

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xigduo 5 mg/850 mg potahované tablety
Xigduo 5 mg/1 000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Xigduo 5 mg/850 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje dapagliflozinum propandiolum monohydricum ekvivalentní dapagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 850 mg.

Xigduo 5 mg/1 000 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje dapagliflozinum propandiolum monohydricum ekvivalentní dapagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 1 000 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Xigduo 5 mg/850 mg potahované tablety

Hnědé bikonvexní oválné potahované tablety o rozměrech 9,5 x 20 mm s vyraženým „5/850“ na jedné straně a „1067“ na straně druhé.

Xigduo 5 mg/1 000 mg potahované tablety

Žluté bikonvexní oválné potahované tablety o rozměrech 10,5 x 21,5 mm s vyraženým „5/1 000“ na jedné straně a „1069“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xigduo je indikován k léčbě diabetu 2. typu jako doplněk k dietním a režimovým opatřením:

- u pacientů, u kterých není glykemie dostatečně upravena maximální tolerovanou dávkou samotného metforminu
- v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě diabetu u pacientů, u kterých není glykemie dostatečně upravena metforminem a těmito léčivými přípravky
- u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací dapagliflozin a metformin v jednotlivých tabletách.

Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykemie a kardiovaskulární příhody a studované populace, viz body 4.4, 4.5 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí s normální funkcí ledvin (glomerulární filtrační rychlost [GFR] ≥ 90 ml/min)

Doporučená dávka je jedna tableta dvakrát denně. Jedna tableta obsahuje fixní kombinaci dapagliflozinu a metforminu (viz bod 2).

Pro pacienty, u kterých není glykemie dostatečně upravena metforminem v monoterapii nebo metforminem v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě diabetu

Pacientům, u kterých není glykemie dostatečně upravena samotným metforminem nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu se má podat celková denní dávka přípravku Xigduo ekvivalentní 10 mg dapagliflozinu plus celková denní dávka metforminu nebo nejbližší terapeuticky vhodná dávka, kterou již užívá. Pokud je přípravek Xigduo podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovým sekretagogem jako jsou např. deriváty sulfonylmočoviny, lze podat nižší dávku inzulínu nebo derivátu sulfonylmočoviny, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz body 4.5 a 4.8).

U pacientů převedených ze samostatných tablet s dapagliflozinem a metforminem

U pacientů převedených ze samostatných tablet s dapagliflozinem (celková denní dávka 10 mg) a metforminem na přípravek Xigduo se má podat stejná denní dávka dapagliflozinu a metforminu již podávaná nebo nejbližší terapeuticky vhodná dávka metforminu.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

GFR má být vyšetřena před zahájením léčby léčivými přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců.

Maximální denní dávka metforminu má být rozdělena nejlépe do 2-3 denních dávek. Před zahájením léčby metforminem u pacientů s GFR < 60 ml/min je třeba posoudit faktory, které mohou zvýšit riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).

Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku Xigduo, je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávek.

Tabulka 1. Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

GFR ml/min	Metformin	Dapagliflozin
60-89	Maximální denní dávka je 3000 mg. Je třeba zvážit snížení dávky v souvislosti s poklesem funkce ledvin.	Maximální denní dávka je 10 mg.
45-59	Maximální denní dávka je 2000 mg. Zahajovací dávka je nejvýše polovina maximální dávky.	Maximální denní dávka je 10 mg.
30-44	Maximální denní dávka je 1000 mg. Zahajovací dávka je nejvýše polovina maximální dávky.	Maximální denní dávka je 10 mg. Účinnost dapagliflozinu na snižování glukosy je snížena..
< 30	Metformin je kontraindikován.	Maximální denní dávka je 10 mg. Vzhledem k omezeným zkušenostem se nedoporučuje zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s GFR < 25 ml/min. Účinek dapagliflozinu na snižování glukózy pravděpodobně neexistuje.

Porucha funkce jater

Tento léčivý přípravek se nesmí podávat pacientům s poruchou funkce jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (> 65 let)

Vzhledem k tomu, že se metformin eliminuje částečně ledvinami a že starší pacienti mají vyšší pravděpodobnost snížené funkce ledvin, má být tento léčivý přípravek používán opatrně u pacientů s přibývajícím věkem. Zvláště u starších pacientů (viz body 4.3 a 4.4) je nezbytné monitorovat funkci ledvin jako preventivní opatření metforminem navozené laktátové acidózy.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Xigduo u dětí a dospívajících ve věku 0 až < 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Xigduo se podává dvakrát denně v průběhu jídla, aby se snížily gastrointestinální nežádoucí účinky závislé na metforminu.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Xigduo je kontraindikován u pacientů s:

- hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- jakýmkoli typem akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza);
- diabetickým předkomatózním stavem;
- závažným renálním selháním (GFR < 30 ml/min) (viz body 4.2, 4.4 a 5.2);
- akutními stavy, které potenciálně predisponují k alteraci funkce ledvin jako je např.:
 - dehydratace,
 - závažná infekce,
 - šok,
- akutním nebo chronickým onemocněním, které může vést ke tkáňové hypoxii, jako je např.:
 - srdeční nebo respirační selhání,
 - nedávný infarkt myokardu,
 - šok;
- poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.4 a 5.2);
- akutní intoxikací alkoholem, alkoholismem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiorepiračním onemocnění či sepsi. Ke kumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen a doporučuje se kontakt se zdravotnickým odborníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky [NSAID]), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómatem. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve (< 7,35), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu nad 5 mmol/l a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

Funkce ledvin

Účinnost snižování glukosy dapagliflozinu je závislá na funkci ledvin a je snížena u pacientů s GFR < 45 ml/min a pravděpodobně neúčinkuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2, 5.1 a 5.2).

Metformin je vylučován ledvinami a středně těžká až těžká porucha funkce ledvin zvyšuje riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).

Funkce ledvin má být monitorována

- Před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech (viz bod 4.2).
- Metformin je kontraindikován u pacientů s GFR < 30 ml/min a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci (viz bod 4.3).

Snížená funkce ledvin je u starších pacientů častá a asymptomatická. Zvláštní opatrnosti je třeba v situacích, kdy se může funkce ledvin snížit, například při zahajování léčby antihypertenzivy nebo diuretiky nebo zahajování léčby NSAID.

Použití u pacientů s rizikem objemové deplece a/nebo hypotenzi

Dapagliflozin zvyšuje, v důsledku svého mechanismu účinku diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku, což bylo pozorováno v klinických studiích (viz bod 5.1). Toto snížení může být více vyjádřeno u pacientů s vysokou hladinou glukosy v krvi.

Opatrnosti je třeba u pacientů, u kterých pokles krevního tlaku může být rizikový, například u pacientů na antihypertenzní léčbě s anamnézou hypotenze nebo u starších pacientů.

V přítomnosti přidružených podmínek pro rozvoj objemové deplece (např. gastrointestinální onemocnění) se doporučuje provádět pečlivé sledování objemového statusu (např. fyzikálním vyšetřením, měřením krevního tlaku, laboratorními testy včetně hematokritu) a elektrolytů. U pacientů, u kterých je zjištěna objemová deplece, se doporučuje dočasné přerušení léčby tímto přípravkem až do doby, než dojde ke korekci objemové deplece (viz bod 4.8).

Diabetická ketoacidóza

U pacientů léčených inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2), včetně dapagliflozinu, byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), včetně život ohrožujících a fatálních případů. V řadě případů byly klinické projevy atypické a doprovázené pouze mírně zvýšenými hodnotami glukózy v krvi nižšími než 14 mmol/l (250 mg/100 ml). Není známo, zda je výskyt DKA pravděpodobnější u vyšších dávek dapagliflozinu.

Riziko diabetické ketoacidózy je třeba zvážit v případě nespecifických symptomů jako jsou nauzea, zvracení, anorexie, bolesti břicha, nadměrná žízeň, dýchací obtíže, zmatenost, neobvyklá únava nebo nespavost. Pokud se tyto symptomy objeví, pacienti mají být bez ohledu na hladinu glukózy v krvi okamžitě vyšetřeni na přítomnost diabetické ketoacidózy.

U pacientů s podezřením na DKA nebo s diagnostikovanou DKA má být léčba dapagliflozinem okamžitě ukončena.

Léčba má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo vážného akutního onemocnění. U těchto pacientů je doporučeno monitorovat ketony. Upřednostňuje se zjištění hodnot ketonů v krvi před zjištěním jejich hodnot v moči. Léčbu dapagliflozinem lze opět zahájit, když se hodnoty ketonů normalizují a stav pacienta je stabilizovaný.

Před zahájením léčby dapagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory, které představují predispozici ke ketoacidóze.

Mezi pacienty s vyšším rizikem DKA patří pacienti s nízkou funkční rezervou beta-buněk (např. pacienti s diabetem 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu, latentním autoimunním diabetem dospělých (LADA) nebo pacienti s anamnézou pankreatitidy), pacienti se zdravotními stavy, které vedou k omezení příjmu potravy nebo vážné dehydrataci, pacienti, kterým byla snížena dávka inzulínu a pacienti se zvýšenou potřebou inzulínu v důsledku akutního onemocnění, chirurgického výkonu nebo nadměrné konzumace alkoholu. U těchto pacientů se mají inhibitory SGLT2 používat s opatrností.

Opětovné nasazení inhibitorů SGLT2 u pacientů s anamnézou DKA při předchozí léčbě inhibitory SGLT2 se nedoporučuje, pokud nebyly zjištěny a odstraněny jiné vyvolávající příčiny.

Bezpečnost a účinnost přípravku Xigduo u pacientů s diabetem 1. typu nebyly stanoveny a přípravek Xigduo se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. Ve studiích s diabetem 1. typu byla DKA hlášena často.

Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)

U pacientů ženského i mužského pohlaví užívajících inhibitory SGLT2 byly po uvedení přípravků na trh hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (zvané též Fournierova gangréna) (viz bod 4.8). Jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladný chirurgický zákrok a antibiotickou léčbu.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví kombinace příznaků zahrnujících bolest, citlivost, erytém nebo otok v oblasti genitálií nebo perinea provázených horečkou nebo malátností. Je třeba vědět, že nekrotizující fasciitidě může předcházet urogenitální infekce nebo perineální absces. V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Xigduo vysadit a rychle zahájit léčbu (zahrnující antibiotika a chirurgický débridement).

Infekce močových cest

Vylučování glukosy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest, a proto lze uvažovat o dočasném přerušení léčby po dobu léčby pyelonefritidy nebo urosepse.

Starší pacienti (≥ 65 let)

Starší pacienti mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece a současně je pravděpodobnější, že jsou léčeni diuretiky.

U starších pacientů je vyšší pravděpodobnost poruchy funkce ledvin, a/nebo podávání antihypertenzních léčivých přípravků, které mohou vyvolat změny funkce ledvin, např. inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I) a blokátory receptorů pro angiotensin II typ 1 (ARB). Pokud jde o funkci ledvin, platí pro starší pacienty stejná doporučení jako pro ostatní pacienty (viz body 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

Srdeční selhání

Zkušenosti s dapagliflozinem ve třídě IV podle New York Heart Association (NYHA) jsou omezené.

Zvýšený hematokrit

Při léčbě dapagliflozinem byl pozorován zvýšený hematokrit (viz bod 4.8). Pacienti s výrazným zvýšením hematokritu mají být sledováni a vyšetřeni pro vyloučení případného základního hematologického onemocnění.

Amputace dolní končetiny

V probíhajících dlouhodobých klinických studiích s jiným inhibitorem SGLT2 byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách (především prstů na noze). Není známo, zda tato pozorování představují skupinový účinek. Podobně jako u všech pacientů s diabetem je důležité poučit pacienty o důležitosti pravidelné preventivní péče o nohy.

Laboratorní vyšetření moči

Pacienti léčení tímto léčivým přípravkem budou mít pozitivní výsledek testu na glukosu v moči, což je důsledkem mechanismu účinku přípravku.

Podávání jódových kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou kumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Metformin má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5.

Operace

Podávání metforminu musí být ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

Změna klinického statusu pacientů s dříve upraveným diabetem 2. typu

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek obsahuje metformin, je třeba v případech, kdy byla u pacientů s diabetem 2. typu glykemie tímto přípravkem dříve dobře upravena a u kterých se objeví laboratorní odchylky nebo se rozvine klinická nemoc (zvláště neurčitá či špatně definovaná nemoc), rychle provést vyšetření k průkazu ketoacidózy nebo laktátové acidózy. Vyšetření má zahrnovat sérové elektrolyty a ketony, glukosu v krvi a, pokud je indikováno, též pH krve, hladiny laktátu, pyruvátu a metforminu. Pokud se potvrdí kterákoli z obou forem acidózy, léčba se musí ihned ukončit a zahájit další potřebná korektivní opatření.

Pokles/nedostatek vitamínu B12

Metformin může snižovat hladinu vitamínu B12 v séru. Riziko nízkých hladin vitamínu B12 se zvyšuje se zvyšující se dávkou metforminu, délkou léčby a/nebo u pacientů s rizikovými faktory, o nichž je známo, že způsobují nedostatek vitamínu B12. V případě podezření na deficit vitamínu B12 (jako je anémie nebo neuropatie) by měly být monitorovány sérové hladiny vitamínu B12. U pacientů s rizikovými faktory pro deficit vitamínu B12 může být nezbytné pravidelné sledování vitamínu B12. Léčba metforminem by měla pokračovat tak dlouho, dokud je tolerována a není kontraindikována a měla by být zajištěna vhodná korektivní léčba deficitu vitamínu B12 v souladu se současnými klinickými doporučeními.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné opakované podávání dávek dapagliflozinu a metforminu zdravým dobrovolníkům nemění zásadně farmakokinetiku dapagliflozinu nebo metforminu.

S přípravkem Xigduo nebyly provedeny žádné interakční studie. Následující stanoviska vyjadřují informace získané s jednotlivými léčivými látkami.

Dapagliflozin

Farmakodynamické interakce

Diuretika

Tento léčivý přípravek může zvýšit diuretický účinek thiazidových a kličkových diuretik a může zvýšit riziko dehydratace a hypotenze (viz bod 4.4).

Inzulin a inzulinová sekretagoga

Inzulin a inzulinová sekretagoga, např. deriváty sulfonylmočoviny, způsobují hypoglykémii. Ke snížení rizika hypoglykémie v kombinaci s dapagliflozinem může být vhodná nižší dávka inzulinu nebo inzulinového sekretagoga (viz body 4.2 a 4.8).

Farmakokinetické interakce

Metabolismus dapagliflozinu probíhá především konjugací s glukuronidem zprostředkovanou UDP-glukuronosyltransferázou 1A9 (UGT1A9).

Ve studiích *in vitro* dapagliflozin neinhiboval cytochrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4, ani neindukoval CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4. Z tohoto důvodu se nepředpokládá, že tento léčivý přípravek ovlivňuje metabolickou clearance jiných souběžně podávaných léčivých přípravků metabolizovaných těmito enzymy.

