valore di $p < 0,05$ *vs* placebo + medicinale ipoglicemizzante orale.
[***]La variazione del peso corporeo, espressa in percentuale, è stata analizzata come endpoint secondario principale ($p < 0,0001$); la variazione assoluta del peso corporeo (in kg) è stata analizzata con un valore p nominale ($p < 0,0001$).

Tabella 5. Risultati rilevati alla settimana 24 in uno studio clinico controllato con placebo riguardante l'impiego di dapagliflozin in associazione con metformina e una sulfanilurea

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

[1]Metformina (formulazioni a rilascio immediato o prolungato) ≥1 500 mg/die più massima dose tollerata di sulfanilurea, che deve essere almeno la metà della dose massima, per almeno 8 settimane prima dell'arruolamento.

[a]Soggetti randomizzati e trattati con una valutazione di efficacia al basale e almeno 1 successiva al basale.

[b]HbA1c analizzato usando LRM, *longitudinal repeated measures* (analisi longitudinali di misure ripetute).

[c]Metodo dei minimi quadrati aggiustato per i valori basali.

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

Tabella 6. Risultati rilevati alla settimana 24 (LOCF[a]) in uno studio clinico controllato con placebo riguardante l'impiego di dapagliflozin in associazione con insulina (in monoterapia o con farmaci ipoglicemizzanti orali, inclusa metformina)

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

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

[a]LOCF, *last observation carried forward*: ultima osservazione portata avanti (prima o alla data del primo incremento della dose di insulina mediante titolazione, se necessario).
[b]Tutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco, durante il periodo a breve termine in doppio cieco.
[c]Media dei minimi quadrati aggiustata per i valori basali e la presenza di un medicinale ipoglicemizzante orale.
[*]Valore di $p < 0,0001$ *vs* placebo + insulina ± medicinale ipoglicemizzante orale.
[**]Valore di $p < 0,05$ *vs* placebo + insulina ± medicinale ipoglicemizzante orale.
[1]L'aumento dei regimi di dosaggio mediante titolazione dell'insulina (fra cui insulina a breve durata d'azione, intermedia e basale) era consentito soltanto se i soggetti erano conformi ai criteri predefiniti per la glicemia a digiuno (FPG).
[2]Il 50% dei soggetti era sottoposto alla monoterapia con insulina alla visita basale; il 50% assumeva 1 o 2 farmaci ipoglicemizzanti orali in aggiunta all'insulina: di quest'ultimo gruppo, l'80% dei soggetti era in terapia con metformina in monoterapia, il 12% era in terapia con l'associazione metformina + sulfanilurea e la percentuale restante dei soggetti assumeva altri farmaci ipoglicemizzanti orali.

In associazione con metformina in pazienti naïve alla terapia
Un totale di 1 236 pazienti naïve al medicinale con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato (HbA1c ≥ 7,5% e ≤ 12%) hanno partecipato a due studi controllati in attivo della durata di 24 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di dapagliflozin (5 mg o 10 mg) in associazione a metformina in pazienti naïve alla terapia *versus* la terapia con i monocomponenti.

Il trattamento con dapagliflozin 10 mg in associazione a metformina (fino a 2 000 mg al giorno) ha fornito miglioramenti significativi in HbA1c rispetto ai singoli componenti (Tabella 7) e ha portato a una maggiore riduzione della glicemia a digiuno (FPG) (rispetto ai singoli componenti) e del peso corporeo (rispetto a metformina).

