

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Xigduo 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 5 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata i 850 mg metforminklorida.

Xigduo 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 5 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata i 1000 mg metforminklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obložene tablete

Smeđe, bikonveksne, ovalne, filmom obložene tablete veličine 9,5 x 20 mm, s utisnutom oznakom “5/850” na jednoj i “1067” na drugoj strani.

Xigduo 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Žute, bikonveksne, ovalne, filmom obložene tablete veličine 10,5 x 21,5 mm, s utisnutom oznakom “5/1000” na jednoj i “1069” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Xigduo indiciran je u odraslih osoba u dobi od 18 i više godina sa šećernom bolešću tipa 2 kao dopuna dijeti i tjelovježbi za poboljšanje regulacije glikemije:

- u bolesnika u kojih glikemija nije dovoljno dobro regulirana najvećom podnošljivom dozom samog metformina
- u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje razine glukoze, uključujući inzulin, u bolesnika u kojih glikemija nije dovoljno dobro regulirana metforminom i tim lijekovima (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1 za dostupne podatke o različitim kombinacijama)
- u bolesnika koji se već liječe kombinacijom dapagliflozina i metformina u zasebnim tabletama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli s normalnom funkcijom bubrega (GFR \geq 90 ml/min)

Za bolesnike u kojih glikemija nije dovoljno dobro regulirana monoterapijom metforminom ili metforminom u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje razine glukoze, uključujući inzulin

Preporučena doza je jedna tableta dva puta dnevno. Svaka tableta sadrži fiksnu dozu dapagliflozina i metformina (vidjeti dio 2). Bolesnici u kojih glikemija nije dovoljno dobro regulirana metforminom samim ili u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje razine glukoze, uključujući inzulin, trebaju primati ukupnu dnevnu dozu lijeka Xigduo ekvivalentnu dozi dapagliflozina od 10 mg, plus ukupnu dnevnu dozu metformina ili najbližnju terapijski prikladnu dozu, koju bolesnik već uzima. Kada se Xigduo primjenjuje u kombinaciji s inzulinom ili sa inzulinskim sekretagogom poput sulfonilureje, može se razmotriti smanjenje doze inzulina ili sulfonilureje kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Za bolesnike koji su do sada uzimali zasebne tablete dapagliflozina i metformina

Bolesnici koji prelaze sa zasebnih tableta dapagliflozina (ukupna dnevna doza od 10 mg) i metformina na Xigduo trebaju primati istu dnevnu dozu dapagliflozina i metformina koju već uzimaju ili najbližnju terapijski prikladnu dozu metformina.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije, GFR 60 - 89 ml/min. Maksimalna dnevna doza metformina je 3000 mg i trebala bi biti podjeljena u 2-3 dnevne doze. Međutim, smanjenje doze može se uzeti u obzir u odnosu na slabljenje bubrežne funkcije. Ako nije dostupna odgovarajuća jačina lijeka Xigduo, potrebno je primijeniti pojedinačne komponente zasebno umjesto fiksne kombinacije.

GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

Xigduo se ne preporučuje u bolesnika sa GFR < 60 ml/min (vidjeti dio 4.4.). Djelotvornost dapagliflozina je ovisna o bubrežnoj funkciji, i djelotvornost je smanjena u bolesnika koji imaju umjereno oštećenje bubrežne funkcije i dok će u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije vjerojatno izostati.

Oštećenje jetrene funkcije

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Starije osobe (\geq 65 godina)

Budući da se metformin dijelom eliminira putem bubrega, a obzirom da u starijih osoba postoji veća vjerojatnost smanjene bubrežne funkcije, ovaj lijek se mora primjenjivati uz oprez što je bolesnik stariji. Potrebno je kontrolirati bubrežnu funkciju radi sprječavanja laktacidoze povezane s metforminom, osobito u starijih osoba (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). U obzir treba uzeti i rizik od deplecije volumena kod primjene dapagliflozina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Zbog ograničenog iskustva s liječenjem bolesnika starijih od 75 godina, ne preporučuje se započinjati liječenje u toj populaciji.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Xigduo u djece i adolescenata u dobi od 0 do < 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Xigduo se mora uzimati dvaput na dan s hranom kako bi se ublažile gastrointestinalne nuspojave povezane s metforminom.

4.3 Kontraindikacije

Xigduo je kontraindiciran u bolesnika:

- preosjetljivih na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- s bilo kojom vrstom akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza);
- s dijabetičkom pretkomom;
- s teškim zatajenjem bubrega (GFR<30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2);
- s akutnim stanjima koja mogu utjecati na funkciju bubrega kao što su:
 - dehidracija,
 - teška infekcija,
 - šok;
- s akutnom ili kroničnom bolešću koja može izazvati hipoksiju tkiva kao što je:
 - zatajenje srca ili disanja,
 - nedavni infarkt miokarda,
 - šok;
- s oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, i 5.2);
- s akutnim trovanjem alkoholom, odnosno alkoholizmom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Xigduo se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 niti za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

Laktacidoza

Laktacidoza, vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (teški proljev ili povraćanje, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu metformina i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL-ovi). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi su sniženi pH krvi (<7,35), povišene razine laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anionski procijep i omjer laktata/piruvata.

Funkcija bubrega

Djelotvornost dapagliflozina, sastavnice ovog lijeka, ovisi o bubrežnoj funkciji, pa je tako njegova djelotvornost smanjena u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije, dok će u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije vjerojatno u potpunosti izostati. Stoga se ovaj lijek ne preporučuje u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije (bolesnici sa GFR < 60 ml/min) (vidjeti dio 4.2)

Metformin se izlučuje putem bubrega, i umjerena do teška bubrežna insuficijencija povećava rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4)

Bubrežnu funkciju potrebno je procijeniti:

- prije početka liječenja i redovito nakon toga (vidjeti dijelove 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2)
- barem 2 do 4 puta godišnje u bolesnika čija je razina brzine glomerularne filtracije [GFR] blizu razine umjerenog oštećenja funkcije, te u starijih bolesnika.
- prije početka istodobnog liječenja lijekovima koji mogu umanjiti bubrežnu funkciju i povremeno nakon toga
- Ako se bubrežna funkcija pogorša ispod vrijednosti GFR < 60 ml/min, liječenje treba prekinuti.
- Metformin je kontraindiciran u bolesnika s GFR < 30 ml/min i njegovu je primjenu potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega, vidjeti dio 4.3).

U starijih je osoba smanjena bubrežna funkcija česta i asimptomatska. Poseban oprez potreban je u okolnostima kada može doći do oštećenja bubrežne funkcije, primjerice kada se uvodi liječenje antihipertenzivima ili diureticima, odnosno započinje s primjenom NSAIL-a.

Primjena u bolesnika u kojih postoji rizik od deplecije volumena, hipotenzije i/ili neravnoteže elektrolita

Zbog svog mehanizma djelovanja dapagliflozin pojačava diurezu povezanu s blagim sniženjem krvnog tlaka (vidjeti dio 5.1), što može biti izraženije u bolesnika s visokim koncentracijama glukoze u krvi.

Primjena ovog lijeka ne preporučuje se u bolesnika koji primaju diuretike Henleyeve petlje (vidjeti dio 4.5) ili u kojih postoji deplecija volumena, primjerice, zbog akutne bolesti (poput gastrointestinalnih bolesti).

Potreban je oprez u bolesnika u kojih sniženje krvnog tlaka prouzročeno primjenom dapagliflozina može predstavljati rizik, primjerice u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću, u bolesnika koji primaju antihipertenzivnu terapiju, a u anamnezi imaju hipotenziju te u starijih osoba.

U bolesnika koji primaju ovaj lijek, a u kojih istodobno postoje stanja koja mogu dovesti do deplecije volumena, preporučuje se pažljivo praćenje stanja volumena (npr. fizikalni pregled, mjerenje krvnog tlaka, laboratorijske pretrage, uključujući određivanje vrijednosti hematokrita) i elektrolita. U bolesnika s deplecijom volumena preporučuje se privremeni prekid liječenja ovim lijekom dok se deplecija ne korigira (vidjeti dio 4.8).

Dijabetička ketoacidoza

Tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih SGLT2 inhibitorima, uključujući dapagliflozin, prijavljeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA), uključujući i slučajeve opasne po život. U brojnim slučajevima stanje se očitovalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l (250 mg/dl). Nije poznato je li vjerojatnost pojave DKA veća pri višim dozama dapagliflozina.

U slučaju pojave nespecifičnih simptoma poput mučnine, povraćanja, anoreksije, boli u abdomenu, prekomjerne žeđi, otežanog disanja, konfuzije, neuobičajenog umora ili pospanosti mora se razmotriti rizik od dijabetičke ketoacidoze. Ako se pojave ovi simptomi, potrebno je ustvrditi radi li se u bolesnika o ketoacidozi, neovisno o razini glukoze u krvi.

U bolesnika u kojih se sumnja na DKA ili je ista dijagnosticirana, liječenje dapagliflozinom treba odmah prekinuti.

Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. U oba slučaja, liječenje dapagliflozinom može se ponovno započeti nakon što se bolesnikovo stanje stabiliziralo.

Prije početka liječenja dapagliflozinom, potrebno je u anamnezi bolesnika razmotriti moguće predisponirajuće čimbenike za ketoacidozu.

Bolesnici koji mogu biti pod većim rizikom od DKA uključuju bolesnike s niskom rezervom funkcije beta-stanica (npr. bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju nisku razinu C-peptida ili bolesnici s latentnom autoimunom šećernom bolešću u odraslih (engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) ili bolesnici s pankreatitisom u anamnezi), bolesnike sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, bolesnike kojima su snižene doze inzulina i bolesnike s povećanim zahtjevima za inzulinom zbog akutne bolesti, kirurškog zahvata ili zlouporabe alkohola. SGLT2 inhibitore treba primjenjivati s oprezom u ovih bolesnika.