Vliv jiných léčivých přípravků na dapagliflozin

Interakční studie, které byly provedeny u zdravých subjektů především za použití studií s jednorázovým podáním, předpokládají, že farmakokinetika dapagliflozinu není ovlivněna pioglitazonem, sitagliptinem, glimepiridem, voglibosou, hydrochlorothiazidem, bumetanidem, valsartanem nebo simvastatinem.

Při souběžném podávání dapagliflozinu a rifampicinu (induktor různých aktivních transportérů a enzymů metabolizujících léčiva) byla pozorována o 22 % nižší systémová expozice (AUC) dapagliflozinu bez klinicky významného vlivu na 24hodinovou exkreci glukosy. Nedoporučuje se upravovat dávkování. Neočekává se klinicky relevantní vliv v kombinaci s jinými induktory (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital).

Při souběžném podávání dapagliflozinu a kyseliny mefenamové (inhibitor UGT1A9) byla pozorována o 55 % vyšší systémová expozice dapagliflozinu bez klinicky významného vlivu na 24hodinovou exkreci glukosy močí. Nedoporučuje se upravovat dávkování.

Vliv dapagliflozinu na jiné léčivé přípravky

Dapagliflozim může zvyšovat renální exkreci lithia a hladiny lithia v krvi mohou poklesnout. Po zahájení léčby dapagliflozinem mají být častěji monitorovány koncentrace lithia v séru. Pro monitorování sérových koncentrací lithia odešlete pacienty k lékařům, kteří léčivé přípravky s obsahem lithia předepsali.

V interakčních studiích provedených u zdravých subjektů především za použití studií s jednorázovým podáním neovlivňoval dapagliflozin farmakokinetiku pioglitazonu, sitagliptinu, glimepiridu, hydrochlorothiazidu, bumetanidu, valsartanu, digoxinu (substrát pro P-gp) nebo warfarinu (S-warfarin, substrát pro CYP2C9) nebo antikoagulační účinek warfarinu měřený pomocí INR. Kombinace jednorázové dávky dapagliflozinu 20 mg a simvastatinu (substrát pro CYP3A4) vedla k 19% zvýšení AUC pro simvastatin a 31% zvýšení AUC pro kyselinu simvastatinu. Zvýšení expozice simvastatinu a kyselině simvastatinu není považováno za klinicky relevantní.

Interference se stanovením 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Nedoporučuje se monitorovat glykemii za použití metody stanovení 1,5-AG, neboť měření 1,5-AG k ověření kontroly glykemie není u pacientů, kteří užívají inhibitory SGLT2, spolehlivé. Doporučuje se používání alternativních metod ke sledování kontroly glykemie.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Metformin

Souběžné použití se nedoporučuje

Kationtové látky, které jsou eliminovány renální tubulární sekrecí (např. cimetidin), mohou interagovat s metforminem kompeticí o obecné renální tubulární transportní systémy. Studie provedená u sedmi zdravých dobrovolníků s cimetidinem, 400 mg dvakrát denně, vedla ke zvýšení systémové expozice metforminu (AUC) o 50 % a C_{max} o 81 %. Z tohoto důvodu se doporučuje pečlivé monitorování glykemické kontroly, úprava dávky v rámci doporučeného dávkování a změna léčby diabetu, pokud se souběžně podávají kationtové léčivé přípravky, které se eliminují renální tubulární sekrecí.

Alkohol

Intoxikace alkoholem je spojená se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případech hladovění nebo při malnutrici nebo poruše funkce jater v důsledku přítomnosti metforminu, léčivé látky tohoto léčivého přípravku (viz bod 4.4). Konzumace alkoholu a užívání léčivých přípravků s alkoholem se má vyloučit.

Jódové kontrastní látky

Intravaskulární podání kontrastních látek s obsahem jodu může vést ke kontrastem indukované nefropatii, která vede ke kumulaci metforminu a ke zvýšenému riziku laktátové acidózy. Přípravek Xigduo musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.4.

Kombinace, které vyžadují opatrnost při použití

Glukokortikoidy (podávané systémově i lokálně), beta-2 agonisté a diuretika mají vnitřní hyperglykemizující aktivitu. Pacienta je třeba informovat a je třeba provádět častější kontroly krevní glukosy, zvláště na počátku léčby těmito léčivými látkami. Pokud je to nezbytné, je třeba dávku antidiabetika upravit v průběhu souběžné léčby a při přerušení léčby.

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitorů, antagonistů receptoru pro angiotenzin II a diuretik, zvláště kličkových. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

Inzulin a inzulínová sekretagoga

Inzulin a inzulínová sekretagoga, např. deriváty sulfonylmočoviny, způsobují hypoglykémii. Pokud jsou podávány v kombinaci s metforminem (viz body 4.2 a 4.8), mohou být potřebné nižší dávky inzulínu nebo inzulínových sekretagog, aby se snížilo riziko hypoglykémie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou dostupné údaje o použití přípravku Xigduo u těhotných žen. Studie u laboratorních potkanů, kterým byl podáván dapagliflozin, prokázaly toxicitu na vyvíjející se ledviny v období, které odpovídá druhému a třetímu trimestru těhotenství u lidí (viz bod 5.3). Z tohoto důvodu se nedoporučuje podávat tento léčivý přípravek v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství. Omezené údaje předpokládají, že podávání metforminu těhotným ženám není spojeno s vyšším rizikem vrozených vad. Studie s metforminem na zvířatech neukazují na škodlivé vlivy s ohledem na březost, embryonální nebo fetální vývoj, průběh porodu nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Pokud pacientka plánuje otěhotnět a v průběhu těhotenství se nedoporučuje léčit diabetes tímto léčivým přípravkem, ale k udržování hladiny glukosy v krvi co nejbližší normálním hladinám podávat inzulín, aby se snížilo riziko malformací plodu spojených s abnormálními hladinami glukosy v krvi.

Kojení

Není známo, zda se tento léčivý přípravek nebo dapagliflozin (a/nebo jeho metabolity) vylučují do mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly, že se dapagliflozin/metabolity vylučují do mateřského mléka, stejně tak byly prokázány i farmakologicky podmíněné účinky u kojených mláďat (viz bod 5.3). Metformin se v malém množství vylučuje do mateřského mléka u lidí. Riziko pro novorozence/kojenice nelze vyloučit.

Tento léčivý přípravek se nemá podávat v průběhu kojení.

Fertilita

Vliv tohoto léčivého přípravku nebo dapagliflozinu na fertilitu u lidí nebyl studován. U samců a samic laboratorních potkanů se neprokázal vliv dapagliflozinu na fertilitu v žádné studované dávce. Studie reprodukční toxicity s metforminem neprokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Xigduo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je tento léčivý přípravek podáván souběžně s jinými léčivými přípravky, které snižují hladinu glukosy a známými, že způsobují hypoglykémii.

4.8 Nežádoucí účinky

Bylo prokázáno, že přípravek Xigduo je bioekvivalentní k souběžnému podávání dapagliflozinu a metforminu (viz bod 5.2). Nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie s tabletami Xigduo.

Dapagliflozin plus metformin

Souhrn bezpečnostního profilu

V analýze 5 placebem kontrolovaných studií s dapagliflozinem přidaným k metforminu byly výsledky bezpečnosti podobné jako v předem specifikované souhrnné analýze 13 placebem kontrolovaných klinických studií s dapagliflozinem (viz Dapagliflozin, *Souhrn bezpečnostního profilu* níže). Ve skupině dapagliflozin plus metformin nebyly zjištěny žádné další nežádoucí účinky ve srovnání s nežádoucími účinky hlášenými pro jednotlivé složky. V oddělené souhrnné analýze dapagliflozinu přidaného k metforminu bylo 623 subjektů léčeno dapagliflozinem 10 mg přidaného k metforminu a 523 subjektů bylo léčeno placebem plus metformin.

Dapagliflozin

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích u diabetu 2. typu bylo léčeno dapagliflozinem více než 15 000 pacientů.

Primární hodnocení bezpečnosti a snášenlivosti bylo provedeno v předem specifikované souhrnné analýze 13 placebem kontrolovaných krátkodobých (až 24 týdnů) klinických studií u 2360 subjektů léčených dapagliflozinem 10 mg a 2295 subjektů, kterým bylo podáváno placebo.

Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ s dapagliflozinem (studie DECLARE, viz bod 5.1), dostalo 8574 pacientů dapagliflozin 10 mg a 8569 pacientů dostávalo placebo po střední dobu expozice 48 měsíců. Celkem expozice dapagliflozinu dosáhla 30 623 pacientoroků.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V placebem kontrolovaných klinických studiích s dapagliflozinem plus metformin, klinických studiích s dapagliflozinem, klinických studiích s metforminem a v poregistračním sledování byly identifikovány následující nežádoucí účinky. Žádný z nich nebyl závislý na podávané dávce. Nežádoucí účinky uvedené níže jsou seřazeny podle frekvence a tříd orgánových systémů. Kategorie frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2. Nežádoucí účinky dapagliflozinu a metforminu s okamžitým uvolňováním v klinickém hodnocení a poregistračním sledování^a

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Infekce a infestace		Vulvovaginitida, balanitida a příbuzné infekce pohlavních orgánů ^{*,b,c} Infekce močových cest ^{*,b,d}	Plísňové infekce ^{**}		Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna), ^{b,j}
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie (v kombinaci se SU nebo inzulinem) ^b	Pokles/nedostatek vitamínu B12 ^{j,§}	Objemová deplece ^{b,e} Žízeň ^{**}	Diabetická ketoacidóza ^{b,j,k}	Laktátová acidóza
Poruchy nervového systému		Poruchy chuti [§] Závrať			
Gastrointestinální poruchy	Gastrointestinální symptomy ^{h,§}		Zácpa ^{**} Sucho v ústech ^{**}		
Poruchy jater a žlučových cest					Poruchy funkce jater [§] Hepatitida [§]
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka ^l			Kopřivka [§] Erytém [§] Svědění [§]
Poruchy svalové a kosterní		Bolest zad [*]			

soustavy a pojivové tkáně					
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie Polyurie ^{*,f}	Nykturie ^{**}		Tubulointersticiální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Vulvovaginální pruritus ^{**} Pruritus genitálu ^{**}		
Vyšetření		Zvýšený hematokrit ^g Snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby ^b Dyslipidémie ⁱ	Zvýšený kreatinin v krvi během zahájení léčby ^{**,b} Zvýšená močovina v krvi ^{**} Snížená tělesná hmotnost ^{**}		

^a Tabulka ukazuje nežádoucí účinky identifikované v až 24týdenních (krátkodobých) údajích bez ohledu na kompenzaci glykemie, kromě těch, které jsou označeny § (viz níže).

^b Viz odpovídající podbod níže s dalšími informacemi.

^c Vulvovaginitida, balanitida a příbuzné infekce pohlavních orgánů zahrnují např. tyto předem definované preferenční termíny: vulvovaginální mykotické infekce, vaginální infekce, balanitida, plísňové infekce pohlavních orgánů, vulvovaginální kandidóza, vulvovaginitida, kandidová balanitida, genitální kandidóza, genitální infekce, infekce mužských pohlavních orgánů, infekce penisu, vulvitida, vaginální bakteriální infekce, absces vulvy.

^d Infekce močových cest zahrnují následující preferenční termíny seřazené podle frekvence hlášení: infekce močových cest, cystitida, infekce močových cest vyvolané bakterií *Escherichia*, infekce močopohlavních cest, pyelonefritida, trigonitida, uretritida, infekce ledvin a prostatitida.

^e Objemová deplece zahrnuje např. následující předem definované preferenční termíny: dehydratace, hypovolémie, hypotenze.

^f Polyurie zahrnuje preferenční termíny: polakisurie, polyurie, zvýšená tvorba moče.

^g Průměrná procentuální změna proti výchozí hodnotě pro dapagliflozin 10 mg, resp. placebo byla: celkový cholesterol 2,30 % vs -0,33 %. Hodnoty hematokritu > 55 % byly hlášeny u 1,3 % subjektů léčených dapagliflozinem 10 mg vs 0,4 % u subjektů, kterým bylo podáváno placebo.

^h Gastrointestinální příznaky jako je nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu se objevují nejčastěji při zahajování léčby a ve většině případů se spontánně upravují.

ⁱ Průměrná procentuální změna proti výchozí hodnotě pro dapagliflozin 10 mg, resp. placebo byla: celkový cholesterol 2,5 % vs 0,0 %; HDL cholesterol 6,0 % vs 2,7 %; LDL cholesterol 2,9 % vs -1,0 %; triacylglyceroly -2,7 % vs -0,7 %.

^j Viz bod 4.4.

^k Hlášeno ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ u pacientů s diabetem 2. typu (studie DECLARE). Frekvence je uvedena na základě ročního výskytu.

^l Nežádoucí účinek byl zjištěn na základě poregistračního sledování. Vyrážka zahrnuje následující preferenční termíny, které jsou uvedeny v pořadí podle frekvence výskytu v klinických studiích: vyrážka, generalizovaná vyrážka, svědivá vyrážka, makulární vyrážka, makulo-papulární vyrážka, pustulózní vyrážka, vezikulární vyrážka a erytematózní vyrážka. V klinických studiích kontrolovaných placebem a s aktivní kontrolou (dapagliflozin, N = 5936, všechny kontroly, N = 3403) byla frekvence výskytu vyrážky podobná u dapagliflozinu (1,4 %), resp. u všech kontrol (1,4 %).

* Hlášené u ≥ 2 % subjektů a o ≥ 1 % častěji a alespoň u 3 subjektů navíc léčených dapagliflozinem 10 mg ve srovnání s placebem.

** Hlášené řešitelem jako možná související, pravděpodobně související nebo související se studijní léčbou a hlášené u ≥ 0,2 % subjektů a o ≥ 0,1 % častěji a alespoň u 3 subjektů navíc léčených dapagliflozinem 10 mg ve srovnání s placebem.

§ Nežádoucí účinky a frekvence dávkování metforminu jsou založeny na informacích ze souhrnu údajů o přípravku pro metformin, který je k dispozici v Evropské unii.

Popis vybraných nežádoucích účinků Dapagliflozin plus metformin

Hypoglykemie

Ve studiích s dapagliflozinem přidaným k metforminu byla frekvence menších hypoglykemických epizod v léčebných skupinách podobná ve skupině léčené dapagliflozinem 10 mg plus metformin (6,9 %) a ve skupině placebo plus metformin (5,5 %). Nebyla hlášena žádná větší příhoda hypoglykemie. Podobná pozorování byla provedena pro kombinaci dapagliflozinu s metforminem u dříve neléčených pacientů.

Ve studii přidání k metforminu a sulfonfylmočoviny trvající po dobu 24 týdnů byly hlášeny menší epizody hypoglykemie u 12,8 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg plus metformin a sulfonfylmočovina a u 3,7 % subjektů, kterým bylo podáváno placebo plus metformin a sulfonfylmočovina. Nebyly hlášeny žádné větší příhody hypoglykemie.