Tabella 7. Risultati rilevati alla settimana 24 (LOCF[a]) in uno studio clinico controllato con attivo riguardante la terapia di combinazione di dapagliflozin e metformina in pazienti naïve alla terapia

Parametro	Dapagliflozin 10 mg + metformina	Dapagliflozin 10 mg	Metformina
N[b]	211[b]	219[b]	208[b]
HbA1c (%)			
Basale (media)	9,10	9,03	9,03
Variazione rispetto al basale[c]	−1,98	−1,45	−1,44
Differenza rispetto a dapagliflozin[c]	−0,53[*]		
(IC 95%)	(−0,74; −0,32)	−0,01	
Differenza rispetto a metformina[c]	−0,54[*]	(−0,22; 0,20)	
(IC 95%)	(−0,75; −0,33)		

[a]LOCF, *last observation carried forward*: ultima osservazione portata avanti (prima della terapia di salvataggio per i pazienti sottoposti a tale trattamento).
[b]Tutti i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del medicinale in studio in doppio cieco durante il periodo a breve termine in doppio cieco.
[c]Metodo dei minimi quadrati aggiustato per i valori basali.
[*]Valore di $p < 0,0001$.

Terapia di combinazione con exenatide a rilascio prolungato
In uno studio controllato, a 28 settimane, in doppio cieco, con farmaco di confronto, la combinazione di dapagliflozin ed exenatide a rilascio prolungato (un agonista del recettore GLP-1) è stata confrontata con dapagliflozin da sola e con exenatide a rilascio prolungato da sola nei pazienti con un inadeguato controllo glicemico con metformina da sola (HbA1c ≥ 8% e ≤ 12%). Tutti i gruppi di trattamento hanno mostrato una riduzione dell' HbA1c rispetto al basale. Il trattamento in combinazione con dapagliflozin 10 mg ed exenatide a rilascio prolungato ha mostrato una riduzione superiore dell' HbA1c dal basale rispetto a dapagliflozin da sola e a exenatide a rilascio prolungato da sola (Tabella 8).

Tabella 8. Risultati di uno studio a 28 settimane di dapagliflozin ed exenatide a rilascio prolungato *versus* dapagliflozin da sola ed exenatide a rilascio prolungato da sola, in combinazione con metformina (pazienti "intent to treat")

Parametro	Dapagliflozin 10 mg QD + exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW	Dapagliflozin 10 mg QD + placebo QW	Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW + placebo QD
N	**228**	**230**	**227**
HbA1c (%)			
Basale (medio)	9,29	9,25	9,26
Variazione rispetto al basale[a]	-1,98	-1,39	-1,60
Differenza media della variazione dal basale tra combinazione e singola sostanza attiva (IC 95%)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Peso corporeo (kg)			
Basale (medio)	92,13	90,87	89,12
Variazione dal basale[a]	-3,55	-2,22	-1,56
Differenza media della variazione dal basale tra combinazione e singola sostanza attiva (IC 95%)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD=*quaque die (once daily)*=una volta al giorno, QW=(*quaque) once weekly*=una volta alla settimana, N=numero di pazienti, IC=intervallo di confidenza.

[a]Metodo dei minimi quadrati aggiustato (Metodo LS) e differenza(e) tra i gruppi di trattamento nella variazione per i valori basali alla settimana 28 sono stati messi in un modello usando un modello misto con misurazioni ripetute (MMRM) che ha incluso trattamento, area geografica, HbA1c basale per stratum (< 9,0% or ≥ 9,0%), settimana, e interazione trattamento per settimana come fattori fissi e valore basale come covariata.

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

I valori della p sono tutti valori di p aggiustati per molteplicità.

Le analisi escludono misurazioni effettuate dopo terapia di salvataggio e dopo sospensione prematura del medicinale in uso.

Glicemia a digiuno

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

La terapia di combinazione di dapagliflozin 10 mg ed exenatide a rilascio prolungato ha determinato riduzioni significativamente più grandi di glicemia a digiuno alla settimana 28: -3,66 mmol/L (-65,8 mg/dL), rispetto a -2,73 mmol/L (-49,2 mg/dL) per dapagliflozin da sola (p < 0,001) e -2,54 mmol/L (-45,8 mg/dL) per exanatide da sola (p < 0,001).