Ponovno započinjanje liječenja SGLT2 inhibitorima u bolesnika s prethodnom pojavom DKA tijekom liječenja SGLT2 inhibitorima se ne preporučuje, osim ako nije identificiran i razriješen drugi jasni precipitirajući čimbenik.

Sigurnost i djelotvornost dapagliflozina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 nisu ustanovljene te se dapagliflozin ne smije primjenjivati u liječenju bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju da se DKA javlja s čestom učestalošću u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 koji se liječe SGLT2 inhibitorima.

Infekcije mokraćnih putova

U analizi objedinjenih podataka za razdoblje do 24 tjedna, infekcije mokraćnih putova češće su prijavljene kod primjene dapagliflozina nego kod primjene placeba (vidjeti dio 4.8). Pijelonefritis je bio manje česta nuspojava, a učestalost mu je bila podjednaka kao u kontrolnoj skupini. Izlučivanje glukoze mokraćom može biti povezano s povećanim rizikom od infekcije mokraćnih putova; stoga, kod liječenja pijelonefritisa ili urosepse treba razmotriti privremeni prekid liječenja ovim lijekom.

Starije osobe (≥ 65 godina)

U starijih je bolesnika veća vjerojatnost postojanja oštećenja bubrežne funkcije i/ili liječenja antihipertenzivima koji mogu izmijeniti bubrežnu funkciju, poput inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) te blokatora receptora angiotenzina II tipa 1 (ARB). U slučaju oštećenja bubrežne funkcije, za starije osobe vrijede iste preporuke kao i za sve ostale bolesnike (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Među bolesnicima u dobi od ≥ 65 godina nuspojave povezane s oštećenjem bubrežne funkcije ili zatajenjem bubrega imao je veći broj ispitanika liječenih dapagliflozinom nego oni koji su primali placebo. Najčešće prijavljena nuspojava povezana s bubrežnom funkcijom bila je povišenje vrijednosti kreatinina u serumu, koje je u većini slučajeva bilo prolazno i reverzibilno (vidjeti dio 4.8).

U starijih osoba može postojati povećan rizik od deplecije volumena i veća je vjerojatnost da se liječe diureticima. Među bolesnicima u dobi od ≥ 65 godina nuspojave povezane s deplecijom volumena javile su se u većem udjelu u ispitanika liječenih dapagliflozinom (vidjeti dio 4.8).

Iskustvo u liječenju bolesnika starijih od 75 godina je ograničeno. U toj se populaciji ne preporučuje započinjati liječenje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Zatajenje srca

Iskustvo u bolesnika sa zatajenjem srca NYHA stupnja I-II je ograničeno, dok iskustva iz kliničkih ispitivanja u bolesnika sa zatajenjem srca NYHA stupnja III/IV nema.

Primjena u bolesnika liječenih pioglitazonom

Iako uzročno-posljedična veza između dapagliflozina i raka mokraćnog mjehura nije vjerojatna, (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3), kao mjera opreza, ne preporučuje se primjena ovog lijeka u bolesnika koji se istodobno liječe pioglitazonom. Dostupni epidemiološki podaci za pioglitazon ukazuju na blago povećan rizik od raka mokraćnog mjehura u bolesnika sa šećernom bolešću koji se liječe pioglitazonom.

Povišena vrijednost hematokrita

Kod liječenja dapagliflozinom opaženo je povišenje vrijednosti hematokrita (vidjeti dio 4.8). Stoga se preporučuje oprez u bolesnika s već povišenom vrijednošću hematokrita.

Amputacije donjih ekstremiteta

U dugoročnim kliničkim ispitivanjima s drugim SGLT2 inhibitorom, koja su u tijeku, opaženo je povećanje broja slučajeva amputacije donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnog prsta). Nije poznato spada li taj događaj u učinak skupine lijekova (engl. *class effect*). Kao i kod svih bolesnika sa dijabetesom važno je savjetovati bolesnike o rutinskoj, preventivnoj njezi stopala.

Kombinacije koje nisu ispitane

Dapagliflozin nije ispitan u kombinaciji s analogima peptida-1 nalik glukagonu (GLP-1).

Laboratorijske pretrage mokraće

Zbog mehanizma djelovanja ovog lijeka, u bolesnika koji uzimaju ovaj lijek nalaz testa na glukozu u mokraći bit će pozitivan.

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Xigduo se treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5.).

Kirurški zahvat

Xigduo se mora prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

Promjena u kliničkom statusu bolesnika s prethodno reguliranom šećernom bolešću tipa 2

Budući da ovaj lijek sadrži metformin, ako se utvrde odstupanja u laboratorijskim nalazima ili klinička bolest (osobito ako je slabo izražena) u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u kojeg je glikemija do tada bila dobro regulirana lijekom Xigduo, treba odmah potražiti znakove ketoacidoze ili laktacidoze. Procjena treba obuhvatiti određivanje vrijednosti elektrolita i ketona u serumu, glukoze u krvi i, prema indikaciji, pH vrijednosti krvi te vrijednosti laktata, piruvata i metformina. Utvrdi li se bilo koji oblik acidoze, mora se odmah prekinuti primjena ovog lijeka i uvesti odgovarajuće korektivne mjere.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno uzimanje višestrukih doza dapagliflozina i metformina nema značajan utjecaj na farmakokinetiku dapagliflozina i metformina u zdravih ispitanika.

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijeka Xigduo s drugim lijekovima. Sljedeće tvrdnje odraz su dostupnih informacija o pojedinačnim djelatnim tvarima.

Dapagliflozin

Farmakodinamičke interakcije

Diuretici

Ovaj lijek može pojačati diuretički učinak tiazida i diuretika Henleyeve petlje te povećati rizik od dehidracije i hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

Inzulin i inzulinski sekretagozi

Inzulin i inzulinski sekretagozi, poput sulfonilureja, izazivaju hipoglikemiju. Stoga će možda biti potrebna niža doza inzulina ili inzulinskih sekretagoga da bi se smanjio rizik od hipoglikemije kada se navedeni lijekovi primjenjuju u kombinaciji s dapagliflozinom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Farmakokinetičke interakcije

Metabolizam dapagliflozina prvenstveno se odvija putem glukuronidne konjugacije u kojoj posreduje UDP-glukuronoziltransferaza 1A9 (UGT1A9).

U ispitivanjima *in vitro* dapagliflozin nije inhibirao izoenzime citokroma P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 niti je inducirao izoenzime CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. Stoga se ne očekuje da bi ovaj lijek mogao izmijeniti metabolički klirens istodobno primijenjenih lijekova koje navedeni enzimi metaboliziraju.

Učinak drugih lijekova na dapagliflozin

Ispitivanja interakcija provedena sa zdravim ispitanicima, uglavnom primjenom jedne doze, ukazuju na to da pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, vogliboz, hidroklorotiazid, bumetanid, valsartan i simvastatin ne mijenjaju farmakokinetiku dapagliflozina.

Nakon istodobne primjene dapagliflozina i rifampicina (induktora različitih aktivnih prijenosnika i enzima koji metaboliziraju lijekove) primijećeno je smanjenje sustavne izloženosti dapagliflozinu (AUC) od 22%, ali bez klinički značajnog učinka na izlučivanje glukoze mokraćom tijekom 24 sata. Ne preporučuje se prilagođavati dozu. Ne očekuje se klinički značajan učinak s drugim induktorima (npr. karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom).

Nakon istodobne primjene dapagliflozina i mefenaminske kiseline (inhibitora UGT1A9) zabilježeno je povećanje sustavne izloženosti dapagliflozinu od 55%, ali nije bilo klinički značajnog učinka na izlučivanje glukoze mokraćom tijekom 24 sata. Ne preporučuje se prilagođavati dozu.

Učinak dapagliflozina na druge lijekove

U ispitivanjima interakcija provedenima sa zdravim ispitanicima, uglavnom primjenom jedne doze, dapagliflozin nije izmijenio farmakokinetiku pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroklorotiazida, bumetanida, valsartana, digoksina (supstrata Pgp-a) ni varfarina (S-varfarina, supstrata CYP2C9) kao ni antikoagulantni učinak varfarina mjeren INR-om. Kombinacija jedne doze dapagliflozina od 20 mg i simvastatina (supstrata CYP3A4) dovela je do povećanja AUC-a simvastatina za 19% i povećanja AUC-a simvastatinske kiseline za 31%. Povećanje izloženosti simvastatinu i simvastatinskoj kiselini ne smatra se klinički značajnim.

Ostale interakcije

Nisu ispitani učinci pušenja, prehrane, biljnih preparata i alkohola na farmakokinetiku dapagliflozina.

Interferencija s 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) testom

Ne preporučuje se praćenje regulacije glikemije s 1,5-AG testom jer su mjerenja s 1,5-AG nepouzdana u procjeni regulacije glikemije u bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore. Koristite alternativne metode za praćenje regulacije glikemije.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Metformin

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Moguća je interakcija između metformina i kationskih tvari koji se izlučuju putem bubrežnih tubula (npr. cimetidin) jer se oni natječu za iste sustave transporta bubrežnim tubulima. Ispitivanje provedeno sa sedam normalnih zdravih dobrovoljaca pokazalo je da cimetidin u dozi od 400 mg dvaput na dan povećava sustavnu izloženost metforminu (AUC) za 50%, a C_{max} za 81%. Stoga pri istodobnoj primjeni kationskih lijekova koji se izlučuju bubrežnim tubulima treba razmotriti pomno praćenje regulacije glikemije, prilagođavanje doze u okviru preporučenog doziranja te promjene u režimu liječenja šećerne bolesti.

Alkohol

Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre zbog metformina kao djelatne tvari u ovom lijeku (vidjeti dio 4.4). Uzimanje alkohola i lijekova koji sadrže alkohol mora se izbjegavati.