Dapagliflozin

Vulvovaginitida, balanitida a příbuzná infekční onemocnění pohlavních orgánů

V souhrnné analýze 13 bezpečnostních studií byly hlášeny vulvovaginitida, balanitida a příbuzná infekční onemocnění pohlavních orgánů byly hlášeny u 5,5 %, resp. 0,6 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Většina infekcí byla mírných až středně závažných a odpovídala na úvodní standardní léčebné opatření a vzácně došlo k přerušení léčby dapagliflozinem. Infekce byly častěji hlášeny u žen (8,4 % pro dapagliflozin, 1,2 % pro placebo) a u subjektů s předchozí anamnézou byla vyšší pravděpodobnost rekurence infekce.

Ve studii DECLARE byl počet pacientů se závažnými nežádoucími příhodami genitálních infekcí malý a vyvážený: 2 pacienti v každé skupině s dapagliflozinem a placebem.

Souběžně s infekčními onemocněními pohlavních orgánů byly hlášeny případy fimózy/získané fimózy a v některých případech byla nutná obřízka.

Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)

U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly hlášeny případy Fournierovy gangrény (viz bod 4.4).

Ve studii DECLARE bylo u 17160 pacientů s diabetem 2. typu a střední dobou expozice 48 měsíců hlášeno celkem 6 případů Fournierovy gangrény, jeden ve skupině léčené dapagliflozinem a 5 ve skupině s placebem.

Hypoglykemie

Frekvence hypoglykemie závisí na typu základní léčby používané v konkrétní studii.

Ve studiích s dapagliflozinem přidaným k metforminu nebo sitagliptinu (s metforminem nebo bez metforminu) byla frekvence menších hypoglykemických epizod v léčebných skupinách podobná (< 5 %), včetně placeba až do 102 týdnů léčby. Větší hypoglykemické příhody byly v rámci všech studií méně časté a srovnatelné ve skupinách léčených dapagliflozinem nebo placebem. Ve studii s přidaným inzulínem byla pozorována vyšší frekvence hypoglykemie (viz bod 4.5).

Ve studii, ve které byl dapagliflozin přidán k inzulínu, byly větší hypoglykemické epizody hlášeny u 0,5 %, resp. 1,0 % subjektů léčených dapagliflozinem 10 mg plus inzulín v týdnu 24, resp. týdnu 104 a u 0,5 % subjektů, kterým bylo podáváno placebo plus inzulín v týdnu 24, resp. 104. Menší hypoglykemické epizody v týdnu 24, resp. 104 byly hlášeny u 40,3 %, resp. 53,1 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg plus inzulín a u 34,0 %, resp. 41,6 % subjektů, kterým bylo podáváno placebo plus inzulín.

Ve studii DECLARE nebylo pozorováno zvýšené riziko závažné hypoglykemie při léčbě dapagliflozinem ve srovnání s placebem. Závažné příhody hypoglykemie byly hlášeny u 58 (0,7 %) pacientů léčených dapagliflozinem a u 83 (1,0 %) pacientů léčených placebem.

Objemová deplece

V souhrnné analýze 13 bezpečnostních studií byly nežádoucí účinky s podezřením na objemovou depleci (zahrnující hlášení dehydratace, hypovolémie nebo hypotenze) hlášeny u 1,1 %; resp. 0,7 % subjektů, kterým

byl podáván dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Závažné nežádoucí účinky se objevily u < 0,2 % subjektů a byly stejnoměrně rozdělené mezi dapagliflozin 10 mg a placebo (viz bod 4.4).

Ve studii DECLARE byl počet příhod s podezřením na objemovou depleci mezi léčebnými skupinami vyvážený: 213 (2,5 %), resp. 207 (2,4 %) ve skupinách s dapagliflozinem, resp. s placebem. Závažné nežádoucí příhody byly hlášeny u 81 pacientů (0,9 %), resp. u 70 pacientů (0,8 %) ve skupině s dapagliflozinem, resp. placebem. Příhody byly obecně vyvážené mezi léčebnými skupinami a v rámci podskupin věk, užívání diuretik, krevní tlak a užívání ACE-I/ARB. U pacientů s výchozí hodnotou eGFR < 60 ml/min/1,73 m² bylo 19 závažných příhod podezřelých z objemové deplece ve skupině s dapagliflozinem a 13 příhod ve skupině s placebem.

Diabetická ketoacidóza

Ve studii DECLARE se střední dobou expozice 48 měsíců, byly hlášeny příhody DKA u 27 pacientů ve skupině léčené dapagliflozinem 10 mg a u 12 pacientů ve skupině s placebem. Příhody se vyskytovaly rovnoměrně po celou dobu studie. Z 27 pacientů s příhodami DKA ve skupině s dapagliflozinem bylo v čase příhody 22 pacientů léčeno současně inzulinem. Spouštěcí faktory pro výskyt DKA byly očekávané pro populaci s diabetes mellitus 2. typu (viz bod 4.4).

Infekce močových cest

V souhrnné analýze 13 bezpečnostních studií byly infekce močových cest častěji hlášeny u dapagliflozinu 10 mg ve srovnání s placebem (4,7 %, resp. 3,5 %; viz bod 4.4). Většina infekcí byla mírná až středně závažná a subjekty hodnocení reagovaly na úvodní podávání standardní léčby a vzácně došlo k přerušení léčby dapagliflozinem. Tyto infekce byly častější u žen a u subjektů s předchozí anamnézou byla vyšší pravděpodobnost rekurence infekce.

Ve studii DECLARE byly hlášeny závažné příhody infekcí močových cest méně často u dapagliflozinu 10 mg ve srovnání s placebem, 79 (0,9 %) příhod resp. 109 (1,3 %) příhod.

Zvýšený kreatinin

Nežádoucí účinky související se zvýšeným kreatininem byly seskupeny (např. snížená renální clearance kreatininu, renální insuficience, zvýšený kreatinin v krvi a snížená glomerulární filtrační rychlost). Takto seskupené nežádoucí účinky byly hlášeny u 3,2 %, resp. 1,8 % pacientů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. U pacientů s normální funkcí ledvin nebo lehkou poruchou funkce ledvin (výchozí hodnota eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) bylo toto seskupení nežádoucích účinků hlášeno u 1,3 %, resp. 0,8 % pacientů, kteří užívali dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Tyto nežádoucí účinky byly častější u pacientů s výchozí hodnotou eGFR ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % dapagliflozin 10 mg vs 9,3 % placebo).

Další vyšetření pacientů, u kterých se projeví renální nežádoucí účinky, prokázalo, že u většiny z nich došlo ke změně sérového kreatininu ≤ 44 mikromolů/l (≤ 0,5 mg/100 ml) proti výchozí hodnotě. Tento vzestup kreatininu byl obvykle přechodný v průběhu probíhající léčby nebo reverzibilní po přerušení léčby.

Ve studii DECLARE, zahrnující starší pacienty a pacienty s poruchou funkce ledvin (eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m²), klesala hodnota eGFR v čase v obou léčebných skupinách. Po 1 roce byla průměrná hodnota eGFR mírně nižší a po 4 letech byla průměrná hodnota eGFR mírně vyšší ve skupině s dapagliflozinem ve srovnání se skupinou s placebem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Odstranění dapagliflozinu hemodialýzou nebylo studováno. Nejúčinnější metodou odstranění metforminu a laktátu je hemodialýza.

Dapagliflozin

Dapagliflozin nevykazuje žádnou toxicitu u zdravých subjektů po podání jednorázových perorálních dávek až 500 mg (50násobek maximální doporučené dávky pro člověka). Subjekty hodnocení měly detekovatelnou glukosu v moči po dobu závislou na podané dávce (alespoň 5 dnů po podání dávky 500 mg), nebyla hlášena dehydratace, hypotenze nebo elektrolytová nerovnováha ani žádný klinicky významný vliv na interval QTc. Výskyt hypoglykemie byl podobný jako u placeba. V klinických studiích u zdravých dobrovolníků a subjektů s diabetes mellitus 2. typu, kterým byly podávány dávky až 100 mg (10násobek doporučené denní dávky pro člověka) jednou denně po dobu 2 týdnů byl výskyt hypoglykemie mírně vyšší než u placeba, bez závislosti na podávané dávce. Frekvence nežádoucích příhod včetně dehydratace nebo hypotenze byla podobná jako u placeba a nebyly zjištěny žádné na dávce závislé klinicky významné změny laboratorních hodnot včetně sérových elektrolytů a biologických ukazatelů funkce ledvin.

V případě předávkování je třeba zahájit vhodnou podpůrnou léčbu podle klinického stavu pacienta.

Metformin

Vysoké předávkování nebo souběžná rizika metforminu mohou vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza je urgentní lékařskou záležitostí a musí být léčena v nemocnici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii diabetu, kombinace perorálních antidiabetik, ATC kód: A10BD15

Mechanismus účinku

Přípravek Xigduo kombinuje dva antihyperglykemické léčivé přípravky s různým a komplementárním mechanismem účinku ke zlepšení glykemické kontroly u pacientů s diabetem 2. typu: dapagliflozin, inhibitor SGLT2, a metformin hydrochlorid, zástupce ze skupiny biguanidů.

Dapagliflozin

Dapagliflozin je velmi účinný (K_i 0,55 nM) selektivní a reverzibilní inhibitor SGLT2.

Inhibice SGLT2 dapagliflozinem snižuje reabsorpci glukózy z glomerulárního filtrátu v proximálním renálním tubulu při souběžném snížení reabsorpce sodíku, což má za následek vylučování glukózy močí a osmotickou diurézu. Dapagliflozin proto zvyšuje přísun sodíku do distálního tubulu, který zvyšuje tubulo-glomerulární zpětnou vazbu a snižuje intraglomerulární tlak. To v kombinaci s osmotickou diurézou vede ke snížení objemového přetížení, snížení krevního tlaku a snížení předtížení (preload) i dotížení (afterload), což může mít příznivý vliv na remodelaci srdce, diastolickou funkci a zachování funkce ledvin.. Přínosy dapagliflozinu pro srdce a ledviny nezávisí pouze na účinku snižujícím hladinu glukosy v krvi. Mezi další účinky patří zvýšení hematokritu a snížení tělesné hmotnosti

Dapagliflozin zlepšuje plazmatické koncentrace glukosy jak na lačno, tak po jídle tím, že snižuje reabsorpci glukosy v ledvinách vedoucí k vylučování glukosy močí. Toto vylučování glukosy (glykosurický účinek) lze pozorovat po podání první dávky, přetrvává po celý 24hodinový dávkový interval a udržuje se po dobu trvání léčby. Množství glukosy odstraněné tímto mechanismem ledvinami závisí na koncentraci glukosy a GFR. U subjektů s normální glykemií má dapagliflozin nízkou tendenci vyvolávat hypoglykémii. Dapagliflozin nemá vliv na normální endogenní tvorbu glukosy jako reakci na hypoglykémii. Dapagliflozin účinkuje nezávisle na sekreci inzulínu a účinku inzulínu. V klinických studiích s dapagliflozinem bylo pozorováno zlepšení v modelu homeostázy hodnotícím funkci beta buněk (HOMA beta-cell).

SGLT2 jsou selektivně exprimovány v ledvinách. Dapagliflozin neinhibuje jiné transportéry pro glukosu důležité pro transport glukosy do periferních tkání a je > 1400krát selektivnější pro SGLT2 než pro SGLT1, hlavní transportér v zažívacím traktu zodpovědný za absorpci glukosy.

Metformin

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky, snižuje jak bazální, tak postprandiální plazmatickou hladinu glukosy. Metformin nestimuluje sekreci inzulínu, a tak nedochází k hypoglykemii.

Metformin může působit třemi mechanismy:

- snížením tvorby glukosy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy;
- mírným zvýšením citlivosti na inzulín, zlepšením periferního příjmu glukosy a utilizací glukosy ve svalech;
- zpožděním absorpce glukosy v tenkém střevě.

Metformin stimuluje intracelulární syntézu glykogenu aktivací glykogensyntetázy. Metformin zvyšuje transportní kapacitu specifických typů membránových transportérů pro glukosu (GLUT-1 a GLUT-4).

Farmakodynamické účinky

Dapagliflozin

U zdravých dobrovolníků a u pacientů s diabetem 2. typu bylo po podání dapagliflozinu pozorováno zvýšené množství vyloučené glukosy do moče. Po podání dapagliflozinu 10 mg denně po dobu 12 týdnů subjektům s diabetem 2. typu bylo pozorováno vylučování přibližně 70 g glukosy do moči za den (odpovídající 280 kcal/den). Průkaz dlouhodobé exkrece glukosy byl podán u subjektů s diabetem 2. typu, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg po dobu 2 let.

Tato exkrece glukosy do moči po podávání dapagliflozinu u subjektů s diabetem 2. typu má za následek též osmotickou diurézu a zvýšení objemu moči. Zvýšení objemu moči u subjektů s diabetem 2. typu léčených dapagliflozinem 10 mg bylo po 12 týdnech trvalé a dosahovalo přibližně 375 ml/den. Zvýšení objemu moči bylo doprovázeno malým a přechodným zvýšením vylučování sodíku do moči, které nemělo za následek změny sérových koncentrací sodíku.

Přechodně (po dobu 3-7 dnů) bylo zvýšeno též vylučování kyseliny močové do moči a bylo doprovázeno trvalým snížením sérové koncentrace kyseliny močové. Po 24 týdnech bylo snížení sérové koncentrace kyseliny močové v rozmezí -48,3 až -18,3 mikromolů/l (-0,87 až -0,33 mg/100 ml).

Farmakodynamika dapagliflozinu 5 mg dvakrát denně a dapagliflozinu 10 mg jednou denně byla srovnávána u zdravých dobrovolníků. Inhibice reabsorpce glukosy v ledvinách v ustáleném stavu a množství vyloučené glukosy za 24 hodin bylo v obou dávkovacích režimech stejné.

Metformin

Metformin má, bez ohledu na svůj vliv na glykemii, pozitivní vliv na metabolismus lipidů. To bylo prokázáno v terapeutických dávkách v kontrolovaných střednědobých nebo dlouhodobých klinických studiích: metformin snižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridů.

Použití metforminu v klinických studiích bylo doprovázeno buď stabilní tělesnou hmotností, nebo mírným úbytkem tělesné hmotnosti.

Klinická účinnost a bezpečnost

Nedílnou součástí léčby diabetu 2. typu je jak zlepšení glykemické kontroly, tak snížení kardiovaskulární morbidity a mortality.