In uno studio dedicato, in pazienti diabetici con una eGFR da ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m^2, il trattamento con dapagliflozin ha dimostrato una riduzione della FPG alla settimana 24: -1,19 mmol/L (-21,46 mg/dL) rispetto a -0,27 mmol/L (-4,87 mg/dL) per il placebo (p=0,001).

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

La terapia di combinazione di dapagliflozin 10 mg ed exenatide a rilascio prolungato ha determinato riduzioni significativamente più grandi della glicemia postprandiale a 2 ore dal pasto alla settimana 28 rispetto ad un altro farmaco da solo.

Peso corporeo
Dapagliflozin come terapia di associazione aggiuntiva a metformina in monoterapia o metformina + sitagliptin, sulfanilurea o insulina (con o senza l'aggiunta di farmaci ipoglicemizzanti orali, inclusa metformina), ha prodotto una diminuzione statisticamente significativa del peso corporeo alla settimana 24 ($p < 0,0001$; Tabelle 4, 5 e 6). Questi effetti sono persistiti negli studi clinici a lungo termine. A 48 settimane la differenza per dapagliflozin in associazione a metformina + sitagliptin rispetto al placebo era -2,07 kg. A 102 settimane la differenza per dapagliflozin in associazione a metformina rispetto al placebo o in associazione a insulina rispetto al placebo era rispettivamente di -2,14 e -2,88 kg.

Come terapia aggiuntiva a metformina in uno studio di non inferiorità con controllo attivo, dapagliflozin ha prodotto una variazione statisticamente significativa del peso corporeo rispetto a glipizide di -4,65 kg a 52 settimane ($p < 0,0001$; Tabella 3) che persisteva alle settimane 104 e 208 (-5,06 kg e -4,38 kg rispettivamente).

La combinazione di dapagliflozin 10 mg ed exenatide a rilascio prolungato ha mostrato riduzioni di peso corporeo significativamente più grandi rispetto ad un altro farmaco da solo (Tabella 8).

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

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

La terapia di combinazione di dapagliflozin 10 mg ed exenatide a rilascio prolungato ha determinato una riduzione nella pressione sanguigna sistolica alla settimana 28 significativamente più grande (-4,3 mmHg) rispetto a dapagliflozin da sola (-1,8 mmHg; $p < 0,05$) e exenatide a rilascio prolungato da sola (-1,2 mmHg; $p < 0,01$).

In due studi di 12 settimane controllati *versus* placebo, un totale di 1 062 pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato e ipertensione (nonostante il preesistente trattamento stabile con ACE-I o ARB in uno studio e ACE-I o ARB più un altro trattamento antipertensivo nell'altro studio) sono stati trattati con dapagliflozin 10 mg o placebo. Alla settimana 12 in entrambi gli studi, dapagliflozin 10 mg più un trattamento antidiabetico usuale ha prodotto un miglioramento di HbA1c e ha ridotto la pressione sanguigna sistolica corretta per il placebo in media di 3,1 e 4,3 mmHg, rispettivamente.

In uno studio dedicato, in pazienti diabetici con una eGFR da ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m^2, il trattamento con dapagliflozin ha dimostrato una riduzione della pressione arteriosa sistolica alla settimana 24: -4,8 mmHg rispetto a -1,7 mmHg per il placebo (p < 0,05).

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

Controllo glicemico in pazienti con compromissione renale moderata CKD 3A (eGFR da ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m^2)

L'efficacia di dapagliflozin è stata valutata in uno studio dedicato con pazienti diabetici con eGFR da ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m^2 che hanno un controllo inadeguato della glicemia con un trattamento abituale. Il trattamento con dapaglifozin ha portato a una diminuzione dell'HbA1c e del peso corporeo rispetto al placebo (Tabella 9).