Jodirana kontrastna sredstva

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može uzrokovati nefropatiju uzrokovanu kontrastom, što vodi do nakupljanja metformina i povećanog rizika od laktacidoze. Xigduo se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.).

Kombinacije čija primjena zahtijeva mjere opreza

Glukokortikoidi (primijenjeni sustavno i lokalno), beta-2 agonisti i diuretici sami po sebi djeluju hiperglikemijski. S time treba upoznati bolesnika i češće kontrolirati glukozu u krvi, osobito na početku liječenja ovim lijekovima. Ako je potrebno, dozu lijekova za snižavanje razine glukoze u krvi treba prilagoditi tijekom i po završetku liječenja drugim lijekovima.

Neki lijekovi mogu štetno utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAIL-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, osobito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

Inzulin i inzulinski sekretagozi

Inzulin i inzulinski sekretagozi, kao što su sulfonilureje, uzrokuju hipoglikemiju. Zato su potrebne manje doze inzulina ili inzulinskog sekretagoga kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije kada se koriste u kombinaciji s metforminom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Xigduo ili dapagliflozina u trudnica. Istraživanja na štakorima liječenima dapagliflozinom ukazala su na toksičnost za bubrege u razvoju u razdoblju koje odgovara drugom i trećem tromjesečju ljudske trudnoće (vidjeti dio 5.3). Stoga se ne preporučuje primjena ovog lijeka tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće. Malobrojni podaci primjene metformina u trudnica ne pokazuju povećani rizik od prirodnih malformacija. Istraživanja metformina provedena na životinjama nisu ukazala na štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija i ploda, okot ni postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Kada pacijentica planira ostati trudna, i tijekom trudnoće, preporučuje se da se dijabetes ne liječi ovim lijekom nego da se primjeni inzulin kako bi se razina glukoze u krvi održavala što je moguće bliže normalnoj, kako bi se smanjio rizik malformacija fetusa koji je povezan s abnormalnom razinom glukoze u krvi.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se ovaj lijek ili dapagliflozin (i/ili njegovi metaboliti) u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazali su da se dapagliflozin/metaboliti izlučuju u mlijeko; također su ukazali na farmakološki posredovane učinke lijeka na mladunčad koja siše (vidjeti dio 5.3). Metformin se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Ovaj lijek se ne smije uzimati za vrijeme dojenja.

Plodnost

Nisu ispitivani učinci ovog lijeka ili dapagliflozina na plodnost u ljudi. U mužjaka i ženki štakora dapagliflozin ni u kojoj ispitivanoj dozi nije imao učinak na plodnost. Istraživanja metformina na životinjama nisu ukazala na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Dapagliflozin ili metformin ne utječu ili zanemarivo utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti na rizik od hipoglikemije kod primjene ovog lijeka u kombinaciji s drugim lijekovima koji snižavaju razinu glukoze za koje se zna da uzrokuju hipoglikemiju.

4.8 Nuspojave

Utvrđena je bioekvivalencija lijeka Xigduo s dapagliflozinom i metforminom primijenjenima istodobno (vidjeti dio 5.2). Nisu provedena terapijska klinička ispitivanja sa Xigduo tabletama.

Dapagliflozin plus metformin

Sažetak sigurnosnog profila

U analizi 5 placebom kontroliranih ispitivanja dapagliflozina kao dodatka metforminu, rezultati sigurnosti bili su slični onima iz unaprijed određene objedinjene analize 12 placebom kontroliranih ispitivanja dapagliflozina (vidjeti Dapagliflozin, *Sažetak sigurnosnog profila* u nastavku). Nisu primijećene dodatne nuspojave u skupini koja je primala dapagliflozin i metformin u usporedbi s nuspojavama prijavljenima kod primjene svakoga od tih dvaju lijekova pojedinačno. U zasebnoj objedinjenoj analizi podataka o dapagliflozinu kao dodatku liječenju metforminom, 623 ispitanika liječena su dapagliflozinom u dozi od 10 mg kao dodatkom metforminu, a 523 ispitanika uz metformin su primala placebo.

Dapagliflozin

Sažetak sigurnosnog profila

U unaprijed određenoj analizi objedinjenih podataka iz 13 placebom kontroliranih ispitivanja, 2360 bolesnika liječena su dapagliflozinom u dozi od 10 mg, a 2295 bolesnika primala su placebo.

Najčešće prijavljena nuspojava bila je hipoglikemija, koja je ovisila o vrsti osnovnog liječenja koje se primjenjivalo u pojedinom ispitivanju. Učestalost blažih epizoda hipoglikemije bila je podjednaka u svim liječenim skupinama, uključujući skupinu koja je primala placebo, osim u ispitivanjima dodavanja lijeka terapiji sulfonilurejom (SU) odnosno inzulinom. Kod kombiniranog liječenja sa sulfonilurejom i kad je lijek primijenjen kao dodatak liječenju inzulinom zabilježene su veće stope hipoglikemije (vidjeti dio *Hipoglikemija* u nastavku).

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće su nuspojave zabilježene u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima dapagliflozina u kombinaciji s metforminom, kliničkim ispitivanjima dapagliflozina i kliničkim ispitivanjima metformina te nakon stavljanja lijeka u promet. Nijedna od njih nije bila povezana s dozom.

Nuspojave navedene u nastavku razvrstane su prema učestalosti i organskim sustavima. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave iz kliničkog ispitivanja dapagliflozina i metformina s trenutnim otpuštanjem te iz podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet^a

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
<i>Infekcije i infestacije</i>		vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije ^{*,b,c} infekcije mokraćnih putova ^{*,b,d}	gljivična infekcija ^{**}		
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	hipoglikemija (kad se primjenjuje sa sulfonilurejom ili inzulinom) ^b		deplecija volumena ^{b,e} žed ^{**}	dijabetička ketoacidoza ^k	laktacidoza nedostatak vitamina B12 ^{h,§}
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		poremećaj osjeta okusa [§] omaglica			
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	gastrointestinalni simptomi ^{i,§}		konstipacija ^{**} suha usta ^{**}		
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>					poremećaji jetrene funkcije [§] hepatitis [§]
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>					urtikarija [§] eritem [§] pruritus [§]
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		bol u leđima [*]			
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		dizurija poliurija ^{*,f}	nokturija ^{**} oštećenje bubrega ^{**b}		
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>			vulvovaginalni pruritus ^{**} genitalni pruritus ^{**}		

<i>Pretrage</i>		povišene vrijednosti hematokrita ^g smanjeni klirens bubrežnog kreatinina ^b dislipidemija ⁱ	povišene vrijednosti kreatinina u krvi ^{**,b} povišene vrijednosti ureje u krvi ^{**} smanjenje tjelesne težine ^{**}		
-----------------	--	---	--	--	--

^aTablica prikazuje nuspojave utvrđene na temelju podataka do najviše 24 tjedna liječenja (kratkoročni podaci) neovisno o lijekovima za hitnu regulaciju glikemije, osim nuspojava označenih znakom §, za koje se kategorije nuspojava i učestalosti temelje na informacijama preuzetima iz Sažetka opisa svojstava lijeka za metformin dostupan u Europskoj uniji.

^bZa dodatne informacije vidjeti odgovarajući odlomak u nastavku.

^cVulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije uključuju npr. unaprijed određene preferirane pojmove: vulvovaginalna gljivična infekcija, vaginalna infekcija, balanitis, gljivična genitalna infekcija, vulvovaginalna kandidijaza, vulvovaginitis, kandidalni balanitis, genitalna kandidijaza, genitalna infekcija, genitalna infekcija u muškaraca, infekcija penisa, vulvitis, bakterijski vaginitis, apsces vulve.

^dInfekcije mokraćnog sustava uključuju sljedeće preferirane pojmove, navedene prema redoslijedu učestalosti: infekcija mokraćnog sustava, cistitis, infekcija mokraćnog sustava čiji je uzročnik Escherichia, infekcija mokraćnog i spolnog sustava, pijelonefritis, trigonitis, uretritis, infekcija bubrega i prostatitis.

^eDeplecija volumena uključuje, primjerice, unaprijed određene preferirane pojmove: dehidracija, hipovolemija, hipotenzija.

^fPoliurija uključuje preferirane pojmove: polakizurija, poliurija, pojačano mokrenje.

^gSrednje vrijednosti promjene od početne vrijednosti hematokrita iznosile su 2,30% kod primjene dapagliflozina u dozi od 10 mg i -0,33% kod primjene placeba. Vrijednosti hematokrita >55% prijavljene su u 1,3% ispitanika liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg naspram 0,4% ispitanika koji su primali placebo.

^hDugoročno liječenje metforminom povezano je sa smanjenjem apsorpcije vitamina B12, što vrlo rijetko može dovesti do klinički značajnog nedostatka vitamina B12 (npr. megaloblastične anemije).

ⁱGastrointestinalni simptomi poput mučnine, povraćanja, proljeva, boli u abdomenu i gubitka teka, najčešće se javljaju na početku liječenja, a u većini se slučajeva spontano povlače.

^jSrednje postotne vrijednosti u odnosu na početne vrijednosti kod primjene dapagliflozina u dozi od 10 mg naspram placeba bile su: ukupni kolesterol 2,5% naspram 0,0%; HDL kolesterol 6,0% naspram 2,7%; LDL kolesterol 2,9% naspram -1,0%; trigliceridi -2,7% naspram -0,7%.

^k Vidjeti dio 4.4

^{*}Prijavljeno u $\geq 2\%$ ispitanika liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg i $\geq 1\%$ te u najmanje 3 ispitanika više nego kod primjene placeba.