Souběžné podávání dapagliflozinu a metforminu bylo studováno u subjektů s diabetem 2. typu neadekvátně kontrolovaných pouze dietou a cvičením a u subjektů, u kterých nebyla glykémie adekvátně upravena samotným metforminem nebo v kombinaci metforminu s DPP-4 inhibítorem (sitagliptin), sulfonylmočovinou nebo s inzulínem. Léčba dapagliflozinem plus metformin ve všech dávkách měla ve srovnání s kontrolou za následek klinicky relevantní a statisticky významné zlepšení HbA_{1c} a hladiny plazmatické glukosy na lačno (FPG). Klinicky relevantní účinky na glykemii byly trvalé v dlouhodobém sledování až 104 týdnů. Snížení HbA_{1c} bylo pozorováno v podskupinách zahrnujících pohlaví, věk, rasu, trvání nemoci a výchozí hodnotu indexu tělesné hmotnosti (BMI). U léčebného režimu dapagliflozin a metformin ve srovnání s kontrolou bylo navíc v týdnu 24 pozorováno klinicky relevantní a statisticky významné zlepšení průměrné změny tělesné hmotnosti ve srovnání s výchozí hodnotou. Snížení tělesné

hmotnosti bylo trvalé v dlouhodobém sledování až 208 týdnů. Podávání dapagliflozinu dvakrát denně přidaného k metforminu subjektům s diabetes mellitus 2. typu bylo účinné a bezpečné. Dále byly provedeny dvě 12týdenní, placebem kontrolované studie u pacientů s neadekvátně kontrolovaným diabetem a hypertenzí.

Ve studii DECLARE snížil dapagliflozin jako doplněk ke standardní léčbě kardiovaskulární a renální příhody u pacientů s diabetem 2. typu.

Kontrola glykemie

Přídavná kombinovaná léčba

V 52týdenní studii non-inferiority s aktivní kontrolou (s 52týdenní a 104týdenní extenzí studie) byl hodnocen dapagliflozin 10 mg jako přídavná léčba k metforminu ve srovnání s derivátem sulfonylmočoviny (glipizid) přidané k metforminu u subjektů s nedostatečnou úpravou glykemie ($HbA_{1c} > 6,5\%$ a $\leq 10\%$). Výsledky ukázaly podobné průměrné snížení HbA_{1c} ve srovnání s výchozí hodnotou v týdnu 52 ve srovnání s glipizidem, tedy byla potvrzena noninferiorita (tabulka 3). V týdnu 104 byla upravená průměrná změna HbA_{1c} ve srovnání s výchozí hodnotou $-0,32\%$, resp. $-0,14\%$ pro dapagliflozin, resp. glipizid. V týdnu 208 byla upravená průměrná změna HbA_{1c} ve srovnání s výchozí hodnotou $-0,10\%$ pro dapagliflozin a $0,20\%$ pro glipizid. V týdnu 52, resp. 104, resp. 208 zaznamenal významně nižší podíl subjektů ve skupině léčené dapagliflozinem ($3,5\%$, resp. $4,3\%$, resp. $5,0\%$) alespoň jednu příhodu hypoglykemie ve srovnání se skupinou léčenou glipizidem ($40,8\%$, resp. 47% , resp. $50,0\%$). Podíl subjektů pokračujících ve studii ve 104. týdnu, resp. 208 týdnu byl $56,2\%$, resp. $39,7\%$ ve skupině léčené dapagliflozinem a $50,0\%$, resp. $34,6\%$ ve skupině léčené glipizidem.

Tabulka 3. Výsledky v 52. týdnu (LOCF^a) klinické studie s aktivní kontrolou srovnávající dapagliflozin a glipizid jako přídatnou léčbu k metforminu

Parametr	Dapagliflozin + metformin	Glipizid + metformin
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Výchozí hodnota (průměr)	7,69	7,74
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou ^c	-0,52	-0,52
Rozdíl vs. glipizid + metformin ^c	0,00 ^d	
(95% CI)	(-0,11; 0,11)	
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota (průměr)	88,44	87,60
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou ^c	-3,22	1,44
Rozdíl vs. glipizid + metformin	-4,65*	
(95% CI)	(-5,14; -4,17)	

^aLOCF: Poslední provedené sledování.

^bRandomizované a léčené subjekty s výchozí a alespoň jednou další naměřenou hodnotou účinnosti.

^cPrůměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu.

^dNení inferiorní vůči glipizid + metformin.

*hodnota $p < 0,0001$.

V týdnu 24 bylo prokázáno statisticky významné průměrné snížení HbA1c po podávání dapagliflozinu jako přídatné léčby k samotnému metforminu, metforminu v kombinaci se sitagliptinem, sulfonylmočovinou nebo inzulinem (s dalšími perorálními antidiabetiky či bez nich, včetně metforminu) ve srovnání se subjekty, kterým bylo podáváno placebo ($p < 0,0001$; tabulky 4, 5 a 6). Podávání dapagliflozinu 5 mg dvakrát denně vedlo ke statisticky významnému snížení HbA1c v týdnu 16 ve srovnání se subjekty, kterým bylo podáváno placebo ($p < 0,0001$; tabulka 4).

Snížení hodnot HbA1c pozorované ve 24. týdnu bylo trvalé ve studiích s kombinovanou léčbou. Ve studii přidání k metforminu bylo snížení HbA1c trvalé i ve 102. týdnu (-0,78 %, resp. 0,02 % pro upravenou průměrnou změnu ve srovnání s výchozí hodnotou pro dapagliflozin 10 mg, resp. placebo). Ve 48. týdnu pro metformin plus sitagliptin byla upravená průměrná změna ve srovnání s výchozí hodnotou -0,44 %, resp. 0,15 % pro dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Ve 104. týdnu pro inzulin (s nebo bez dalších perorálních antidiabetik včetně metforminu) byla upravená průměrná změna snížení HbA1c -0,71 %, resp. -0,06 % pro dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Ve 48. týdnu, resp. 104. týdnu byla dávka inzulinu u subjektů léčených dapagliflozinem 10 mg ve srovnání s výchozí dávkou stabilní na průměrné dávce 76 IU/den. V placebo skupině placebové bylo ve 48. týdnu, resp. 104. týdnu zaznamenáno zvýšení průměrné dávky o 10,5 IU/den, resp. 18,3 IU/den ve srovnání s výchozí hodnotou (průměrná střední dávka 84, resp. 92 IU/den). Podíl subjektů pokračujících ve studii ve 104. týdnu byl ve skupině s dapagliflozinem 10 mg 72,4 %, resp. 54,8 % v placebo skupině.

V oddělené analýze subjektů na inzulinu plus metformin bylo u subjektů léčených dapagliflozinem s inzulinem plus metformin pozorováno podobné snížení HbA1c jako v celkové populaci. Ve 24. týdnu byla změna HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou u subjektů léčených dapagliflozinem s inzulinem plus metformin -0,93 %.

Tabulka 4. Výsledky 24týdenních (LOCF^a) placebem kontrolovaných studií s dapagliflozinem přidáním k metforminu nebo metforminu a sitagliptinu

	Kombinace přidání k					
	Metformin ¹		Metformin ^{1, b}		Metformin ¹ + sitagliptin ²	
	Dapagliflozin 10 mg QD	Placebo QD	Dapagliflozin 5 mg BID	Placebo BID	Dapagliflozin 10 mg QD	Placebo QD
N ^b	135	137	99	101	113	113

HbA1c (%)						
Výchozí hodnota (průměr)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Změna vs. výchozí hodnota ^d	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Rozdíl vs. placebo ^d	-0,54*		-0,35*		-0,40*	
(95% CI)	(-0,74; -0,34)		(-0,52; -0,18)		(-0,58; -0,23)	
Subjekty (%), které dosáhly:						
HbA1c < 7 %						
Upraveno na výchozí hodnotu	40,6**	25,9*	38,2** (N = 90)	21,4 (N = 87)		
Tělesná hmotnost (kg)						
Výchozí hodnota (průměr)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,47
Změna vs. výchozí hodnota	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Rozdíl vs. placebo ^c	-1,97*		-1,88***		-1,87*	
(95% CI)	(-2,63; -1,31)		(-2,52; -1,24)		(-2,61; -1,13)	

Zkratky: QD : jednou denně ; BID : dvakrát denně.

¹Metformin ≥ 1500 mg/den; ²sitagliptin 100 mg/den.

^aLOCF: Poslední provedené sledování (před podáním záchranné léčby u rizikových subjektů).

^b16týdenní placebem kontrolovaná studie.

^cVšechny randomizované subjekty, kterým byla podána alespoň jedna dávka studijní léčby ve dvojité zaslepeném uspořádání v průběhu krátkodobé dvojité zaslepené části klinické studie.

^d průměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu.

*hodnota p < 0,0001 vs. placebo + perorální přípravek snižující hladinu glukosy.

**hodnota p < 0,05 vs. placebo + perorální přípravek snižující hladinu glukosy.

*** Procentuální změna tělesné hmotnosti byla analyzována jako klíčový sekundární cílový parametr (p < 0,0001) ; absolutní změna tělesné hmotnosti (v kg) byla analyzována s nominální hodnotou p (p < 0,0001).

Tabulka 5. Výsledky 24týdenní placebem kontrolované studie s dapagliflozinem přidáním ke kombinaci metformin a derivát sulfonylmočoviny

	Kombinace přidání k Derivát sulfonylmočoviny + metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Výchozí hodnota (průměr)	8,08	8,24
Změna vs. výchozí hodnota ^c	-0,86 -0,69*	-0,17
Rozdíl vs. placebo ^c (95% CI)	(-0,89 ; -0,49)	
Subjekty (%), které dosáhly:		
HbA1c < 7 %	31,8*	11,1
Upraveno na výchozí hodnotu		
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota (průměr)		
Změna vs. výchozí hodnota ^c	88,57 -2,65	90,07 -0,58
Rozdíl vs. placebo ^c (95% CI)	-2,07* (-2,79 ; -1,35)	

¹ Metformin (lékové formy s okamžitým uvolňováním nebo s prodlouženým uvolňováním).

≥ 1500 mg/den plus maximální tolerovaná dávka, která musí být alespoň polovinou maximální dávky derivátu sulfonylmočoviny, po dobu nejméně 8 týdnů před zařazením.

^a Randomizovaní a léčeni pacienti s výchozí hodnotou a nejméně jednou další měřenou hodnotou účinnosti.

^b HbA1c analyzován za použití LRM (Longitudinální analýza opakovaných měření).

^c Průměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu.

* hodnota p < 0,0001 vs. placebo + perorální antidiabetikum(ka).

Tabulka 6. Výsledky ve 24. týdnu (LOCF^a) v placebem kontrolované klinické studii s dapagliflozinem v kombinaci s inzulinem (samotným nebo v kombinaci s perorálními antidiabetiky, včetně metforminu)

Parametr	Dapagliflozin 10 mg + inzulin ± perorální antidiabetika ²	Placebo + inzulin ± perorální antidiabetika ²
N ^b	194	193
HbA1c (%)		
Výchozí hodnota (průměr)	8,58	8,46
Změna vs. výchozí hodnota ^c	-0,90	-0,30
Rozdíl vs. placebo ^c (95% CI)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota (průměr)	94,63	94,21
Změna vs. výchozí hodnota ^c	-1,67	0,02
Rozdíl vs. placebo ^c (95% CI)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Průměrná denní dávka inzulinu (IU)¹		
Výchozí hodnota (průměr)	77,96	73,96
Změna vs. výchozí hodnota ^c	-1,16	5,08
Rozdíl vs. placebo ^c (95% CI)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Subjekty s průměrným snížením denní dávky inzulinu alespoň o 10 % (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: Poslední provedené sledování (před podáním nebo v době první titrace inzulinu směrem nahoru, pokud bylo třeba).

^bVšechny randomizované subjekty, kterým byla podána alespoň jedna dávka studijní léčby ve dvojité zaslepeném uspořádání v průběhu krátkodobé dvojité zaslepené části klinické studie.

^cPrůměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu a přítomnost léčivého přípravku snižujícího hladinu glukosy.

*hodnota $p < 0,0001$ vs. placebo + inzulin ± perorální antidiabetikum.

**hodnota $p < 0,05$ vs. placebo + inzulin ± perorální antidiabetikum.

¹Režimy titrace inzulinu směrem nahoru (včetně krátkodobě účinného, středně dlouhodobě účinného a základního inzulinu) byly možné pouze tehdy, pokud subjekty splnily předem definovaná kritéria FPG.

²Na počátku bylo 50 % subjektů pouze na monoterapii inzulinem; 50 % bylo na 1 nebo 2 perorálních antidiabetikách v kombinaci s inzulinem: z této druhé skupiny bylo 80 % na samotném metforminu, 12 % na metforminu v kombinaci s derivátem sulfonylmočoviny a zbytek na jiných perorálních antidiabetikách.

V kombinaci s metforminem u dříve neléčených pacientů

Celkem 1236 dříve neléčených pacientů s neadekvátní kontrolou diabetu 2. typu ($\text{HbA1c} \geq 7,5\%$ a $\leq 12\%$) se zúčastnilo dvou studií s aktivní kontrolou trvajících 24 týdnů, které hodnotily účinnost a bezpečnost dapagliflozinu (5 mg nebo 10 mg) v kombinaci s metforminem u dříve neléčených pacientů ve srovnání s léčbou jednotlivými léčivými látkami.

Léčba dapagliflozinem 10 mg v kombinaci s metforminem (až 2000 mg denně) přinesla významné zlepšení hodnoty HbA1c ve srovnání s podáváním jednotlivých složek (tabulka 7) a vedla k vyššímu snížení FPG (ve srovnání s podáváním jednotlivých složek) a tělesné hmotnosti (ve srovnání s metforminem).

Tabulka 7. Výsledky ve 24. týdnu (LOCF^a) ve studii s aktivní kontrolou kombinované léčby dapagliflozinem a metforminem u dříve neléčených pacientů

	Dapagliflozin 10 mg +	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
Parametr	Metformin		
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Výchozí hodnota (průměr)	9,10	9,03	9,03
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Rozdíl ve srovnání s dapagliflozinem ^c	-0,53*		
(95 % CI)	(-0,74; -0,32)		
Rozdíl ve srovnání s metforminem ^c	-0,54*	-0,01	
(95 % CI)	(-0,75; -0,33)	(-0,22; 0,20)	

^aLOCF: poslední provedené sledování (před záchrannou léčbou pro potřebné pacienty).

^bVšichni randomizovaní pacienti, kteří užili alespoň jednu dávku dvojité zaslepeného studijního léčivého přípravku během krátkodobého dvojité zaslepeného období.

^cPrůměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu.

*Hodnota $p < 0,0001$.

Kombinovaná léčba s exenatidem s prodlouženým uvolňováním

Ve 28týdenní dvojité zaslepené studii s aktivní kontrolou byla srovnávána kombinace dapagliflozinu a exenatidu s prodlouženým uvolňováním (agonista receptoru GLP-1) se samotným dapagliflozinem, resp. samotným exenatidem s prodlouženým uvolňováním u subjektů s nedostatečnou kontrolou glykémie na samotném metforminu ($\text{HbA1c} \geq 8\%$ a $\leq 12\%$). Všechny léčebné skupiny zaznamenaly snížení hodnoty HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou. Skupina s kombinovanou léčbou dapagliflozinem 10 mg a exenatidem s prodlouženým uvolňováním vykazovala vyšší snížení hodnoty HbA1c od výchozí hodnoty ve srovnání s podáním samotného dapagliflozinu, resp. s podáním samotného exenatidu s prodlouženým uvolňováním (tabulka 8).