Tabella 9. Risultati alla settimana 24 di uno studio con dapaglifozin controllato *versus* placebo in pazienti diabetici con una eGFR da ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m^2

	Dapagliflozin[a] 10 mg	**Placebo[a]**
N[b]	**159**	**161**
HbA1c (%)		
Valore basale (medio)	8,35	8,03
Variazione dal basale[b]	-0,37	-0,03
Differenza rispetto al placebo[b] (IC 95%)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Peso corporeo (kg)		
Valore basale (medio)	92,51	88,30
Percentuale di variazione rispetto al basale[c]	-3,42	-2,02
Differenza in percentuale rispetto al placebo[c] (IC 95%)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

[a] Metformina o metformina cloridrato fanno parte del trattamento abituale nel 69,4% e 64,0% dei pazienti per i gruppi trattati con dapagliflozin e placebo, rispettivamente.
[b] Media dei minimi quadrati aggiustata per valore basale.
[c] Derivati dalla media dei minimi quadrati aggiustata per valore basale.
* p<0,001.

Risultati cardiovascolari e renali
Effetti di dapagliflozin sugli eventi cardiovascolari (DECLARE) è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo condotto per determinare l'effetto di dapagliflozin rispetto al placebo sugli esiti cardiovascolari quando aggiunto alla terapia in atto. Tutti i pazienti avevano diabete mellito di tipo 2 ed almeno altri due fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi

(età ≥ di 55 anni negli uomini o ≥ di 60 anni nelle donne e uno o più di dislipidemia, ipertensione o consumo di tabacco) o patologia cardiovascolare accertata.

Dei 17 160 pazienti randomizzati, 6 974 (40,6%) avevano una patologia cardiovascolare accertata e 10 186 (59,4%) non avevano patologia cardiovascolare nota. 8 582 pazienti sono stati randomizzati a dapagliflozin 10 mg e 8 578 a placebo, e sono stati seguiti per una media di 4,2 anni.

L'età media della popolazione dello studio era di 63,9 anni, il 37,4% erano donne. In totale, 22,4% avevano ricevuto diagnosi di diabete da ≤ 5 anni, la durata media del diabete era di 11,9 anni. La media di HbA1c era di 8,3% e la media di IMC era di 32,1 kg/m^2.

Al basale, il 10,0% dei pazienti aveva una storia di insufficienza cardiaca. La media di eGFR era di 85,2 mL/min/1,73 m^2, il 7,4% dei pazienti aveva un eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2, e il 30,3% dei pazienti aveva micro- o macroalbuminuria (rapporto albumina/creatinina nelle urine [ACR] ≥ 30 a ≤ 300 mg/g o > 300 mg/g, rispettivamente).

Molti dei pazienti (98%) utilizzavano uno o più medicinali per il diabete al basale, inclusa metformina (82%), insulina (41%) e sulfonilurea (43%).

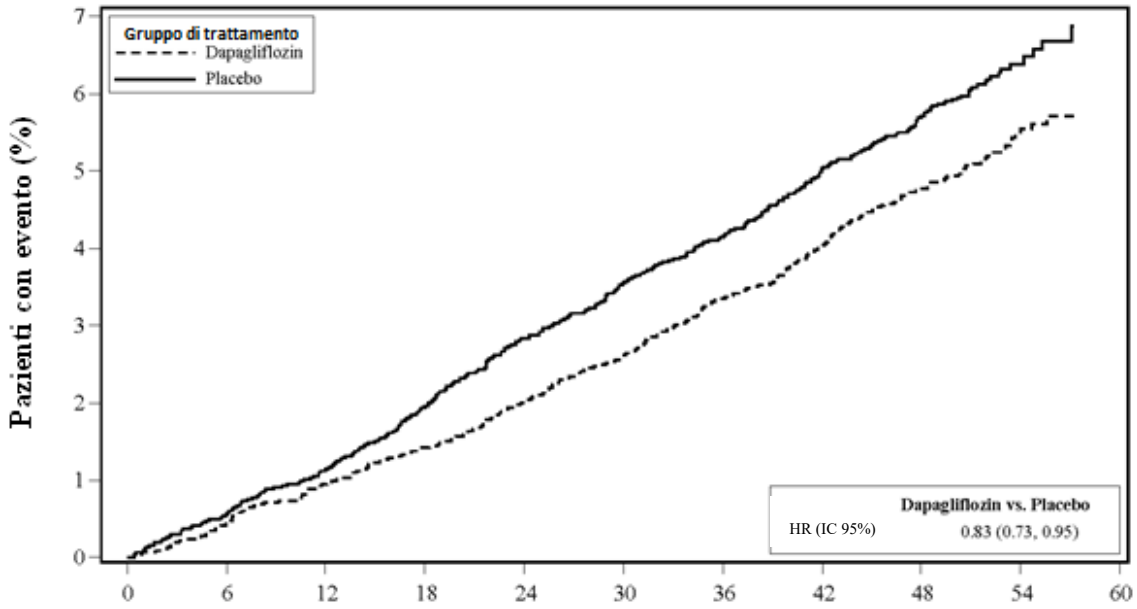
Gli endpoints primari sono stati il tempo del primo evento del composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus ischemico (MACE) e del tempo del primo evento del composito di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare. Gli endpoints secondari sono stati un endpoint renale composito e mortalità per tutte le cause.