^{**}Ocijenjeno od strane ispitivača kao moguće povezano, vjerojatno povezano ili povezano s ispitivanim liječenjem i prijavljeno u $\geq 0,2\%$ ispitanika i $\geq 0,1\%$ češće odnosno u najmanje 3 ispitanika više liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg, nego u onih koji su primali placebo.

Opis odabranih nuspojava

Dapagliflozin u kombinaciji s metforminom

Hipoglikemija

U ispitivanju dapagliflozina kao dodatka liječenju metforminom blage epizode hipoglikemije s podjedankom su učestalošću prijavljene u skupini liječenoj dapagliflozinom u dozi od 10 mg i metforminom (6,9%) i u skupini koja je uz metformin primala placebo (5,5%). Nisu prijavljeni teški slučajevi hipoglikemije.

U ispitivanju dapagliflozina kao dodatka metforminu i sulfonilureji, u trajanju do 24 tjedna, manje epizode hipoglikemije su prijavljene kod 12,8% ispitanika koji su dobivali dapagliflozin od 10 mg zajedno sa metforminom i sulfonilurejom i kod 3,7% ispitanika koji su dobivali placebo sa metforminom i sulfonilurejom. Nisu prijavljeni teški slučajevi hipoglikemije.

Dapagliflozin

Hipoglikemija

Učestalost hipoglikemije ovisila je o vrsti osnovnog liječenja koje se primjenjivalo u svakom pojedinom ispitivanju.

U ispitivanjima dapagliflozina kao dodatka liječenju metforminom ili dodatka liječenju sitagliptinom (s metforminom ili bez njega) učestalost blagih epizoda hipoglikemije bila je slična (< 5%) u svim liječenim skupinama, uključujući skupinu koja je primala placebo, do 102. tjedna liječenja. U svim su ispitivanjima teže epizode hipoglikemije bile manje česte i usporedive između skupina liječenih

dapagliflozinom i onih koje su primale placebo. U ispitivanju lijeka kao dodatka liječenju inzulinom primijećene su više stope hipoglikemije (vidjeti dio 4.5).

U ispitivanju lijeka kao dodatka liječenju inzulinom do 104 tjedna, epizode teške hipoglikemije prijavljene su u 0,5% (tjedan 24) odnosno 1,0% (tjedan 104) ispitanika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i inzulin te u 0,5% ispitanika koji su uz inzulin primali placebo u tjednu (24 i 104). Blage epizode hipoglikemije prijavljene su u 40,3% (tjedan 24) odnosno 53,1% (tjedan 104) ispitanika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i inzulin te u 34,0% (tjedan 24) odnosno 41,6% (tjedan 104) ispitanika koji su uz inzulin primali placebo.

Deplecija volumena

Reakcije povezane s deplecijom volumena (uključujući prijave dehidracije, hipovolemije ili hipotenzije) prijavljene su u 1,1% ispitanika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i u 0,7% ispitanika koji su primali placebo; ozbiljne reakcije javile su se u < 0,2% ispitanika, podjednako među onima koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i onima koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije

Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije prijavljene su u 5,5% ispitanika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i u 0,6% ispitanika koji su primali placebo. Infekcije su većinom bile blage do umjerene, pa su ispitanici odgovorili na početni ciklus standardnog liječenja i rijetko su morali prekinuti liječenje dapagliflozinom. Te su infekcije bile češće u žena (u 8,4% onih liječenih dapagliflozinom i 1,2% onih koje su primale placebo), dok je u ispitanika s infekcijom u anamnezi postojala veća vjerojatnost ponovnog razvoja infekcije.

Infekcije mokraćnih putova

Infekcije mokraćnih putova češće su prijavljene kod primjene dapagliflozina u usporedbi s placebom (4,7% naspram 3,5%; vidjeti dio 4.4). Infekcije su većinom bile blage do umjerene, pa su ispitanici odgovorili na početni ciklus standardnog liječenja i rijetko su morali prekinuti liječenje dapagliflozinom. Te su infekcije bile češće u žena, dok je u ispitanika s infekcijom u anamnezi postojala veća vjerojatnost ponovnog razvoja infekcije.

Povišene razine kreatinina

Nuspojave na lijek povezane s povišenim razinama kreatinina su grupirane (npr. smanjen bubrežni klirens kreatinina, oštećenje bubrežne funkcije, povišenje razine kreatinina u krvi i smanjena brzina glomerularne filtracije). Ovako grupirane reakcije prijavljene su u 3,2% bolesnika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg te 1,8% bolesnika koji su primali placebo. U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom ili blagim oštećenjem bubrega (početni eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²), ovako grupirane reakcije prijavljene su u 1,3% bolesnika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg te 0,8% bolesnika koji su primali placebo. Te su reakcije bile češće u bolesnika čiji je početni eGFR iznosio ≥ 30 i < 60 ml/min/1,73 m² (18,5% bolesnika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg naspram 9,3% onih koji su primali placebo).

Daljnja ocjena bolesnika koji su imali nuspojave povezane s bubrežima pokazala je da su se u većine njih razine kreatinina u serumu promijenile za $\leq 0,5$ mg/dl u odnosu na početne vrijednosti. Porast razine kreatinina bio je općenito prolazan tijekom kontinuiranog liječenja ili reverzibilan nakon prekida liječenja.

Paratiroidni hormon (PTH)

Primijećena su blaga povišenja razine PTH-a u serumu, koja su bila izraženija u bolesnika s višim koncentracijama PTH-a na početku liječenja. Mjerenja mineralne gustoće kostiju u bolesnika s normalnom ili blago oštećenom bubrežnom funkcijom nisu ukazala na koštani gubitak tijekom dvogodišnjeg razdoblja liječenja.

Zloćudne bolesti

Tijekom kliničkih ispitivanja ukupan udio ispitanika sa zloćudnim ili nespecificiranim tumorima bio je podjednak među bolesnicima liječenima dapagliflozinom (1,50%) i onima koji su primali placebo/usporedni lijek (1,50%), a u podacima iz istraživanja na životinjama nije bilo signala za kancerogenost niti mutagenost (vidjeti dio 5.3). Kada su se razmatrali slučajevi tumora u različitim organskim sustavima, relativni rizik povezan s dapagliflozinom za neke je tumore bio iznad 1 (mokraćni mjehur, prostata, dojka), a za druge ispod 1 (npr. krv i limfa, jajnik, bubrežni trakt), što nije povećalo ukupan rizik od tumora povezan s dapagliflozinom. Povećan/smanjen rizik nije ni u kojem organskom sustavu bio statistički značajan. S obzirom na to da u nekliničkim istraživanjima nisu utvrđeni tumori kao i na kratkotrajnu latenciju između prvog izlaganja lijeku i dijagnoze tumora, smatra se da uzročna povezanost nije vjerojatna. Budući da se nesrazmjerni broj tumora dojke, mokraćnog mjehura i prostate mora oprezno razmotriti, bit će dodatno istražen u ispitivanjima nakon dobivanja odobrenja za stavljanje u promet.

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

Među ispitanicima u dobi od ≥ 65 godina nuspojave povezane s oštećenjem bubrežne funkcije prijavljene su u 7,7% ispitanika liječenih dapagliflozinom i 3,8% ispitanika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4). Najčešće prijavljena nuspojava povezana s bubrežnom funkcijom bila je povišena vrijednost kreatinina u serumu. Većina navedenih nuspojava bila je prolazna i reverzibilna. Među ispitanicima u dobi od ≥ 65 godina nuspojave deplecije volumena, najčešće prijavljene u vidu hipotenzije, prijavljene su u 1,7% ispitanika koji su primali dapagliflozin i 0,8% ispitanika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Uklanjanje dapagliflozina hemodijalizom nije ispitano. Najučinkovitiji način uklanjanja metformina i laktata je hemodijalizom.

Dapagliflozin

Dapagliflozin nije imao toksičnih učinaka u zdravih ispitanika kod primjene jednokratnih peroralnih doza do 500 mg (50 puta više od maksimalne dopuštene doze u ljudi). U tih se ispitanika glukoza u mokraći mogla utvrditi tijekom razdoblja koje je ovisilo o dozi (najmanje 5 dana za dozu od 500 mg), ali nisu prijavljene dehidracija, hipotenzija ni neravnoteža elektrolita, kao ni klinički značajan učinak na QTc-interval. Incidencija hipoglikemije bila je slična kao kod primjene placeba. U kliničkim ispitivanjima u kojima su u zdravih ispitanika i u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 tijekom 2 tjedna primjenjivane doze do 100 mg jednom na dan (10 puta više od maksimalne preporučene doze u ljudi) incidencija hipoglikemije bila je nešto viša nego u ispitanika koji su primali placebo i nije bila povezana s dozom. Stope nuspojave uključujući dehidraciju i hipotenziju, bile su podjednake kao u ispitanika koji su primali placebo i nisu primijećene klinički značajne promjene laboratorijskih parametara povezane s dozom, uključujući vrijednosti elektrolita u serumu i biokemijske pokazatelje bubrežne funkcije.

U slučaju predoziranja treba uvesti odgovarajuće potporno liječenje u skladu s kliničkim statusom bolesnika.

Metformin

Predožiranje visokim dozama ili popratni rizici kod primjene metformina mogu dovesti do laktacidoze. Laktacidoza je hitno medicinsko stanje koje se mora liječiti u bolnici.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, Kombinacije oralnih antihiperglikemika, ATK oznaka: A10BD15

Mehanizam djelovanja

Xigduo sadrži kombinaciju dvaju antihiperglikemijskih lijekova s različitim, ali komplementarnim mehanizmima djelovanja koji poboljšavaju regulaciju glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2: dapagliflozin, inhibitor suprijenosnika natrija-glukoze 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2), i metforminklorid, lijek iz skupine bigvanida.