Tabulka 8. Výsledky jedné 28týdenní studie s dapagliflozinem a exenatidem s prodlouženým uvolňováním ve srovnání se samotným dapagliflozinem, resp. se samotným exenatidem s prodlouženým uvolňováním, v kombinaci s metforminem (intent to treat pacienti)

	Dapagliflozin 10 mg QD +	Dapagliflozin 10 mg QD +	Exenatid 2 mg s prodlouženým uvolňováním QW +
Parametr	exenatid 2 mg s prodlouženým uvolňováním QW	Placebo QW	Placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Výchozí hodnota (průměr)	9,29	9,25	9,26
Změna vs. výchozí hodnota ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Průměrný rozdíl změny ve srovnání s výchozí hodnotou pro kombinaci a samotné léčivé látky (95% CI)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Subjekty, které dosáhly HbA1c < 7 % (%)	44,7	19,1	26,9
Tělesná váha (kg)			
Výchozí hodnota (průměr)	92,13	90,87	89,12
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Průměrný rozdíl změny ve srovnání s výchozí hodnotou pro kombinaci a samotné léčivé látky (95% CI)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD = jednou denně, QW = jednou týdně, N = počet pacientů, CI = interval spolehlivosti.

^a Upravené průměry nejmenších čtverců (LS průměry) a rozdíl(y) léčebných skupin pro změnu ve srovnání s výchozí hodnotou ve 28. týdnu jsou modelovány za pomoci smíšeného modelu s opakovaným měřením (MMRM) zahrnujícím léčbu, oblast, stratifikaci výchozí hodnoty HbA1c (< 9,0 % nebo ≥ 9,0 %), týden a interakci podle týdne léčby jako fixní faktory a výchozí hodnoty jako kovariační faktory.

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

Všechny hodnoty p jsou upraveny na multiplicitu.

Analýza nezahrnuje měření po záchranné léčbě a po předčasném ukončení léčby studijním léčivým přípravkem.

Hladina plazmatické glukosy na lačno

Léčba dapagliflozinem po přidání k samotnému metforminu (dapagliflozin 10 mg QD nebo dapagliflozin 5 mg BID) nebo metforminu plus sitagliptin, derivát sulfonylmočoviny nebo inzulin vedla ke statisticky významnému snížení FPG (-1,90 až -1,20 mmol/l [-34,2 až -21,7 mg/100 ml] ve srovnání s placebem (-0,58 až 0,18 mmol/l [-10,4 až 3,3 mg/100 ml] v týdnu 16 (5 mg BID) nebo týdnu 24. Tento účinek byl pozorován v 1. týdnu léčby a byl trvalý ve studiích pokračujících až 104 týdny.

Kombinovaná léčba dapagliflozinem 10 mg a exenatidem s prodlouženým uvolňováním vedla k významně většímu snížení FPG ve 28. týdnu: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl) ve srovnání se samotným dapagliflozinem -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) p < 0,001, resp. samotným exenatidem -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) (p < 0,001).

Ve studii zaměřené na pacienty s diabetem s eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m², vedla léčba dapagliflozinem ke snížení FPG ve 24. týdnu: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) ve srovnání s -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) pro placebo (p = 0,001).

Postprandiální hladina glukosy

Léčba dapagliflozinem 10 mg přidáním k sitagliptinu plus metformin vedla ke statisticky významnému snížení hladiny glukosy 2 hodiny po jídle po 24 týdnech a účinek byl trvalý i po 48 týdnech.

Kombinovaná léčba dapagliflozinem 10 mg a exenatidem s prodlouženým uvolňováním vedla ve 28. týdnu k významně většímu snížení postprandiální hladiny glukosy 2 hodiny po jídle ve srovnání s kteroukoliv léčivou látkou samotnou.

Tělesná hmotnost

Léčba dapagliflozinem přidaným k samotnému metforminu nebo metforminu plus sitagliptin, derivátu sulfonylmočoviny nebo inzulin (s nebo bez dalšího perorálního přípravku snižujícího hladinu glukosy, včetně metforminu) vedla ke statisticky významnému snížení tělesné hmotnosti po 24 týdnech ($p < 0,0001$, tabulky 4, 5 a 6). Tyto účinky byly trvalé v dlouhodobějších klinických studiích. Po 48 týdnech byl rozdíl mezi dapagliflozinem přidaným k metforminu plus sitagliptin ve srovnání s placebem $-2,07$ kg. Po 102 týdnech byl rozdíl pro dapagliflozin přidaný k metforminu ve srovnání s placebem, resp. přidaný k inzulinu $-2,14$, resp. $-2,88$ kg.

Podávání dapagliflozinu jako přídatné léčby k metforminu ve studii non-inferiority s aktivní kontrolou vedlo k významnému snížení tělesné hmotnosti o $-4,65$ kg po 52 týdnech ve srovnání s glipizidem ($p < 0,0001$, tabulka 3), které bylo trvalé i po 104 týdnech, resp. 208 týdnech ($-5,06$ kg, resp. $-4,38$ kg).

Kombinace dapagliflozinu 10 mg a exenatidu s prodlouženým uvolňováním prokázala významně větší snížení tělesné hmotnosti ve srovnání s kteroukoliv léčivou látkou samotnou (tabulka 8).

Ve 24týdenní klinické studii se 182 diabetiky za použití dvouenergetické rentgenové absorpciometrie (DXA) k hodnocení složení těla bylo u kombinace dapagliflozin 10 mg plus metformin ve srovnání s placebem plus metformin prokázáno snížení tělesné hmotnosti a hmotnosti tělesného tuku měřeného metodou DXA, nešlo o ztrátu svalové tkáně nebo ztrátu tekutin. V podstudii za použití zobrazení magnetickou rezonancí vedla léčba dapagliflozinem 10 mg plus metformin k číselnému snížení viscerální tukové tkáně ve srovnání s léčbou placebem plus metformin.

Krevní tlak

V předem specifikované celkové analýze 13 placebem kontrolovaných klinických studií vedla léčba dapagliflozinem 10 mg ve 24. týdnu ke změně systolického, resp. diastolického krevního tlaku ve srovnání s výchozí hodnotou o $-3,7$ mm Hg, resp. o $-1,8$ mm Hg vs. $-0,5$ mm Hg, resp. $-0,5$ mm Hg ve skupině, které bylo podáváno placebo. Podobný pokles byl pozorován po dobu až 104 týdnů.

Kombinovaná léčba dapagliflozinem 10 mg a exenatidem s prodlouženým uvolňováním vedla k významně většímu snížení systolického krevního tlaku ve 28. týdnu ($-4,3$ mmHg) ve srovnání se samotným dapagliflozinem ($-1,8$ mmHg, $p < 0,05$), resp. samotným exenatidem s prodlouženým uvolňováním ($-1,2$ mmHg, $p < 0,01$).

Ve dvou 12týdenních, placebem kontrolovaných studiích bylo celkem 1062 pacientů s neadekvátně kontrolovaným diabetem 2. typu a hypertenzí (bez ohledu na prováděnou stabilní léčbu ACE inhibitory nebo blokátory receptoru pro angiotenzin v jedné studii a ACE inhibitory nebo blokátory receptoru pro angiotenzin plus jedno další antihypertenzivum v další studii) léčeno dapagliflozinem 10 mg nebo placebem. Léčba dapagliflozinem 10 mg plus obvyklá antidiabetická léčba vedla v týdnu 12 u obou studií ke zlepšení HbA1c a ke snížení systolického krevního tlaku korigovaného na placebo v průměru o 3,1, resp. 4,3 mmHg.

Ve studii zaměřené na pacienty s diabetem s $eGFR \geq 45$ až < 60 ml/min/1,73 m², vedla léčba dapagliflozinem ke snížení systolického krevního tlaku v sedě ve 24. týdnu: $-4,8$ mmHg ve srovnání s $-1,7$ mmHg pro placebo ($p < 0,05$).

Pacienti s bazální hodnotou HbA1c ≥ 9 %

Podle předem specifikované analýzy subjektů s bazální hodnotou HbA1c $\geq 9,0$ % vedla léčba dapagliflozinem 10 mg přidaného k metforminu ke statisticky významnému snížení HbA1c ve 24. týdnu (upravená průměrná změna proti výchozí hodnotě: $-1,32$ %, resp. $-0,53$ % pro dapagliflozin, resp. placebo).

Kontrola glykemie u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin CKD 3A ($eGFR \geq 45$ až < 60 ml/min/1,73 m²)

Účinnost dapagliflozinu byla hodnocena ve studii zaměřené na pacienty s diabetem s eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m², kteří měli nedostatečnou kontrolu glykemie při obvyklé péči. Léčba dapagliflozinem vedla ke snížení HbA1c a tělesné hmotnosti ve srovnání s placebem (tabulka 9).

Tabulka 9. Výsledky placebem kontrolované studie dapagliflozinu u pacientů s diabetem s eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m² ve 24. týdnu

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Výchozí hodnota (průměr)	8,35	8,03
Změna od výchozí hodnoty ^b	-0,37	-0,03
Rozdíl od placeba ^b (95% CI)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota (průměr)	92,51	88,30
Procentuální změna od výchozí hodnoty ^c	-3,42	-2,02
Rozdíl v procentuální změně od placeba ^c (95% CI)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

^a Metformin nebo metformin hydrochlorid byly součástí obvyklé péče u 69,4 %, resp. 64,0 % pacientů na dapagliflozinu, resp. placebu.

^b Průměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu.

^c Odvozeno od průměru nejmenších čtverců upravených na výchozí hodnotu.

* $p < 0.001$.

Kardiovaskulární a renální „outcomes“

Vliv dapagliflozinu na kardiovaskulární „outcomes“ (DECLARE) byla mezinárodní multicentrická randomizovaná dvojité zaslepená placebem kontrolovaná klinická studie provedená za účelem zjištění vlivu dapagliflozinu na kardiovaskulární „outcomes“ ve srovnání s placebem, když byl dapagliflozin přidán ke standardní léčbě. Všichni pacienti měli diabetes mellitus 2. typu a buďto nejméně dva další kardiovaskulární rizikové faktory (věk ≥ 55 let u mužů nebo ≥ 60 let u žen a jeden nebo více dalších rizikových faktorů jako je dyslipidemie, hypertenze nebo současné používání tabáku) nebo potvrzené kardiovaskulární onemocnění.

Z celkového počtu 17 160 randomizovaných pacientů mělo 6974 pacientů (40,6 %) potvrzené kardiovaskulární onemocnění a 10 186 pacientů (59,4%) nemělo potvrzené kardiovaskulární onemocnění. 8582 pacientů bylo randomizováno do ramene s dapagliflozinem 10 mg a 8578 pacientů do ramene s placebem a pacienti byli sledováni po dobu 4,2 let (medián).

Průměrný věk studované populace byl 63,9 let; 37,4 % ženského pohlaví. Celkem 22,4 % mělo diabetes po dobu ≤ 5 let, průměrné trvání diabetu bylo 11,9 let. Průměrná hodnota HbA1c byla 8,3 % a průměrná hodnota BMI byla 32,1 kg/m².

Na začátku studie mělo 10,0 % pacientů v anamnéze srdeční selhání. Průměrná hodnota eGFR byla 85,2 ml/min/1,73 m²; 7,4 % pacientů mělo hodnotu eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a 30,3 % pacientů mělo mikro- nebo makroalbuminurii (poměr albuminu ke kreatininu v moči [UACR] ≥ 30 až ≤ 300 mg/g nebo > 300 mg/g).

Na začátku studie většina pacientů (98 %) užívala jeden nebo více léčivých přípravků k léčbě diabetu včetně metforminu (82 %); inzulinu (41 %) a derivátů sulfonylmočoviny 43 %.

Primárními cílovými parametry byly čas do první složené příhody úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu nebo ischemická cévní mozková příhoda (MACE) a čas do první složené příhody hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Sekundárními cílovými parametry byly složený renální cílový parametr a úmrtí ze všech příčin.

Závažné kardiovaskulární příhody

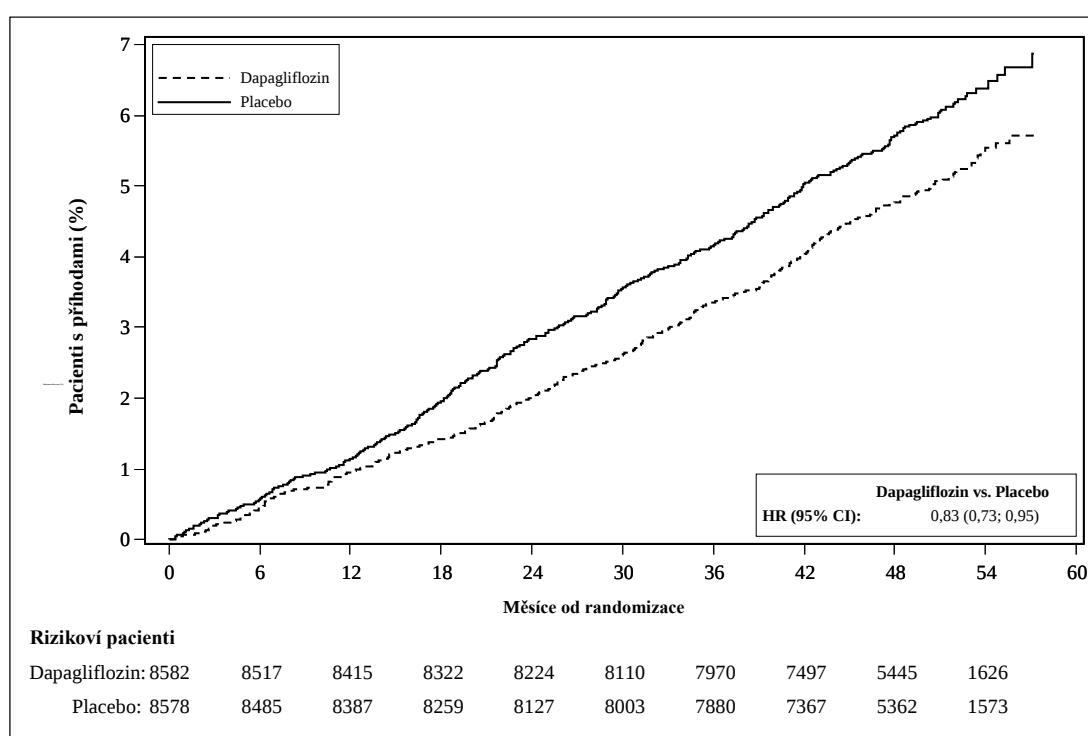
Byla prokázána non-inferiorita dapagliflozinu 10 mg ve srovnání s placebem u složeného parametru úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu nebo ischemické cévní mozkové příhody (jednostranná hodnota $p < 0,001$).

Srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin

Dapagliflozin 10 mg prokázal superioritu ve srovnání s placebem v prevenci kombinované hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin (obrázek 1). Rozdíl v léčebném účinku byl akcentován hospitalizacemi pro srdeční selhání a nebyl zjištěn pro úmrtí z kardiovaskulárních příčin (obrázek 2).

Prospěch z léčby dapagliflozinem ve srovnání s placebem byl pozorován u pacientů s potvrzeným kardiovaskulárním onemocněním i bez kardiovaskulárního onemocnění, u pacientů se srdečním selháním i bez srdečního selhání na počátku léčby a byl konzistentní ve všech klíčových podskupinách zahrnujících věk, pohlaví, funkci ledvin (eGFR) a region.

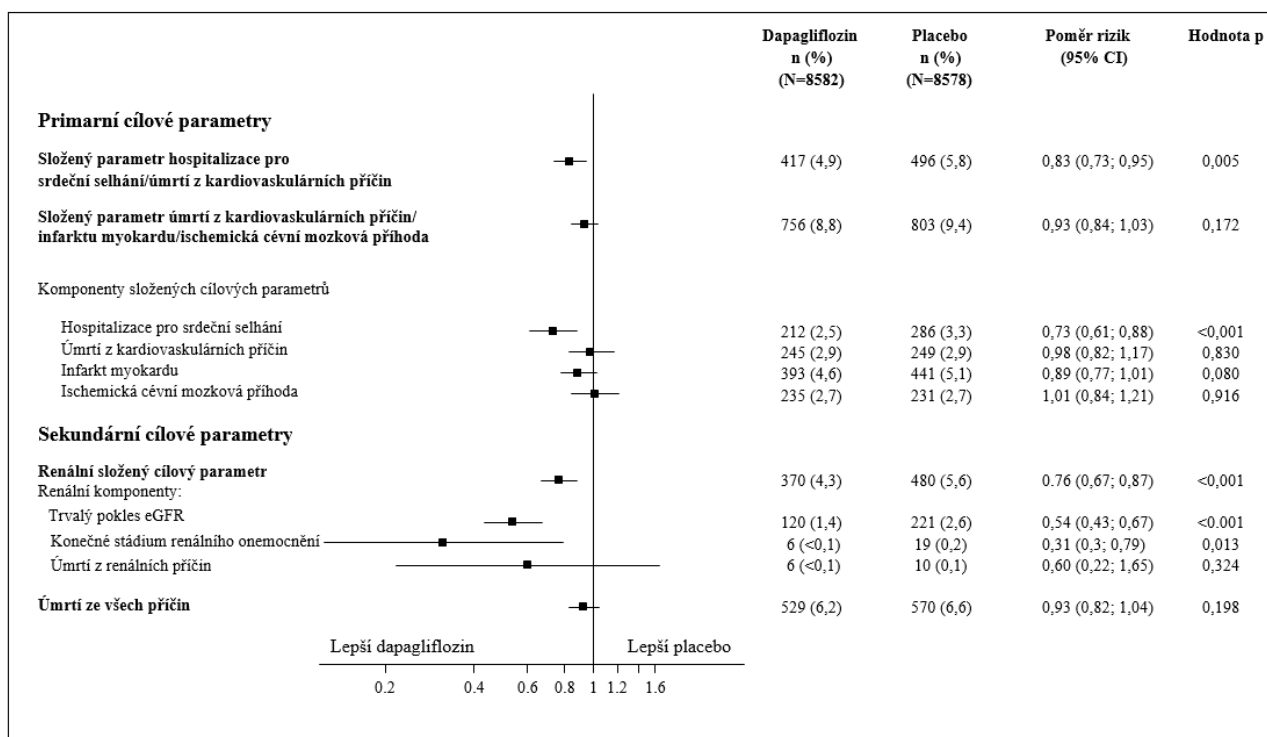
Obrázek 1: Čas do první hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin



Rizikové pacienti zahrnují počet ohrožených pacientů na začátku sledovaného období.
HR=poměr rizik CI=interval spolehlivosti.

Výsledky týkající se primárních a sekundárních cílových parametrů jsou uvedeny na Obrázku 2. Pro MACE nebyla prokázána superiorita dapagliflozinu ve srovnání s placebem ($p = 0,172$). Složený renální cílový parametr a mortalita ze všech příčin proto nebyly testovány jako součást konfirmační vyšetřovací metody.

Obrázek 2: Vliv léčby na primární složené cílové parametry a jejich komponenty, resp. sekundární cílové parametry a jejich komponenty



Složený renální cílový parametr definovaný jako: trvale potvrzený pokles ≥ 40 % eGFR na eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a/nebo konečné stádium renálního onemocnění (dialýza ≥ 90 dnů nebo transplantace ledvin, potvrzená hodnota eGFR < 15 ml/min/1,73 m² trvale) a/nebo úmrť z renálních nebo kardiovaskulárních příčin.

Hodnoty p jsou oboustranné. Hodnoty p pro sekundární složené renální cílové parametry a jednotlivé komponenty jsou nominální. Nominální hodnoty p jsou také uvedeny pro jednotlivé komponenty. Čas do první příhody byl analyzován v modelu proporcionálních rizik dle Coxe. Počet prvních příhod pro jednotlivé komponenty je skutečný počet prvních příhod pro každou komponentu a nezvyšuje počet příhod ve složeném cílovém parametru.

CI=interval spolehlivosti.

Nefropatie

Dapagliflozin snížil výskyt příhod složeného parametru potvrzeného trvalého poklesu eGFR, konečného stadia renálního onemocnění a úmrť z renálních nebo kardiovaskulárních příčin. Rozdíl mezi skupinami byl ovlivněn zejména snížením výskytu příhod z renálních příčin; trvalým poklesem eGFR, konečným stádiem renálního onemocnění a úmrť z renálních příčin (obrázek 2).

Poměr rizik pro dobu do nefropatie (trvalý pokles eGFR, konečné stádium renálního onemocnění a úmrť z renální příčiny) byl 0,53 (95 % CI 0,43; 0,66) pro dapagliflozin ve srovnání s placebem.

Dále dapagliflozin snížil nový výskyt trvalé albuminurie (poměr rizik 0,79 [95 % CI 0,72; 0,87]) a vedl k větší regresi makroalbuminurie (poměr rizik 1,82 [95 % CI 1,51; 2,20]) ve srovnání s placebem.

Metformin

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) stanovila dlouhodobý prospěch z intenzivní kontroly krevní glukosy u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Analýza výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem po selhání samotné diety ukázala:

- významné snížení absolutního rizika komplikací závislých na diabetu ve skupině s metforminem (29,8 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok) ve srovnání se samotnou dietou (43,3 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok), $p=0,0023$ a ve srovnání se spojenými skupinami monoterapie deriváty sulfonfylmočoviny a inzulinem (40,1 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok), $p=0,0034$;

- významné snížení absolutního rizika úmrtí z jakékoliv příčiny závislé na diabetu: metformin 7,5 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok, samotná dieta 12,7 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok, $p=0,017$;
- významné snížení absolutního rizika celkové mortality: metformin 13,5 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok vs samotná dieta 20,6 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok, ($p=0,011$) a ve srovnání se spojenými skupinami monoterapie deriváty sulfonylmočoviny a inzulinem 18,9 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok, ($p=0,021$);
- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok, samotná dieta 18 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok, ($p=0,01$).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Xigduo u všech podskupin pediatrické populace při léčbě diabetu 2. typu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Léčivé přípravky Xigduo tablety obsahující fixní kombinaci jsou považovány za bioekvivalentní k podávání odpovídajících dávek dapagliflozinu a metformin hydrochloridu v jednotlivých tabletách podávaných současně.

Farmakokinetika dapagliflozinu 5 mg dvakrát denně a dapagliflozinu 10 mg jednou denně byla srovnávána u zdravých jedinců. Podání dapagliflozinu 5 mg dvakrát denně vedlo k podobné celkové expozici (AUC_{ss}) v průběhu 24hodinového intervalu jako podání dapagliflozinu 10 mg jednou denně. Dapagliflozin 5 mg dvakrát denně ve srovnání s dapagliflozinem 10 mg jednou denně vedl podle očekávání k nižší maximální plazmatické koncentraci (C_{max}) a vyšší minimální plazmatické koncentraci (C_{min}).

Interakce s potravou

Podávání tohoto léčivého přípravku zdravým dobrovolníkům po jídle s vysokým obsahem tuků ve srovnání s podáním na lačno vedlo ke stejné expozici jak dapagliflozinu i metforminu. Jídlo mělo za následek oddálení maximální plazmatické koncentrace o 1 až 2 hodiny a snížení maximálních plazmatických koncentrací o 29 % pro dapagliflozin a o 17 % pro metformin. Tyto změny nejsou považovány za klinicky významné.

Pediatrická populace

U pediatrické populace nebyla farmakokinetika studována.

Následující tvrzení reflektují farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek tohoto léčivého přípravku.

Dapagliflozin

Absorpce

Dapagliflozin se po perorálním podání rychle a dobře vstřebává. Maximální plazmatické koncentrace dapagliflozinu (C_{max}) byly obvykle dosaženy v průběhu 2 hodin po podání na lačno. Geometrický průměr rovnovážných hodnot pro C_{max} , resp. AUC_t po podávání 10 mg dapagliflozinu jednou denně byl 158 ng/ml, resp. 628 ng.h/ml. Absolutní hodnota biologické dostupnosti po perorálním podání 10 mg dapagliflozinu je 78 %.

Distribuce

Dapagliflozin se z přibližně 91 % váže na bílkoviny. Vazba na bílkoviny není ovlivněna různými onemocněními (např. poruchy funkce ledvin nebo jater). Průměrná hodnota distribučního objemu dapagliflozinu v rovnovážném stavu je 118 litrů.

Biotransformace

Dapagliflozin je intenzivně metabolizován, především za vzniku dapagliflozin 3-O-glukuronidu, který je neaktivním metabolitem. Dapagliflozin 3-O-glukuronid nebo jiné metabolity nepřispívají ke snižování hladiny glukosy. Tvorba dapagliflozin 3-O-glukuronidu je zprostředkována UGT1A9, enzymu, který je

přítomen v ledvinách a játrech. Metabolismus zprostředkovaný CYP představuje u lidí minoritní metabolickou cestu.

Eliminace

Průměrný plazmatický terminální poločas eliminace ($t_{1/2}$) po jednorázovém perorálním podání dapagliflozinu 10 mg zdravým jedincům byl 12,9 hodiny. Průměrná celková clearance dapagliflozinu po intravenózním podání byla 207 ml/min. Dapagliflozin a jeho metabolity jsou primárně eliminovány ledvinami a méně než 2 % se vyloučí jako nezměněný dapagliflozin. Po podání dávky 50 mg [^{14}C]-dapagliflozinu bylo nalezeno celkem 96 % dávky, 75 % v moči a 21 % ve stolici. Přibližně 15 % dávky ve stolici se vyloučilo jako mateřská látka.

Linearita

Expozice dapagliflozinu se proporcionálně zvyšuje se zvyšováním dávky v dávkovém rozmezí 0,1 až 500 mg a farmakokinetika se nemění po opakovaném podání denní dávky až po dobu 24 týdnů.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Subjekty s diabetem 2. typu a lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin (stanovenou na podkladě plazmatické clearance iohexolu) měly v rovnovážném stavu (dapagliflozin 20 mg denně po dobu 7 dnů) vyšší expozici dapagliflozinu v průměru o 32 %, resp. 60 %, resp. 87 % než subjekty s diabetes mellitus 2. typu a normální funkcí ledvin. Vylučování glukosy v rovnovážném stavu ledvinami za 24 hodin je velmi závislé na funkci ledvin a u subjektů s normální funkcí ledvin, resp. lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se vyloučilo 85, 52, 18, resp. 11 g glukosy/den. Vliv hemodialýzy na expozici dapagliflozinu není znám.

Porucha funkce jater

U subjektů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A a B) byla průměrná hodnota $C_{\max}$, resp. AUC dapagliflozinu až o 12 %, resp. 36 % vyšší než u zdravých kontrolních subjektů. Tyto rozdíly nebyly považovány za klinicky významné. U subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) byla průměrná hodnota $C_{\max}$, resp. AUC dapagliflozinu až o 40 %, resp. 67 % vyšší než u zdravých kontrolních subjektů.

Starší pacienti (≥ 65 let)

Nebylo zjištěno klinicky významné zvýšení expozice dapagliflozinu pouze na základě věku až do 70 let. Lze však očekávat zvýšení expozice v důsledku snížení funkce ledvin v závislosti na věku. Ve věkové kategorii > 70 let není u těchto pacientů dostatek údajů k formulaci závěrů o expozici.

Pohlaví

Odhaduje se, že průměrná hodnota AUC_{ss} dapagliflozinu je u žen o 22 % vyšší než u mužů.

Rasa

Neexistují klinicky relevantní rozdíly v systémové expozici mezi bělochy, černochy a asiaty.

Tělesná hmotnost

Bylo zjištěno, že expozice dapagliflozinu klesá se zvyšující se tělesnou hmotností. Z toho vyplývá, že pacienti s nízkou tělesnou hmotností mohou mít poněkud vyšší expozici dapagliflozinu a pacienti s velkou tělesnou hmotností poněkud nižší expozici. Rozdíly v expozici však nebyly považovány za klinicky významné.

Pediatrická populace

Farmakokinetika a farmakodynamika (glukosurie) u dětí s diabetes mellitus 2. typu ve věku 10-17 let byla podobná jako u dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu

Metformin

Absorpce

Po perorálním podání metforminu je $t_{\max}$ dosaženo v průběhu 2,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost z 500 mg nebo 850 mg tablet s metforminem je u zdravých jedinců 50-60 %. Po perorálním podání tvoří neabsorbovaná frakce ve stolici 20-30 % dávky.

Po perorálním podání je absorpce metforminu satureovatelná a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu je nelineární. Při obvyklých dávkách metforminu a obvyklých dávkových schématech je dosaženo ustálených plazmatických koncentrací v průběhu 24-48 hodin a jsou obvykle nižší než 1 µg/ml. V kontrolovaných klinických studiích nepřesáhly maximální plazmatické koncentrace ($C_{\max}$) 4 µg/ml ani při maximálních dávkách.

Distribuce

Vazba na bílkoviny plazmy je zanedbatelná. Metformin se rozděluje do erytrocytů. Maximální koncentrace v krvi je nižší než maximální koncentrace v plazmě a je dosahována v přibližně stejnou dobu. Červené krvinky velmi pravděpodobně představují sekundární distribuční prostor. Průměrná hodnota V_d kolísá v rozmezí 63-276 l.