Eventi avversi cardiovascolari maggiori
Dapagliflozin 10 mg ha dimostrato la non inferiorità *versus* il placebo per il composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio e ictus ischemico (p ad una coda < 0,001).

Insufficienza cardiaca e morte cardiovascolare
Dapagliflozin 10 mg ha dimostrato superiorità *versus* il placebo nella prevenzione del composito di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare (Figura 1). La differenza nell'effetto terapeutico è stata guidata dall'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, senza nessuna differenza nella morte cardiovascolare (Figura 2).

Il beneficio del trattamento di dapagliflozin rispetto al placebo è stato osservato per i pazienti con o senza una patologia cardiovascolare accertata e con o senza insufficienza cardiaca al basale, ed è stata consistente attraverso i principali sottogruppi inclusi età, genere, funzionalità renale (eGFR) e regione.

Figura 1: Tempo del primo evento di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o per morte cardiovascolare.



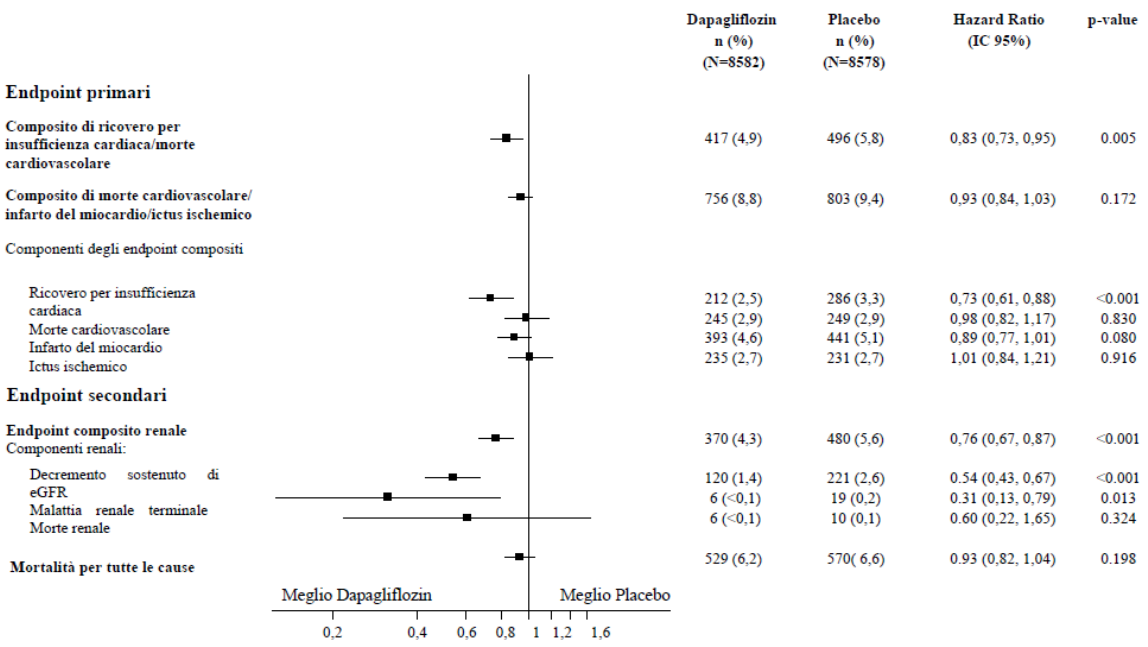
Pazienti a rischio

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

Pazienti a rischio è il numero di pazienti a rischio all'inizio del periodo.
HR=Hazard ratio IC= intervallo di confidenza.

I risultati degli endpoints primario e secondario sono illustrati nella Figura 2. La superiorità di dapagliflozin rispetto al placebo non è stata dimostrata per MACE (p=0.172). L'endpoint composito renale e mortalità per tutte le cause non sono stati, pertanto, testati nell'ambito della procedura di test di conferma.

Figura 2: Effetti del trattamento per gli endpoints compositi primari e dei loro componenti, e endpoints secondari e componenti.



L'endpoint composito renale è stato definito come: decremento sostenuto e confermato ≥ 40% dell'eGFR a eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2 e/o stadio finale malattia renale (dialisi ≥ 90 giorni o trapianto di rene, eGFR sostenuto e confermato < 15 mL/min/1,73 m^2) e/o morte renale o cardiovascolare.
I valori di p erano a due code. I valori di p degli endpoints secondari e per i singoli componenti sono nominali. Il tempo del primo evento è stato analizzato nel modello dei rischi proporzionali di Cox. Il numero dei primi eventi avversi per i singoli componenti è il numero attuale dei primi eventi per ciascun componente e non si somma al numero di eventi nell'endpoint composito.