Dapagliflozin

Dapagliflozin je vrlo snažan (Ki: 0,55 nM), selektivan i reverzibilan inhibitor suprijenosnika natrija-glukoze 2 (SGLT2)

SGLT2 je selektivno eksprimiran u bubrezima, a ekspresija nije uočena u više od 70 drugih tkiva, uključujući jetru, skeletne mišiće, masno tkivo, dojke, mokraćni mjehur i mozak. SGLT2 je glavni prijenosnik odgovoran za reapsorpciju glukoze iz glomerularnog filtrata natrag u krvotok. Unatoč postojanju hiperglikemije u šećernoj bolesti tipa 2, reapsorpcija filtrirane glukoze se nastavlja. Dapagliflozin poboljšava razine glukoze u plazmi i natašte i postprandijalno smanjujući reapsorpciju glukoze u bubrezima, što dovodi do izlučivanja glukoze mokraćom. To je izlučivanje glukoze (glikozurija) vidljivo nakon prve doze, kontinuirano traje tijekom 24-satnog doznog intervala i održava se za cijelog trajanja liječenja. Količina glukoze koja se ovim mehanizmom izluči putem bubrega ovisi o koncentraciji glukoze u krvi i brzini glomerularne filtracije (GFR). Dapagliflozin ne ometa normalnu endogenu proizvodnju glukoze kao odgovor na hipoglikemiju. Dapagliflozin djeluje neovisno o lučenju inzulina i djelovanju inzulina. U kliničkim ispitivanjima dapagliflozina opaženo je poboljšanje procjene modela homeostaze za funkciju beta-stanica (HOMA beta-stanica).

Izlučivanje glukoze mokraćom (glikozurija) koje potiče dapagliflozin povezano je s gubitkom kalorija i smanjenjem tjelesne težine. Dapagliflozinom izazvana inhibicija suprijenosa glukoze i natrija također je povezana s blagom diurezom i prolaznom natriurezom.

Dapagliflozin ne inhibira druge prijenosnike glukoze važne za prijenos glukoze u periferna tkiva i > 1400 puta je selektivniji za SGLT2 nego za SGLT1, najvažniji prijenosnik u crijevima odgovoran za apsorpciju glukoze.

Metformin

Metformin je bigvanid koji djeluje antihiperglikemijski te tako snižava i bazalne i postprandijalne vrijednosti glukoze u krvi. Ne stimulira lučenje inzulina te stoga ne izaziva hipoglikemiju.

Metformin može djelovati putem triju mehanizama:

- smanjujući proizvodnju glukoze u jetri time što inhibira glukoneogenezu i glikogenolizu,
- umjereno povećavajući osjetljivost na inzulini, čime se poboljšava unos i iskorištavanje glukoze u perifernim tkivima u mišićima,
- usporavajući apsorpciju glukoze u crijevima.

Metformin potiče unutarstaničnu sintezu glikogena tako što djeluje na glikogen sintazu. Metformin povećava transportni kapacitet specifičnih tipova membranskih prijenosnika glukoze (GLUT-1 i GLUT-4).

Farmakodinamički učinci

Dapagliflozin

U zdravih ispitanika i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 je nakon primjene dapagliflozina primijećeno povećanje količine glukoze izlučene mokraćom. U ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su tijekom 12 tjedana primali dozu dapagliflozina od 10 mg na dan u mokraću je izlučeno približno 70 g glukoze na dan (što odgovara 280 kcal na dan). Znakovi održanog izlučivanja glukoze primijećeni su u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su primali dozu dapagliflozina od 10 mg na dan u trajanju do 2 godine.

Ovo izlučivanje glukoze mokraćom potaknuto dapagliflozinom dovodi i do osmotske diureze i povećanja volumena mokraće u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2. Povećanje volumena mokraće u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg održalo se do 12. tjedna i iznosio je približno 375 ml na dan. Povećanje volumena mokraće povezano je s blagim i prolaznim povećanjem izlučivanja natrija mokraćom koje nije bilo udruženo s promjenama koncentracije natrija u serumu.

Izlučivanje mokraćne kiseline mokraćom također se privremeno povećalo (tijekom 3-7 dana), a bilo je praćeno trajnim smanjenjem koncentracije mokraćne kiseline u serumu. U 24. tjednu se smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u serumu kretalo između -48,3 i -18,3 mikromola/l (-0,87 do -0,33 mg/dl).

Farmakodinamika dapagliflozina u dozi od 5 mg dvaput na dan i dapagliflozina u dozi od 10 mg jedanput na dan uspoređena je u zdravih ispitanika. Inhibicija reapsorpcije glukoze u bubrezima u stanju dinamičke ravnoteže i količina glukoze izlučene mokraćom tijekom razdoblja od 24 sata bila je jednaka kod oba režima doziranja.

Metformin

Neovisno o djelovanju na glikemiju, metformin u ljudi ima povoljan učinak na metabolizam lipida. Kontrolirana srednjoročna ili dugoročna klinička ispitivanja pokazala su da metformin u terapijskim dozama snižava razine ukupnog i LDL kolesterola te triglicerida.

U kliničkim istraživanjima upotreba metformina je bila povezana ili sa stabilnom tjelesnom težinom ili s umjerenim gubitkom tjelesne težine.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Istodobna primjena dapagliflozina i metformina ispitana je u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 u kojih glikemija nije bila dovoljno dobro regulirana metforminom samim ili u kombinaciji s inhibitorom DPP-4 (sitagliptinom), sulfonilurejom ili inzulinom. Liječenje dapagliflozinom i metforminom u svim dozama dovelo je do klinički relevantnih i statistički značajnih poboljšanja vrijednosti HbA1c i glukoze u plazmi natašte u usporedbi s placebom u kombinaciji s metforminom. Ti klinički značajni učinci na glikemiju održali su se u dugoročnim produžecima ispitivanja do 104. tjedna. Smanjenje vrijednosti HbA1c opaženo je u svim podskupinama, uključujući podskupine prema spolu, dobi, rasi, trajanju bolesti i indeksu tjelesne mase (BMI) na početku ispitivanja. Osim toga, u tjednu 24 primijećeno je klinički relevantno i statistički značajno poboljšanje srednjih promjena tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost u skupini koja je primala kombinirano liječenje dapagliflozinom i metforminom u usporedbi s kontrolnom skupinom. Smanjenje tjelesne težine u dugoročnim se produžecima ispitivanjima održalo do 208 tjedana. Osim toga, primjena dapagliflozina dvaput na dan kao dodatka liječenju metforminom pokazala se učinkovitom i sigurnom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Nadalje, dva 12 tjedna, placebom kontrolirana ispitivanja su provedena kod bolesnika s nedovoljno dobro reguliranom šećernom bolešću tipa 2 i hipertenzijom.

Regulacija glikemije

U 52-tjednom ispitivanju neinferiornosti kontroliranom aktivnim lijekom (s produžecima od 52, odnosno 104 tjedna) ocjenjivao se dapagliflozin u dozi od 10 mg kao dodatak metforminu u usporedbi sa sulfonilurejom (glipizidom) kao dodatkom metforminu u bolesnika u kojih glikemija nije bila dovoljno dobro regulirana ($HbA1c > 6,5\%$ i $\leq 10\%$). Rezultati su pokazali podjednako srednje smanjenje vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost do 52. tjedna u usporedbi s glipizidom, čime je dokazana neinferiornost (Tablica 2). U 104. tjednu prilagođena srednja promjena vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost iznosila je $-0,32\%$ za dapagliflozin te $-0,14\%$ za glipizid. U 208. tjednu, prilagođena srednja promjena vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost iznosila je $-0,10\%$ za dapagliflozin te $0,20\%$ za glipizid. Barem jednu epizodu hipoglikemije imao je značajno manji udio ispitanika u skupini liječenoj dapagliflozinom (3,5% tijekom 52 tjedna, 4,3% tijekom 104 tjedna i 5,0% tijekom 208 tjedana) nego u skupini koja je primala glipizid (40,8% tijekom 52 tjedna, 47% tijekom 104 tjedna i 50,0% tijekom 208 tjedana). Udio ispitanika koji su ostali u ispitivanju u 104. i 208. tjednu je bio 56,2% odnosno 39,7% u skupini liječenoj dapagliflozinom i 50,0% odnosno 34,6% u skupini liječenoj glipizidom.

Tablica 2. Rezultati ispitivanja kontroliranog aktivnim lijekom u kojem su se uspoređivali dapagliflozin i glipizid kao dodaci metforminu nakon 52 tjedna (LOCF^a)

Parametar	Dapagliflozin + metformin	Glipizid + metformin
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Početna vrijednost (srednja)	7,69	7,74
Promjena od početne vrijednosti ^c	-0,52	-0,52
Razlika u odnosu na glipizid + metformin ^c (95% CI)	0,00 ^d (-0,11; 0,11)	
Tjelesna težina (kg)		
Početna vrijednost (srednja)	88,44	87,60
Promjena od početne vrijednosti ^c	-3,22	1,44
Razlika u odnosu na glipizid + metformin ^c (95% CI)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^aLOCF: Prijenos zadnjih zabilježenih vrijednosti (*Last observation carried forward*)

^bRandomizirani i liječeni ispitanici kod kojih je mjerena djelotvornost pri početnoj vrijednosti i barem jednom nakon početne vrijednosti

^cSrednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost

^dNeinferiornost u odnosu na glipizid + metformin

*p-vrijednost < 0,0001

Dapagliflozin kao dodatak liječenju sa metforminom samim, metforminom u kombinaciji sa sitagliptinom, sulfonilurejom ili inzulinom (s ili bez dodatnih peroralnih lijekova za snižavanje razine glukoze, uključujući metformin) doveo je do statistički značajnih srednjih smanjenja vrijednosti HbA1c u 24. tjednu u usporedbi s ispitanicima koji su primali placebo ($p < 0,0001$; Tablice 3, 4 i 5). Dapagliflozin u dozi od 5 mg dvaput na dan doveo je do statistički značajnih smanjenja vrijednosti HbA1c u 16. tjednu u usporedbi s ispitanicima koji su primali placebo ($p < 0,0001$; Tablica 3)