Biotransformace

Metformin se vylučuje v nezměněné formě do moče. U lidí nebyly identifikovány žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, což svědčí o eliminaci glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po podání perorální dávky je zdánlivý terminální poločas eliminace přibližně 6,5 hodiny.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů se sníženou funkcí ledvin (podle měření clearance kreatininu) se plazmatický poločas a poločas v krvi metforminu prodlužuje a renální clearance se snižuje úměrně snížení clearance kreatininu, což vede ke zvýšení plazmatických koncentrací metforminu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Souběžné podávání dapagliflozinu a metforminu

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Následující konstatování zohledňují předklinické údaje o bezpečnosti jednotlivých léčivých látek obsažených v přípravku Xigduo.

Dapagliflozin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a plodnosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Dapagliflozin nevyvolával ve dvouletých studiích kancerogenity v žádné hodnocené dávce tvorbu nádorů u myší ani u laboratorních potkanů.

Reprodukční a vývojová toxicita

Přímé podání dapagliflozinu odstaveným mladým laboratorním potkanům a nepřímá expozice v pokročilých stádiích březosti (období odpovídající 2. a 3. trimestru těhotenství u lidí s ohledem na vyzrálou ledvinu) a laktace jsou každá zvlášť spojeny s vyšším výskytem a/nebo závažností dilatace ledvinných pánviček a ledvinných tubulů mláďat.

Ve studii toxicity u mláďat, pokud byl dapagliflozin podáván přímo mladým laboratorním potkanům od 21. do 90. postnatálního dne, byla dilatace ledvinných pánviček a tubulů hlášena u všech úrovní dávek; expozice mláďat u nejnižší testované dávky byla ≥ 15 krát vyšší než maximální doporučená dávka u lidí. Tyto nálezy byly spojeny s rostoucí hmotností ledvin a makroskopickým zvětšením ledvin v závislosti na podávané dávce a byly pozorovány u všech dávek. V průběhu přibližně 1měsíční zotavovací fáze nedošlo k úplnému obnovení stavu dilatovaných ledvinných pánviček a dilatovaných tubulů pozorovaných u mladých laboratorních potkanů.

V jiné studii zaměřené na prenatální a postnatální vývoj byly podávány dávky březím samicím od 6. gestačního dne až do 21. postnatálního dne a mláďata byla nepřímo exponována v děloze a v průběhu laktace. (Byla provedena doprovodná studie ke zhodnocení expozice dapagliflozinu mlékem a v průběhu březosti). U dospělých potomků léčených samic byl pozorován zvýšený výskyt nebo závažnost dilatace ledvinných pánviček po podávání nejvyšší testované dávky (expozice dapagliflozinu u samic, resp. mláďat byla 1415krát, resp. 137krát vyšší než u lidí po podání maximální doporučené dávky). Další vývojová toxicita byla omezena na snížení hmotnosti mláďat závislé na podávané dávce a byla pozorována pouze u dávek ≥ 15 mg/kg/den (což představuje expozici mláďat, která ≥ 29 krát převyšuje hodnoty u lidí po podání maximální doporučené dávky). Toxicita u samic byla zřejmá pouze u nejvyšší testované dávky a omezená na přechodné snížení tělesné hmotnosti a spotřebu potravy. Dávková úroveň, kdy nebyl zaznamenán žádný nežádoucí účinek z pohledu vývojové toxicity (NOAEL), odpovídá opakované systémové expozici samic, která převyšuje přibližně 19krát hodnotu expozice u lidí po podání maximální doporučené dávky.

V dalších studiích na embryofetální vývoj u laboratorních potkanů a králíků byl dapagliflozin podáván v intervalech, které odpovídají hlavním obdobím organogeneze u obou druhů. U králíků nebyla u žádné testované dávky pozorována toxicita na mateřský organismus ani vývojová toxicita; nejvyšší testovaná dávka odpovídá opakované systémové expozici samic přibližně 1191krát převyšující maximální doporučenou dávku u lidí. U laboratorních potkanů nevykazoval dapagliflozin embryoletalitu ani teratogenitu při expozicích až 1441krát vyšších než maximální doporučená dávka u lidí.

Metformin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Hyprolosa (E463)
Mikrokrystallická celulóza (E460(i))
Magnesium-stearát (E470b)
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Potahová vrstva

Xigduo 5 mg/850 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol (E1203)
Makrogol 3350 (E1521)
Mastek (E553b)
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

Xigduo 5 mg/1 000 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol (E1203)
Makrogol 3350 (E1521)
Mastek (E553b)
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE/Al blistr.

Velikosti balení

14, 28, 56 a 60 potahovaných tablet v neperforovaných blistrech.

60 x 1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech.

Vícenásobná balení obsahující 196 (2 balení po 98) potahovaných tablet v neperforovaných blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Xigduo 5 mg/850 mg potahované tablety

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

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

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

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

EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 tableta (jednodávkové balení)

EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) tablet (vícenásobné balení)

Xigduo 5 mg/1 000 mg potahované tablety

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1 000 mg 14 tablet

EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1 000 mg 28 tablet

EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1 000 mg 56 tablet

EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1 000 mg 60 tablet

EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1 000 mg 60 x 1 tableta (jednodávkové balení)

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1 000 mg 196 (2 x 98) tablet (vícenásobné balení)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. ledna 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 28. září 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA – S BLUE BOX****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xigduo 5 mg/850 mg potahované tablety
dapagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 850 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
60 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/900/001 Xigduo 5 mg/850 mg 14 tablet
EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 tablet
EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 tablet
EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 60 tablet
EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 tableta (jednodávkové balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

xigduo 5 mg/850 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA – ČÁST VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ – S BLUE BOX****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xigduo 5 mg/850 mg potahované tablety
dapagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 850 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícenásobné balení: 196 (2 balení po 98) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) tablet (vícenásobné balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xigduo 5 mg/850 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INTERMEDIÁRNÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA – SOUČÁST VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ – BEZ BLUE BOX****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xigduo 5 mg/850 mg potahované tablety
dapagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 850 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

98 potahovaných tablet. Součást vícenásobného balení, nelze prodat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) tablet (vícenásobné balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xigduo 5 mg/850 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA – S BLUE BOX****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xigduo 5 mg/1 000 mg potahované tablety
dapagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 1 000 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
60 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1 000 mg 14 tablet
EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1 000 mg 28 tablet
EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1 000 mg 56 tablet
EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1 000 mg 60 tablet
EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1 000 mg 60 x 1 tableta (jednodávkové balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

xigduo 5 mg/1 000 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA – SOUČÁST VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ - S BLUE BOX****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xigduo 5 mg/1 000 mg potahované tablety
dapagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 1 000 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícenásobné balení: 196 (2 balení po 98) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1 000 mg 196 (2 x 98) tablet (vícenásobné balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xigduo 5 mg/1 000 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INTERMEDIÁRNÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA – SOUČÁST VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ – BEZ BLUE BOX****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xigduo 5 mg/1 000 mg potahované tablety
dapagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 1 000 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

98 potahovaných tablet. Součást vícenásobného balení, nelze prodat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1 000 mg 196 (2 x 98) tablet (vícenásobné balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xigduo 5 mg/1 000 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR (PERFOROVANÝ)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xigduo 5 mg/850 mg tablety
dapagliflozin/metformin HCl

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR (NEPERFOROVANÝ)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xigduo 5 mg/850 mg tablety
dapagliflozin/metformin HCl

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Blistr po 10 tabletách: {symbol slunce/měsíce}

Blistr po 14 tabletách: Po Út St Čt Pá So Ne

{Symbol slunce/měsíce}

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR (PERFOROVANÝ)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xigduo 5 mg/1 000 mg tablety
dapagliflozin/metformin HCl

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR (NEPERFOROVANÝ)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xigduo 5 mg/1 000 mg tablety
dapagliflozin/metformin HCl

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Blistr po 10 tabletách: {symbol slunce/měsíce}

Blistr po 14 tabletách: Po Út St Čt Pá So Ne

{Symbol slunce/měsíce}

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Xigduo 5 mg/850 mg potahované tablety
Xigduo 5 mg/1 000 mg potahované tablety
dapagliflozinum/metformini hydrochloridum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Xigduo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Xigduo užívat
3. Jak se přípravek Xigduo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xigduo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xigduo a k čemu se používá

Tento léčivý přípravek obsahuje dvě různé léčivé látky nazývané dapagliflozin a metformin. Obě léčivé látky patří do skupiny léčiv označovaných jako perorální antidiabetika. Tyto léčivé přípravky k léčbě diabetes mellitus se podávají ústy.

Přípravek Xigduo se používá k léčbě diabetes mellitus 2. typu (cukrovka) u dospělých pacientů (ve věku 18 roků a starších). Tato cukrovka se obvykle objevuje ve vyšším věku. Jestliže máte diabetes mellitus 2. typu, slinivka břišní nevytváří dostatek inzulínu nebo Vaše tělo neumí správně využít vytvořený inzulín. To vede k vysokým hladinám cukru v krvi.

- Dapagliflozin odstraňuje nadbytečné množství cukru z krve močí a snižuje množství cukru v krvi. Jestliže máte diabetes 2. typu, může pomáhat při prevenci onemocnění srdce.
- Metformin působí hlavně tak, že zastavuje tvorbu glukosy v játrech.

Léčba diabetu:

- Tento léčivý přípravek se užívá v kombinaci s dietou a pohybovou aktivitou.
- Tento léčivý přípravek se používá tehdy, když Vaše cukrovka není dostatečně upravena jinými léky k léčbě cukrovky.
- Tento léčivý přípravek můžete na pokyn svého lékaře užívat buďto samotný nebo současně s dalšími léky k léčbě cukrovky. Může to být další lék podávaný ústy a/nebo přípravek podávaný injekcí jako je inzulín nebo agonista (látky působící ve stejném smyslu) receptoru GLP-1 (pomáhá Vašemu tělu zvýšit produkci inzulínu, jestliže je hladina cukru v krvi vysoká).
- Pokud již užíváte dapagliflozin a metformin v samostatných tabletách, může na pokyn Vašeho lékaře dojít ke změně na přípravek Xigduo. Neužívejte dále jednotlivé tablety s dapagliflozinem a metforminem, aby nedošlo k předávkování.

Vždy dodržujte rady týkající se dietních opatření a pohybové aktivity, které Vám dal ošetřující lékař, lékárník nebo zdravotní sestra.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Xigduo užívat

Neužívejte přípravek Xigduo

- jestliže jste alergický(á) na dapagliflozin, metformin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste někdy měl(a) diabetické kóma.
- pokud máte nekontrolovaný diabetes, například se závažnou hyperglykemií (vysoká hladina glukózy v krvi), pocitem na zvracení, zvracením, průjmem, rychlým úbytkem tělesné hmotnosti, laktátovou acidózou (viz „Riziko laktátové acidózy“ níže) nebo ketoacidózou. Ketoacidóza je onemocnění, při kterém se látky označované jako „ketolátky“ hromadí v krvi a které může vést k diabetickému překómatu. Příznaky zahrnují bolest žaludku, rychlé a hluboké dýchání, ospalost nebo neobvyklý ovocný zápach dechu.
- pokud máte závažné zhoršení funkce ledvin.
- jestliže máte těžkou infekci.
- jestliže jste ztratil(a) hodně tělesných tekutin (dehydratace), např. v důsledku dlouhodobého a úporného průjmu, nebo pokud jste zvracel(a) několikrát za sebou.
- jestliže jste nedávno prodělal(a) srdeční záchvat (infarkt) nebo Vám selhává srdce nebo máte vážné problémy s krevním oběhem nebo potíže s dýcháním.
- jestliže máte problémy s játry.
- jestliže konzumujete velké množství alkoholu, denně nebo jenom občas (viz bod „Xigduo a alkohol“).

Neužívejte tento léčivý přípravek, pokud se kterákoli informace uvedená výše vztahuje na Vás.

Upozornění a opatření

Riziko laktátové acidózy

Přípravek Xigduo může způsobit velmi vzácný, ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza, zvláště pokud Vaše ledviny nefungují správně. Riziko vzniku laktátové acidózy se také zvyšuje při nekontrolovaném diabetu, závažných infekcích, dlouhodobém hladovění nebo požívání alkoholu, dehydrataci (viz další informace níže), onemocněních jater a jakýchkoli stavech, při kterých dochází ke sníženému zásobení kyslíkem v některé části těla (jako při akutním závažném onemocnění srdce).

Pokud se Vás týká některý z výše uvedených stavů, promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

Ukončete užívání přípravku Xigduo na krátkou dobu, pokud máte onemocnění, které může souviset s dehydratací (významná ztráta tělesných tekutin), jako při silném zvracení, průjmu, horečce, vystavení teplu nebo pokud pijete méně než normálně. Promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

Ukončete užívání přípravku Xigduo a kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost, pokud se u Vás objeví některé příznaky laktátové acidózy, protože tento stav může vést ke kómatu.

Mezi příznaky laktátové acidózy patří:

- zvracení,
- bolest žaludku (bolest břicha),
- svalové křeče,
- celkový pocit nevolnosti se závažnou únavou,
- problémy s dýcháním,
- snížení tělesné teploty a srdečního tepu.

Laktátová acidóza je zdravotní stav, který vyžaduje naléhavé ošetření, a musí být léčena v nemocnici.

Před užitím nebo během užívání přípravku Xigduo se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- jestliže máte diabetes mellitus 1. typu – typ cukrovky, která se objevuje obvykle v mládí a kdy tělo nevytváří žádný inzulin. Přípravek Xigduo nemá být používán k léčbě tohoto onemocnění.
- jestliže u Vás dojde k rychlému úbytku tělesné hmotnosti, pocitu na zvracení nebo zvracení, bolí Vás břicho, máte nadměrnou žízeň, zrychleně a zhluboka dýcháte, jste zmateni, jste neobvykle ospalí nebo

unavení, objeví se sladký pach Vašeho dechu, cítíte sladkou nebo kovovou chuť v ústech nebo pozorujete odlišný zápach Vaší moče nebo potu, poraďte se ihned s Vaším lékařem nebo zajděte přímo do nejbližší nemocnice. Tyto příznaky mohou být známkami “diabetické ketoacidózy” – vzácné, ale závažné, občas život ohrožující komplikace cukrovky v důsledku zvýšených hladin “ketolátek” ve Vaší krvi nebo moči, které se zjistí laboratorním vyšetřením. Riziko rozvoje diabetické ketoacidózy může být zvýšené při dlouhodobém hladovění, nadměrné konzumaci alkoholu, odvodnění organismu, náhlém snížení dávky inzulínu nebo zvýšené potřebě inzulínu v případě velkého chirurgického zákroku nebo vážném onemocnění.