CI= intervallo di confidenza.

Nefropatia
Dapagliflozin ha ridotto l'incidenza degli eventi del composito di decremento dell'eGFR sostenuto e confermato, dello stadio finale della malattia renale, della morte renale o cardiovascolare. La differenza tra i gruppi è stata guidata dalle riduzioni degli eventi dei componenti renali; dal decremento sostenuto di eGFR, stadio finale della malattia renale e morte renale (Figura 2).

L'hazard ratio per il tempo di nefropatia (decremento sostenuto di eGFR, stadio finale della malattia renale e morte renale) è stato di 0,53 (IC 95% 0,43; 0,66) per dapagliflozin *versus* il placebo.

In aggiunta, dapaglifozin ha ridotto la nuova insorgenza dell'albuminuria sostenuta (hazard ratio 0,79 [IC 95% 0,72; 0,87]) e ha portato ad una maggiore regressione di macroalbuminuria (hazard ratio 1,82 [IC 95% 1,51; 2,20]) confrontato con placebo.

Metformina
Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha dimostrato il beneficio a lungo termine di un controllo intensivo della glicemia nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati effettuata in pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo il fallimento della dieta da sola ha mostrato:
- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicanza correlata con il diabete nel gruppo di trattamento con metformina (29,8 eventi/1 000 pazienti-anno), *versus* la dieta da sola (43,3 eventi/1 000 pazienti-anno), p=0,0023, e *versus* i gruppi combinati sulfanilurea e insulina in monoterapia (40,1 eventi/1 000 pazienti-anno), p=0,0034;

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi tipo di morte correlata con il diabete: metformina 7,5 eventi/1 000 pazienti-anno, dieta da sola 12,7 eventi/1 000 pazienti-anno, p=0,017;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità totale: metformina 13,5 eventi/1 000 pazienti-anno, *versus* la dieta da sola 20,6 eventi/1 000 pazienti-anno (p=0,011), e *versus* i gruppi combinati sulfanilurea e insulina in monoterapia 18,9 eventi/1 000 pazienti-anno (p=0,021);
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto del miocardio: metformina 11 eventi/1 000 pazienti-anno, dieta da sola 18 eventi/1 000 pazienti-anno, (p=0,01).