Smanjenja vrijednosti HbA1c primijećena u tjednu 24 održala su se u ispitivanjima lijeka kao dodatka kombiniranom liječenju. U ispitivanju lijeka kao dodatka liječenju metforminom, smanjenja vrijednosti HbA1c održala su se do tjedna 102 (prilagođena srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost iznosila je $-0,78\%$ za dapagliflozin u dozi od 10 mg i $0,02\%$ za placebo). U tjednu 48 za metformin i sitagliptin, prilagođena srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost iznosila je $-0,44\%$ za dapagliflozin u dozi od 10 mg te $0,15\%$ za placebo. U tjednu 104 za inzulin (s ili bez dodatnih lijekova za snižavanje razine glukoze, uključujući metformin), prilagođena srednja promjena smanjenja vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost iznosila je $-0,71\%$ za dapagliflozin u dozi od 10 mg te $-0,06\%$ za placebo. U tjednu 48 i 104 doza inzulina ostala je stabilna u odnosu na početnu dozu u ispitanika liječenih dapagliflozinom od 10 mg, u prosječnoj dozi od 76 IU na dan. U skupini koja je primala placebo zabilježeno je povećanje od 10,5 IU na dan u odnosu na početnu dozu (srednja prosječna doza od 84 IU na dan) u tjednu 48 odnosno 18,3 IU na dan u odnosu na početnu

dozu (srednja prosječna doza od 92 IU na dan) u tjednu 104. Udio ispitanika koji su nastavili sudjelovati u ispitivanju nakon tjedna 104 iznosio je 72,4% u skupini liječenoj dapagliflozinom u dozi od 10 mg i 54,8% u skupini koja je primala placebo.

U zasebnoj analizi ispitanika koji su primali inzulin u kombinaciji s metforminom, smanjenja vrijednosti HbA1c slična onima viđenima u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji su zabilježena u ispitanika koji su uz inzulin i metformin primali i dapagliflozin. U ispitanika liječenih dapagliflozinom u kombinaciji s inzulinom i metforminom promjena vrijednosti HbA1c u tjednu 24 je u odnosu na početnu vrijednost iznosila -0,93%.

Tablica 3. Rezultati placebom kontroliranih ispitivanja dapagliflozina kao dodatka u kombiniranom liječenju metforminom ili metforminom i sitagliptinom u trajanju od 24 tjedna (LOCF^a)

N ^c	Dodatak kombiniranom liječenju					
	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
	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Početna vrijednost (srednja)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Promjena od početne vrijednosti ^d	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Razlika u odnosu na placebo ^d (95% CI)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,35* (-0,52; -0,18)		-0,40* (-0,58; -0,23)	
Ispitanici (%) koji su postigli: HbA1c < 7%						
Prilagođeno za početnu vrijednost	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
Tjelesna težina (kg)						
Početna vrijednost (srednja)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Promjena od početne vrijednosti ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Razlika u odnosu na placebo ^d (95% CI)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,88*** (-2,52; -1,24)		-1,87* (-2,61; -1,13)	

Kratice: QD: jedanput na dan; BID: dvaput na dan

¹Metformin \geq 1500 mg na dan; ²sitagliptin 100 mg na dan

^aLOCF: Prijenos zadnjih zabilježenih vrijednosti (prije primjene terapije za hitnu regulaciju glikemije u ispitanika kojima je primijenjena takva terapija) (*Last observation carried forward*)

^bPlacebom kontrolirano 16-tjedno ispitivanje

^cSvi randomizirani ispitanici koji su tijekom kratkoročnog dvostruko slijepog razdoblja uzeli barem jednu dozu ispitivanog lijeka u dvostruko slijepom ispitivanju

^dSrednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost

*p-vrijednost < 0,0001 u odnosu na placebo + peroralni lijek za snižavanje razine glukoze

**p-vrijednost < 0,05 u odnosu na placebo + peroralni lijek za snižavanje razine glukoze

***Postotna promjena tjelesne težine analizirana je kao ključna sekundarna mjera ishoda (p < 0,0001); apsolutna promjena tjelesne težine (u kg) analizirana je s nominalnom p-vrijednošću (p < 0,0001).

Tablica 4. Rezultati placebom kontroliranog ispitivanja dapagliflozina kao dodatka u kombiniranom liječenju metforminom i sulfonilurejom u trajanju 24 tjedna

	Dodatak kombiniranom liječenju sulfonilureja + metformin¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Početna vrijednost (srednja)	8,08	8,24
Promjena od početne vrijednosti ^c	-0,86	-0,17
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-0,69* (-0,89; -0,49)	
Ispitanici (%) koji postižu: HbA1c < 7%		
Prilagođeno za početnu vrijednost	31,8*	11,1
Tjelesna težina (kg)		
Početna vrijednost (srednja)	88,57	90,07
Promjena od početne vrijednosti ^c	-2,65	-0,58
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-2,07* (-2,79; -1,35)	

¹Metformin (oblici sa trenutnim ili produljenim oslobađanjem) ≥ 1500 mg/dan plus maksimalna podnošljiva doza sulfonilureje, koja mora biti najmanje pola maksimalne doze, tijekom najmanje 8 tjedana prije uključivanja u ispitivanje.

^aRandomizirani i liječeni bolesnici kod kojih je mjerena djelotvornost pri početnoj vrijednosti i barem jednom nakon početne vrijednosti

^bHbA1c analiziran tijekom korištenja LRM (Longitudinalna analiza ponovljenih mjerenja)

^cSrednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost

* p-vrijednost < 0,0001 u odnosu na placebo + peroralni lijek/ovi za snižavanje razine glukoze

Tablica 5. Rezultati placebom kontroliranog ispitivanja dapagliflozina u kombinaciji s inzulinom (samim ili s peroralnim lijekovima za snižavanje razine glukoze, uključujući metformin) nakon 24 tjedna (LOCF^a)

Parametar	Dapagliflozin 10 mg + inzulin ± peroralni lijekovi za snižavanje razine glukoze ²	Placebo + inzulin ± peroralni lijekovi za snižavanje razine glukoze ²
N ^b	194	193
HbA1c (%)		
Početna vrijednost (srednja)	8,58	8,46
Promjena od početne vrijednosti ^c	-0,90	-0,30
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Tjelesna težina (kg)		
Početna vrijednost (srednja)	94,63	94,21
Promjena od početne vrijednosti ^c	-1,67	0,02
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Srednja dnevna doza inzulina (IU)¹		
Početna vrijednost (srednja)	77,96	73,96
Promjena od početne vrijednosti ^c	-1,16	5,08
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Ispitanici sa smanjenjem srednje dnevne doze inzulina od najmanje 10% (%)	19,7**	11,0

^aLOCF (*Last observation carried forward*): Prijenos posljednjih zabilježenih vrijednosti (prije ili na dan prvog povećanja doze inzulina, ako je potrebno)

^bSvi randomizirani bolesnici koji su tijekom kratkoročnog dvostruko slijepog razdoblja uzeli barem jednu dozu ispitivanog lijeka u dvostruko slijepom ispitivanju

^cSrednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost i prisutnost peroralnih lijekova za snižavanje razine glukoze

*p-vrijednost < 0,0001 u odnosu na placebo + inzulin ± peroralni lijek za snižavanje razine glukoze

**p-vrijednost < 0,05 u odnosu na placebo + inzulin ± peroralni lijek za snižavanje razine glukoze

¹Povećanje doze inzulina (uključujući kratkodjelujući, srednjedugodjelujući i bazalni inzulin) bilo je dopušteno samo ako su ispitanici zadovoljili unaprijed utvrđene kriterije za glukozu u plazmi natašte.

²Pedeset posto ispitanika je na početku liječenja primalo inzulin; 50% ih je uz inzulin primalo 1 ili 2 peroralna lijeka za snižavanje razine glukoze: u potonjoj je skupini 80% ispitanika primalo samo metformin, 12% metformin i sulfonilureju, a ostali su primali druge peroralne lijekove za snižavanje razine glukoze.

Glukoza u plazmi natašte

Liječenje dapagliflozinom kao dodatkom liječenju metforminom samim (dapagliflozin u dozi od 10 mg jedanput na dan ili dapagliflozin u dozi od 5 mg dvaput na dan) ili liječenju metforminom u kombinaciji sa sitagliptinom, sulfonilurejom ili inzulinom dovelo je do statistički značajnih smanjenja vrijednosti glukoze u plazmi natašte (-1,90 do -1,20 mmol/l [-34,2 do -21,7 mg/dl]) u usporedbi s placebom (-0,58 do 0,18 mmol/l [-10,4 do 3,3 mg/dl]) u tjednu 16 (5 mg dvaput na dan) ili tjednu 24. Ovaj je učinak primijećen u prvom tjednu liječenja, a održao se u ispitivanjima produženima do tjedna 104.

Vrijednosti glukoze postprandijalno

Liječenje dapagliflozinom u dozi od 10 mg kao dodatkom sitagliptinu i metforminu dovelo je do smanjenja razine glukoze 2 sata nakon obroka, koje je zabilježeno u 24. tjednu i održalo se do tjedna 48.

Tjelesna težina

Dapagliflozin kao dodatak liječenju metforminu samom ili u kombinaciji sa sitagliptinom, sulfonilurejom ili inzulinom (s ili bez dodatnih lijekova za snižavanje razine glukoze, uključujući metformin) doveo je do statistički značajnog smanjenja tjelesne težine u 24. tjednu. ($p < 0,0001$, Tablica 3, 4 i 5). Ti su se učinci održali u dugoročnim ispitivanjima. U 48. tjednu, razlika kod primjene dapagliflozina kao dodatka metforminu i sitagliptinu u usporedbi s placebom iznosila je -2,07 kg. U 102. tjednu razlika kod primjene dapagliflozina kao dodatka metforminu odnosno inzulinu u usporedbi s placebom iznosila je -2,14 kg odnosno -2,88 kg.