- jestliže máte problémy s ledvinami. Váš lékař bude kontrolovat funkci ledvin.
- jestliže máte velmi vysokou hladinu glukosy v krvi, která může vyvolat dehydrataci (ztrátu velkého množství vody z těla). Možné známky dehydratace jsou vyjmenovány v bodě 4. Pokud máte některé z těchto projevů, poraďte se s lékařem dříve než začnete užívat tento léčivý přípravek.
- jestliže užíváte léky ke snížení krevního tlaku nebo jste měl(a) nízký krevní tlak. Více informací najdete níže v bodě “Další léčivé přípravky a přípravek Xigduo”.
- jestliže se u Vás opakují infekce močových cest. Tento léčivý přípravek může vyvolat infekce močových cest, a proto Vás může ošetřující lékař pečlivě sledovat. Lékař může navrhnout dočasnou změnu Vaší léčby, aby předešel vývoji závažné infekce.

Pokud budete podstupovat velkou operaci, musíte ukončit užívání přípravku Xigduo v období během tohoto zákroku a určitou dobu po něm. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Xigduo ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Je důležité pravidelně si kontrolovat stav chodidel a dodržovat další opatření ohledně péče o nohy, které Vám poradil Váš zdravotnický pracovník.

Pokud se výše uvedené okolnosti vztahují také na Vás, nebo pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem, nebo lékárníkem nebo zdravotní sestrou předtím, než začnete užívat tento léčivý přípravek.

Pokud se u Vás rozvine kombinace příznaků zahrnujících bolest, citlivost, zarudnutí nebo otok genitálií nebo oblasti mezi genitáliemi a konečníkem provázených horečkou nebo celkovým pocitem nemoci, okamžitě to sdělte svému lékaři. Tyto příznaky by mohly být známkami vzácné, ale závažné nebo dokonce život ohrožující infekce zvané nekrotizující fasciitida perinea neboli Fournierova gangréna, při které dochází k rozpadu podkožní tkáně. Fournierovu gangrénu je třeba okamžitě léčit.

Funkce ledvin

Během léčby přípravkem Xigduo bude Váš lékař provádět kontrolu funkce ledvin minimálně jednou ročně nebo častěji, pokud jste ve vyšším věku a/nebo pokud máte zhoršenou funkci ledvin.

Glukosa v moči

Když budete užívat tento léčivý přípravek, bude vyšetření moče na přítomnost glukosy pozitivní, což souvisí s tím, jak tento přípravek působí.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím do 18 let, neboť přípravek nebyl u těchto pacientů hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek Xigduo

Pokud Vám musí být podána injekce do žíly s kontrastní látkou, která obsahuje jód, například při vyšetření pomocí RTG nebo skenu, musíte užívání přípravku Xigduo ukončit před nebo v době podání injekce. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Xigduo ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Může být nutné častější provádění vyšetření glukózy v krvi a funkce ledvin nebo Váš lékař může upravit dávkování přípravku Xigduo. Je zvláště důležité uvést následující:

- léky, které zvyšují tvorbu moči (diuretika).

- léky ke snížení množství cukru v krvi jako je inzulin nebo léky s obsahem sulfonylmočoviny. Lékař Vám může poradit, abyste snížil(a) dávku těchto dalších léků, aby se předešlo příliš nízké hladině cukru v krvi (hypoglykemie).
- Jestliže užíváte léčivý přípravek obsahující lithium, protože Xigduo může snižovat obsah lithia v krvi
- jestliže užíváte cimetidin, přípravek k léčbě problémů se žaludkem.
- jestliže užíváte bronchodilatancia (beta-2 agonisté) k léčbě astmatu.
- jestliže užíváte kortikoidy (k léčbě zánětlivých onemocnění jako je astma a artritida) (zánět kloubů), které jsou podávány ústy, injekcí nebo vdechovány.
- léky, které se používají k léčbě bolesti a zánětu (nesteroidní protizánětlivé léky a inhibitory COX-2, jako je ibuprofen a celecoxib).
- určité léky k léčbě vysokého krevního tlaku (ACE inhibitory a blokátory receptoru pro angiotenzin II).

Přípravek Xigduo a alkohol

Během užívání přípravku Xigduo se vyhněte nadměrné konzumaci alkoholu, protože to může zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod „Upozornění a opatření“).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Pokud otěhotníte, měla byste přerušit užívání tohoto přípravku, neboť se nedoporučuje jeho užívání ve druhém a třetím trimestru (posledních 6 měsíců) těhotenství. Poraďte se s ošetřujícím lékařem jakým způsobem nejlépe snížit hladinu cukru v krvi v průběhu těhotenství.

Poraďte se s lékařem, pokud si přejete kojit či kojíte předtím, než začnete užívat tento léčivý přípravek. V průběhu kojení byste neměla užívat tento léčivý přípravek. Metformin přechází v malém množství do lidského mateřského mléka. Není známo, zda dapagliflozin přechází do lidského mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při užívání přípravku s dalšími léky, které snižují hladinu cukru v krvi, jako je např. inzulin nebo léky s obsahem sulfonylmočoviny, může dojít k přílišnému snížení hladiny cukru v krvi (hypoglykémii), která může mít za následek rozvoj příznaků jako je slabost, závrať, zvýšené pocení, zrychlená srdeční akce, poruchy vidění nebo problémy s koncentrací, a tak může být ovlivněna Vaše schopnost řídit či obsluhovat stroje. Neříďte ani neobsluhujte stroje a nepoužívejte nástroje, pokud pociťujete tyto příznaky.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Xigduo užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik tablet užívat

- Dávka tohoto léčivého přípravku závisí na Vašem zdravotním stavu a na dávce metforminu, kterou nyní užíváte, nebo na dávce jednotlivých tablet s dapagliflozinem a metforminem. Váš lékař Vám řekne přesně, kterou sílu tohoto léčivého přípravku budete užívat.
- Doporučená dávka přípravku je jedna tableta dvakrát denně.

Užívání tohoto přípravku

- Tabletou spolkněte celou a zapijte polovinou sklenice vody.
- Tablety užívejte v průběhu jídla. Důvodem je omezení rizika nežádoucích účinků na žaludek.
- Tabletou užívejte dvakrát denně, jednu ráno při snídani, jednu večer při večeři.

Lékař Vám může předepsat tento léčivý přípravek spolu s dalším(i) přípravkem(ky) ke snížení hladiny cukru v krvi. Může se jednat o přípravky podávané ústy, nebo se podávají injekcí jako inzulin nebo agonisté receptoru GLP-1. Nezapomeňte užívat tyto další léky, které Vám lékař předepsal. Pomůže Vám to k dosažení nejlepších výsledků pro Vaše zdraví.

Dieta a pohybová aktivita

I v průběhu léčby tímto přípravkem je třeba, abyste dodržoval(a) dietu a pohybovou aktivitu k úpravě cukrovky. Je proto důležité, abyste dodržoval(a) rady ohledně diety a pohybové aktivity, které Vám dal lékař, lékárník nebo zdravotní sestra. Zvláště důležité je i při užívání tohoto léčivého přípravku pokračovat v dodržování diabetické diety ke kontrole tělesné hmotnosti.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xigduo než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xigduo, než jste měl(a), může se objevit laktátová acidóza. Známkami laktátové acidózy jsou pocit na zvracení nebo zvracení, bolest břicha, svalové křeče, velká únava nebo obtížné dýchání. Pokud se Vám to přihodí, můžete potřebovat neodkladnou lékařskou pomoc, neboť laktátová acidóza může vést ke kómatu (ztrátě vědomí). Přestaňte ihned užívat tento léčivý přípravek a volejte ihned lékaři nebo jděte rovnou do nemocnice (viz bod 2). Vezměte s sebou balení přípravku.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Xigduo

Jestliže vynecháte dávku, užijte dávku jakmile si vzpomenete. Pokud si vzpomenete až v době, kdy máte užít další pravidelnou dávku, vynechejte dávku a pokračujte v pravidelném režimu. Nezdvojnásobujte následující dávku tohoto léčivého přípravku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Xigduo

Nepřestávejte užívat tento léčivý přípravek bez předchozí rady s lékařem. Bez tohoto léčivého přípravku se hladina cukru v krvi může zvýšit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte užívat přípravek Xigduo a navštivte ihned svého lékaře, pokud si všimnete některého z následujících závažných nebo případně závažných nežádoucích účinků:

- **Laktátová acidóza** pozorovaná velmi vzácně (může se vyskytnout až u 1 z 10000 pacientů)
Přípravek Xigduo může způsobit velmi vzácný, ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza (viz bod 2, „Upozornění a opatření“). Pokud k tomu dojde, musíte **okamžitě ukončit užívání přípravku Xigduo a kontaktovat lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost**, protože laktátová acidóza může vést ke kómatu.

Kontaktujte ihned svého lékaře nebo nejbližší nemocnici, pokud zaznamenáte následující nežádoucí účinky:

- **Diabetická ketoacidóza** pozorovaná vzácně (může se objevit až u 1 pacienta z 1000)

Toto jsou známky diabetické ketoacidózy (viz též bod 2 Upozornění a opatření):

- zvýšené hladiny „ketolátek“ ve Vaší moči nebo krvi
- rychlý úbytek tělesné hmotnosti
- pocit nucení na zvracení nebo zvracení
- bolest břicha
- velká žízeň
- zrychlené a hluboké dýchání
- zmatenost

- neobvyklá ospalost nebo únava
 - sladký pach dechu, sladká nebo kovová chuť v ústech nebo změněný pach Vaší moče nebo potu.
- Tyto známky se mohou objevit bez ohledu na hladinu glukosy v krvi. Váš lékař může rozhodnout, že dočasně nebo trvale přeruší Vaši léčbu přípravkem Xigduo.

- **Nekrotizující fasciitida perinea** neboli Fournierova gangréna, závažná infekce měkkých tkání genitálií nebo oblasti mezi genitáliemi a konečníkem, pozorována velmi vzácně.

Přestaňte užívat přípravek Xigduo a navštivte svého lékaře co nejdříve, pokud si všimnete kteréhokoliv z následujících závažných nežádoucích účinků:

- **Infekce močových cest**, pozorovaná často (může se objevit až u 1 z 10 pacientů)

Toto jsou známky závažné infekce močových cest:

- horečka a/nebo zimnice
- pocit pálení při močení
- bolest zad nebo v bocích.

Pokud se objeví krev v moči, i když se objevuje méně často, informujte ihned lékaře.

Navštivte svého lékaře co nejdříve, pokud si všimnete následujících nežádoucích účinků:

- **Nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie)**, pozorovaná velmi často (může se objevit u více než 1 pacienta z 10) – pokud užíváte tento léčivý přípravek se sulfonylmočovinou nebo spolu s dalšími léčivými přípravky, které snižují hladinu cukru v krvi, jako je např. inzulin.

Toto jsou známky nízké hladiny cukru v krvi:

- třes, pocení, pocit velké úzkosti, zrychlený tep
- pocit hladu, bolest hlavy, poruchy vidění
- změna nálady nebo pocit zmatenosti.

Váš lékař Vás poučí jakým způsobem řešit nízkou hladinu cukru v krvi a co dělat, pokud se dostaví kterýkoliv z příznaků uvedených výše. Pokud máte příznaky nízké hladiny cukru v krvi, snězte glukózové tablety, jídlo s vysokým obsahem cukru nebo vypijte ovocný džus. Jestliže je to možné, změřte si hladinu cukru v krvi a odpočiňte si.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté

- pocit na zvracení, zvracení
- průjem nebo bolest břicha
- ztráta chuti k jídlu

Časté

- infekce pohlavních orgánů (moučnivka) - penisu nebo pochvy (může se projevit podrážděním, svěděním, neobvyklým výtokem nebo zápachem)
- bolest zad
- nepohodlí při močení, tvorba většího množství moče než je obvyklé nebo potřeba častějšího močení
- změny množství cholesterolu a tuků v krvi (při vyšetření)
- zvýšení množství červených krvinek v krvi (při vyšetření)
- snížení hodnoty renální clearance kreatininu (v kontrolních testech) na začátku léčby
- změny chuti
- závrať
- vyrážka
- snížená nebo nízká hladina vitamínu B12 v krvi (mezi příznaky může patřit extrémní únava (slabost), bolest a zarudnutí jazyka (glositida), mravenčení (parestézie) nebo bledá nebo žlutá pokožka). Lékař Vám může zařídit vyšetření, aby zjistil příčinu Vašich příznaků, protože některé z nich mohou být také způsobeny cukrovkou nebo jinými nesouvisejícími zdravotními problémy.

Méně časté (může se objevit až u 1 ze 100 pacientů)

- ztráta příliš velkého množství tekutin z těla (dehydratace, příznaky mohou zahrnovat sucho v ústech nebo spleená ústa, velmi malá či žádná tvorba moče a rychlá srdeční akce)
- žízeň
- zácpa
- probouzení ze spánku v průběhu noci kvůli potřebě močení
- sucho v ústech
- pokles tělesné hmotnosti
- zvýšení kreatininu (v kontrolních testech) na začátku léčby
- zvýšení močoviny (v laboratorních hodnotách krevních testů)

Velmi vzácné

- abnormální funkční jaterní testy, zánět jater (hepatitida)
- zčervenání kůže (erytém), svědění nebo svědivá vyrážka (podobná kopřivce)
- zánět ledvin (tubulointersticiální nefritida)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Xigduo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru nebo krabičce za Použitelné do:/EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Xigduo obsahuje

- Léčivými látkami jsou dapagliflozinum a metformini hydrochloridum (metformin HCl). Jedna tableta Xigduo 5 mg/850 mg potahované tablety (tablety) obsahuje dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 850 mg.

Jedna tableta Xigduo 5 mg/1 000 mg potahované tablety (tablety) obsahuje dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 1 000 mg.

- Dalšími složkami jsou:
 - Jádru tablety: hypolosa (E463), mikrokrytalická celulóza (E460(i)), magnesium-stearát (E470b), sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A).
 - Potahová vrstva: polyvinylalkohol (E1203), makrogol 3350 (E1521), mastek (E553b), oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172) (jen Xigduo 5 mg/850 mg).

Jak přípravek Xigduo vypadá a co obsahuje toto balení

- Xigduo 5 mg/850 mg jsou oválné hnědé potahované tablety o rozměrech 9,5 x 20 mm. Na jedné straně označené „5/850“ a „1067“ na straně druhé.
- Xigduo 5 mg/1 000 mg jsou oválné žluté potahované tablety o rozměrech 10,5 x 21,5 mm, Na jedné straně označené „5/1 000“ a „1069“ na straně druhé.

Léčivé přípravky Xigduo 5 mg/850 mg potahované tablety a Xigduo 5 mg/1 000 mg potahované tablety jsou dostupné v blistrech z PVC/Aclar/Al. Velikosti balení jsou 14, 28, 56 a 60 potahovaných tablet v neperforovaných blistrech, 60 x 1 potahovaných tablet v perforovaných jednodávkových blistrech a vícenásobné balení obsahující 196 (2 balení po 98) potahovaných tablet v neperforovaných blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) dapagliflozinu / metforminu, dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o polycytemii z literatury a spontánních hlášení a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi dapagliflozinem a zvýšeným hematokritem za přinejmenším možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku u léčivých přípravků obsahujících dapagliflozin/metformin mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se dapagliflozinu / metforminu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících dapagliflozin / metformin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.