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

Popolazione pediatrica
Il profilo farmacocinetico non è stato studiato nei pazienti pediatrici.

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

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

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

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

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

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

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

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

Anziani (≥ 65 anni)
Non è stato osservato alcun incremento clinicamente rilevante nell'esposizione in base unicamente all'età nei soggetti fino a 70 anni. Tuttavia, si può prevedere un aumento dell'esposizione dovuto a una diminuzione della funzione renale correlata all'età. Non sono disponibili dati sufficienti per poter trarre conclusioni in merito all'esposizione nei pazienti di età > 70 anni.

Sesso
L'AUC_{ss} media di dapagliflozin nelle donne è stata stimata superiore del 22% circa rispetto a quella rilevata negli uomini.

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

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

Popolazione pediatrica
La farmacocinetica e la farmacodinamica (glicosuria) nei bambini con diabete mellito di tipo 2 di età compresa tra i 10-17 anni erano simili a quelle osservate negli adulti con diabete mellito di tipo 2.

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

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

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

In uno studio isolato sullo sviluppo prenatale e postnatale, alcune madri di ratti sono state trattate a partire dal 6° giorno di gestazione fino al 21° giorno dopo la nascita, mentre la progenie è stata esposta indirettamente *in utero* e durante l'intero periodo di allattamento (è stato condotto uno studio satellite per valutare le esposizioni a dapagliflozin nel latte e nella progenie). È stato osservato un aumento dell'incidenza o della gravità della dilatazione della pelvi renale nella progenie adulta delle madri trattate, benché soltanto alla dose massima testata (le esposizioni di dapaglifozin associate a madri e progenie erano rispettivamente 1 415 volte e 137 volte i valori osservati nell'uomo alla dose massima raccomandata). L'ulteriore tossicità inerente allo sviluppo era limitata alle riduzioni dose-correlate del peso corporeo della progenie ed è stata osservata soltanto a dosaggi ≥ 15 mg/kg/*die* (associati ad esposizioni della progenie che sono ≥ 29 volte i valori osservati nell'uomo alla dose massima raccomandata). La tossicità nelle madri è risultata evidente soltanto alla dose massima testata, ed era limitata a riduzioni transitorie del peso corporeo e del consumo di cibo alla somministrazione della dose. Il livello senza effetti avversi osservabili (NOAEL) per la tossicità sullo sviluppo, alla dose minima testata, è associato a un'esposizione sistemica materna multipla che è circa 19 volte il valore umano alla dose massima raccomandata nell'uomo.

In ulteriori studi sullo sviluppo embrio-fetale condotti su ratti e conigli, dapagliflozin è stato somministrato ad intervalli coincidenti con le fasi più importanti dell'organogenesi in ogni specie. Non è stata osservata nei conigli alcuna forma di tossicità nelle madri o nello sviluppo a qualsiasi dose testata; il dosaggio massimo testato è associato ad un'esposizione sistemica multipla di circa 1 191 volte la dose massima raccomandata nell'uomo. Nei ratti, dapagliflozin non è risultato embrioletale né teratogeno ad esposizioni fino a 1 441 volte la dose massima raccomandata nell'uomo.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

Rivestimento della compressa:
Xigduo 5 mg/850 mg compresse rivestite con film
Polivinil alcol (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

Xigduo 5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film
Polivinil alcol (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PCTFE/Alu.

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

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

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

Xigduo 5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film
EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1000 mg 14 compresse
EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1000 mg 28 compresse
EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 compresse
EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 compresse
EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 compressa (monodose)
EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) compresse (confezione multipla)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 Gennaio 2014
Data del rinnovo più recente: 28 Settembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12 marzo 2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: https://www.ema.europa.eu