U ispitivanju neinferiornosti, kontroliranom aktivnim lijekom kao dodatak liječenju metforminom, dapagliflozin je u usporedbi s glipizidom doveo do statistički značajne promjene tjelesne težine od -4,65 kg u 52. tjednu ($p < 0,0001$, Tablica 2) koja je održana u 104. i 208. tjednu (-5,06 kg odnosno -4,38 kg).

U 24-tjednom ispitivanju sa 182 ispitanika sa šećernom bolešću čiji je tjelesni sastav ocijenjen uz pomoć denzitometrije (DXA) pokazalo se da kod primjene dapagliflozina u dozi od 10 mg s dodatkom metformina u usporedbi s placebom s dodatkom metformina dolazi do smanjenja tjelesne težine i mase masnog tkiva (izmjereno primjenom DXA), a ne do smanjenja mase nemasnog tkiva i gubitka tekućine. U podispitivanju u kojem je primijenjeno oslikavanje magnetskom rezonancijom, liječenje dapagliflozinom u dozi od 10 mg i metforminom dovelo je do smanjenja brojčane vrijednosti visceralnog masnog tkiva u usporedbi s liječenjem placebom i metforminom.

Krvni tlak

U unaprijed određenoj analizi objedinjenih podataka iz 13 placebom kontroliranih ispitivanja, liječenje dapagliflozinom u dozi od 10 mg u tjednu 24 rezultiralo je promjenom sistoličkog krvnog tlaka u odnosu na početnu vrijednost za -3,7 mmHg, a dijastoličkog za -1,8 mmHg, dok je kod primjene placeba ta promjena iznosila -0,5 mmHg za sistolički i -0,5 mmHg za dijastolički krvni tlak. Slična smanjenja primijećena su do 104. tjedna.

U dva 12-tjedna, placebom kontrolirana ispitivanja ukupno su 1062 bolesnika s nedovoljno dobro reguliranom šećernom bolešću tipa 2 i hipertenzijom (unatoč postojećoj stabilnoj terapiji ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzinskih receptora u jednom ispitivanju, odnosno ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzinskih receptora uz još jedan dodatni antihipertenziv u drugom ispitivanju) liječena dapagliflozinom u dozi od 10 mg ili placebom. U 12. tjednu u oba ispitivanja, dapagliflozin u dozi od 10 mg plus uobičajena antidijabetička terapija doveli su do poboljšanja vrijednosti HbA1c za prosječno 3,1 te snizili za placebo korigiran sistolički krvni tlak za prosječno 4,3 mmHg.

Kardiovaskularna sigurnost

Provedena je meta-analiza kardiovaskularnih događaja u kliničkom programu. U kliničkom je programu na početku liječenja 34,4% ispitanika imalo neku kardiovaskularnu bolest (osim hipertenzije) u anamnezi, a njih 67,9% imalo je hipertenziju. Kardiovaskularne epizode ocjenjivalo je neovisno povjerenstvo. Primarna mjera ishoda bila je vrijeme do prve pojave jednog od sljedećih ishoda: smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, moždanog udara, infarkta miokarda ili hospitalizacije zbog nestabilne angine. Stopa primarnih epizoda iznosila je 1,62% na bolesnik-godinu u ispitanika liječenih dapagliflozinom i 2,06% na bolesnik-godinu u ispitanika liječenih usporednim lijekom. Omjer rizika kod usporedbe dapagliflozina i usporednog lijeka bio je 0,79 (95% intervala pouzdanosti [CI]: 0,58; 1,07), što ukazuje na činjenicu da se u toj analizi dapagliflozin ne povezuje s povećanjem kardiovaskularnog rizika u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Kod smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda i moždanog udara primijećen je omjer hazarda od 0,77 (95% CI: 0,54; 1,10).

Bolesnici s početnom vrijednošću HbA1c \geq 9%

U unaprijed određenoj analizi ispitanika s početnom vrijednošću HbA1c \geq 9% liječenje dapagliflozinom u dozi od 10 mg dovelo je do statistički značajnih smanjenja vrijednosti HbA1c u tjednu 24 kad je lijek primijenjen kao dodatak liječenju metforminom (prilagođena srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost: -1,32% za dapagliflozin i -0,53% za placebo).

Metformin

U prospektivnom randomiziranom ispitivanju (UKPDS) utvrđeni su dugoročni povoljni učinci intenzivne regulacije glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Analiza rezultata u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom liječenih metforminom nakon neuspjele regulacije glikemije samo dijetom pokazala je sljedeće:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od bilo koje komplikacije povezane sa šećernom bolešću u skupini liječenoj metforminom (29,8 događaja na 1000 bolesnik-godina) u odnosu na skupinu bolesnika u kojih je glikemija bila regulirana samo dijetom (43,3 događaja na 1000 bolesnik-godina), $p=0,0023$, i u odnosu na objedinjene podatke iz skupina koje su uzimale samo sulfonilureju ili primale samo inzulin (40,1 događaja na 1000 bolesnik-godina), $p=0,0034$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od bilo koje smrtnosti povezane sa šećernom bolešću: metformin: 7,5 događaja na 1000 bolesnik-godina; skupina bolesnika u kojih je glikemija regulirana samo dijetom: 12,7 događaja na 1000 bolesnik-godina, $p=0,017$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupne smrtnosti: 13,5 događaja na 1000 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali metformin naspram 20,6 događaja na 1000 bolesnik-godina u skupini bolesnika u kojih je glikemija regulirana samo dijetom ($p=0,011$), odnosno 18,9 događaja na 1000 bolesnik-godina za objedinjene podatke iz skupina koje su uzimale samo sulfonilureju ili primale samo inzulin ($p=0,021$);
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin: 11 događaja na 1000 bolesnik-godina, skupina bolesnika u kojih je glikemija regulirana samo dijetom: 18 događaja na 1000 bolesnik-godina ($p=0,01$).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Xigduo u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju šećerne bolesti tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Xigduo kombinirane tablete smatraju se bioekvivalentnima istodobnoj primjeni odgovarajućih doza dapagliflozina i metforminklorida primijenjenih zajedno u zasebnim tabletama.

Farmakokinetika dapagliflozina u dozi od 5 mg dvaput na dan i dapagliflozina u dozi od 10 mg jedanput na dan uspoređena je u zdravih ispitanika. Kod primjene dapagliflozina u dozi od 5 mg dvaput na dan ukupna izloženost lijeku (AUC_{ss}) tijekom razdoblja od 24 sata bila je slična onoj kod primjene dapagliflozina u dozi od 10 mg jedanput na dan. Kao što je i očekivano, kod primjene dapagliflozina u dozi od 5 mg dvaput na dan u usporedbi s dozom od 10 mg jedanput na dan primijećeno je smanjenje vršnih koncentracija dapagliflozina u plazmi (C_{max}) te povećanje najnižih koncentracija dapagliflozina u plazmi (C_{min}).

Interakcija s hranom

Primjena ovog lijeka nakon punomasnog obroka u usporedbi s primjenom natašte u zdravih dobrovoljaca dovela je do jednake razine izloženosti i dapagliflozinu i metforminu. Obrok je odgodio je postizanje vršnih koncentracija za 1 do 2 sata te smanjio maksimalne koncentracije dapagliflozina u plazmi za 29%, a metformina za 17%. Ove se promjene ne smatraju klinički značajnima.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika u pedijatrijskoj populaciji nije ispitana.

Sljedeće tvrdnje odražavaju farmakokinetička svojstva pojedinačnih djelatnih tvari ovog lijeka.

Dapagliflozin

Apsorpcija

Dapagliflozin se nakon peroralne primjene brzo i dobro apsorbirao. Maksimalne koncentracije dapagliflozina u plazmi (C_{max}) su obično bile dosegnute unutar 2 sata nakon primjene natašte. Geometrijske srednje vrijednosti C_{max} i AUC_{τ} dapagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene doza dapagliflozina od 10 mg jedanput na dan iznosile su 158 ng/ml, odnosno 628 ng h/ml. Apsolutna bioraspoloživost dapagliflozina nakon peroralne primjene doze od 10 mg iznosi 78%.

Distribucija

Otprilike 91% dapagliflozina veže se za proteine. Vežanje za proteine nije se izmijenilo kod različitih bolesti (npr. oštećenja bubrežne ili jetrene funkcije). Prosječni volumen distribucije dapagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 118 litara.

Biotransformacija

Dapagliflozin se u velikoj mjeri metabolizira, pri čemu se prvenstveno stvara dapagliflozin 3-O-glukuronid, koji je neaktivan metabolit. Dapagliflozin 3-O-glukuronid i drugi metaboliti ne pridonose snižavanju razine glukoze. U stvaranju dapagliflozin 3-O-glukuronida posreduje UGT1A9, enzim prisutan u jetri i bubrezima. Metabolizmom posredovanim CYP izoenzimima odvija se mali dio klirensa u ljudi.

Eliminacija

Nakon jedne peroralne doze dapagliflozina od 10 mg u zdravih ispitanika srednji terminalni poluvijek ($t_{1/2}$) dapagliflozina u plazmi iznosio je 12,9 sati. Srednji ukupni sistemski klirens dapagliflozina nakon intravenske primjene iznosio je 207 ml/min. Dapagliflozin i srodni metaboliti prvenstveno se eliminiraju mokraćom, od čega manje od 2% kao dapagliflozin u neizmijenjenom obliku. Nakon primjene [^{14}C] dapagliflozina u dozi od 50 mg pronađeno je 96% lijeka, od čega 75% u mokraći i 21% u fecesu. U fecesu je približno 15% doze izlučeno u obliku ishodišnog spoja.

Linearnost

Izloženost dapagliflozinu povećavala se proporcionalno povećanju doze dapagliflozina u rasponu doza od 0,1 do 500 mg, dok se farmakokinetika nije mijenjala s vremenom nakon ponovljenih dnevnih doza primjenjivanih tijekom najdulje 24 tjedna.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

U stanju dinamičke ravnoteže (20 mg dapagliflozina jedanput na dan tijekom 7 dana) u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 i blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem bubrežne funkcije (određeno klirensom ioheksola iz plazme) prosječna sustavna izloženost dapagliflozinu bila je 32%, 60% odnosno 87% viša nego u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 i normalnom bubrežnom funkcijom. Izlučivanje glukoze u mokraću tijekom 24 sata u stanju dinamičke ravnoteže uvelike je ovisilo o bubrežnoj funkciji pa se tako u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i normalnom bubrežnom funkcijom izlučilo 85 g glukoze na dan, u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega 52 g glukoze na dan, u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega 18 g glukoze na dan, a u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i teškim oštećenjem bubrežne funkcije 11 g glukoze na dan. Učinak hemodijalize na izloženost dapagliflozinu nije poznat.

Oštećenje jetrene funkcije

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A i B) srednja vrijednost C_{max} dapagliflozina bila je do 12% viša, a AUC-a do 36% viša nego u odgovarajućih zdravih kontrolnih ispitanika. Ove se razlike nisu smatrale klinički značajnima. U bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) srednja vrijednost C_{max} dapagliflozina bila je 40% viša, a AUC-a 67% viša nego u odgovarajućih zdravih kontrolnih ispitanika.

Starije osobe (≥ 65 godina)

Ne dolazi do klinički značajnog povećanja izloženosti temeljenog isključivo na dobi u ispitanika u dobi do 70 godina. Međutim, može se očekivati povećana izloženost kao posljedica smanjene bubrežne funkcije zbog starije dobi. Nema dovoljno podataka da bi se donijeli zaključci o izloženosti u bolesnika starijih od 70 godina.

Spol

Procijenjeno je da je srednja vrijednost AUC_{ss} dapagliflozina u žena približno 22% veća nego u muškaraca.

Rasa

Nije bilo klinički značajnih razlika u sustavnoj izloženosti između bijelaca, crnaca i ispitanika azijskog podrijetla.

Tjelesna težina

Utvrđeno je da se izloženost dapagliflozinu smanjuje s povećanjem tjelesne težine. Zbog toga u bolesnika male tjelesne težine izloženost lijeku može biti nešto veća, a u bolesnika velike tjelesne težine nešto manja. Međutim, razlike u izloženosti nisu se smatrale klinički značajnima.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika u pedijatrijskoj populaciji nije ispitana.

Metformin

Apsorpcija

Nakon primjene peroralne doze metformina, t_{max} se postiže za 2,5 h. Apsolutna bioraspoloživost tablete metformina od 500 mg ili 850 mg iznosi približno 50-60% u zdravih osoba. Nakon primjene peroralne doze neapsorbirani dio pronađen u fecesu iznosio je 20-30%.

Nakon peroralne primjene apsorpcija metformina je nepotpuna jer dolazi do zasićenja. Pretpostavlja se da farmakokinetika apsorpcije metformina nije linearna. Pri uobičajenim dozama i režimima primjene metformina koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u plazmi postižu se unutar 24-48 sati i obično su niže od 1 $\mu\text{g/ml}$. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima vršne vrijednosti metformina u plazmi (C_{max}) nisu čak ni pri najvišim dozama prelazile vrijednost od 4 $\mu\text{g/ml}$.

Distribucija

Vežanje za proteine u plazmi je zanemarivo. Metformin se raspodjeljuje u eritrocite. Vršna koncentracija u krvi niža je nego u plazmi, a postiže se gotovo istodobno. Eritrociti su vrlo vjerojatno sekundarni prostor raspodjele. Srednji volumen distribucije (V_d) kretao se između 63 l i 276 l.

Biotransformacija

Metformin se izlučuje mokraćom u neizmijenjenom obliku. U ljudi nisu pronađeni njegovi metaboliti.

Eliminacija

Bubrežni klirens metformina iznosi > 400 ml/min, što ukazuje na to da se metformin eliminira glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon peroralne doze prividno terminalno poluvrijeme eliminacije iznosi približno 6,5 sati.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (određuje se na temelju izmjerenog klirensa kreatinina), poluvijek metformina u plazmi je produljen, a bubrežni klirens smanjen u skladu sa smanjenim klirensom kreatinina, što dovodi do povišenih razina metformina u plazmi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Istodobna primjena dapagliflozina i metformina

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza.

Sljedeće tvrdnje odražavaju nekliničke podatke o sigurnosti primjene pojedinačnih djelatnih tvari lijeka Xigduo.

Dapagliflozin

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i plodnosti. U dvogodišnjim istraživanjima kancerogenosti dapagliflozin ni u jednoj dozi nije inducirao tumore ni u miševa niti u štakora.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Izravna primjena dapagliflozina u mladim štakora koji su nedavno prestali sisati te neizravno izlaganje u kasnom stadiju graviditeta (vremenska razdoblja koja odgovaraju drugom i trećem tromjesečju trudnoće što se tiče sazrijevanja bubrega u ljudi) i tijekom laktacije povezuju se s povećanom incidencijom i/ili težinom proširenja bubrežne nakapnice i tubula u mladunčadi.

Kad je dapagliflozin u istraživanjima juvenilne toksičnosti u štakora primjenjivan izravno od 21. do 90. dana nakon okota, kod svih je doza prijavljeno proširenje bubrežne nakapnice i tubula; izloženost mladunčadi pri najnižoj ispitivanoj dozi bila je ≥ 15 puta veća od izloženosti kod maksimalne preporučene doze u ljudi. Ti nalazi su povezani s o dozi ovisnom porastu težine bubrega i makroskopskim povećanjem bubrega koji su primijećeni kod svih doza. Proširenje bubrežne nakapnice i tubula primijećeno u mladim životinja nije se u potpunosti povuklo u razdoblju oporavka u trajanju od približno mjesec dana.

U zasebnom su istraživanju prenatalnog i postnatalnog razvoja ženke štakora primale lijek od 6. dana gestacije do 21. dana nakon okota, dok je mladunčad neizravno bila izložena lijeku *in utero* i tijekom laktacije. (Da bi se procijenila izloženost dapagliflozinu u mlijeku i u mladunčadi provedeno je satelitsko istraživanje.) Povećana incidencija ili težina proširenja bubrežne nakapnice primijećena je u odraslom potomstvu liječenih ženki, ali samo kod najviše ispitivane doze (povezana izloženost dapagliflozinu u majki bila je 1415 puta viša, a u mladunčadi 137 puta viša od izloženosti u ljudi kod primjene maksimalne preporučene doze). Dodatna razvojna toksičnost bila je ograničena na smanjenje tjelesne težine mladunčadi povezano s dozom, a primijećena je samo kod doza ≥ 15 mg/kg na dan (što je povezano s izloženošću u mladunčadi ≥ 29 većom od izloženosti u ljudi kod primjene maksimalne preporučene doze). Toksičnost za majku primijećena je samo kod najviše ispitivane doze, a bila je ograničena na prolazna smanjenja tjelesne težine i unosa hrane pri toj dozi. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) za razvojnu toksičnost, najniža ispitivana doza, povezana je sa sustavnom izloženošću majke koja je približno 19 puta veća od izloženosti u ljudi kod primjene maksimalne preporučene doze.

U dodatnim istraživanjima embriofetalnog razvoja u štakora i kunića dapagliflozin je primijenjen u intervalima koji odgovaraju glavnim razdobljima organogeneze svake vrste. U kunića ni kod jedne ispitivane doze nisu primijećeni toksičnost za majku niti razvojna toksičnost; najviša ispitivana doza povezana je sa sustavnom izloženošću približno 1191 puta većom od one kod maksimalne preporučene doze u ljudi. U štakora dapagliflozin nije bio ni embrioletalan ni teratogen pri izloženosti do 1441 puta većoj od one kod maksimalne preporučene doze u ljudi.

Metformin

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

hidroksipropilceluloza (E463)
celuloza, mikrokristalična (E460(i))
magnezijev stearat (E470b)
natrijev škroboglikolat, tip A

Film ovojnica:

poli(vinilni alkohol) (E1203)
makrogol 3350 (E1520(iii))
talk (E553b)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE/Al blister.

Veličine pakiranja:

14, 28, 56 i 60 filmom obloženih tableta u neperforiranim blisterima.
60x1 filmom obložena tableta u perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze.
Višestruko pakiranje sa 196 (2 kutije s 98) filmom obloženih tableta u neperforiranim blisterima.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obložene tablete
EU/1/13/900/001 Xigduo 5 mg/850 mg 14 tableta

EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 tableta
EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 tableta
EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 60 tableta
EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 tableta (jedinična doza)
EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) tableta (višestruko pakiranje)

Xigduo 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1000 mg 14 tableta
EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1000 mg 28 tableta
EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 tableta
EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 tableta
EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 tableta (jedinična doza)
EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) tableta (višestruko pakiranje)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

16. siječnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Njemačka

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – S PLAVIM OKVIROM

1. NAZIV LIJEKA

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obložene tablete
dapagliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
60x1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/900/001
EU/1/13/900/002
EU/1/13/900/003
EU/1/13/900/004
EU/1/13/900/005

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

xigduo 5 mg/850 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA – DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA – S PLAVIM OKVIROM

1. NAZIV LIJEKA

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obložene tablete
dapagliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 196 (2 kutije s 98) filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/900/006

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

xigduo 5 mg/850 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA – DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA – BEZ PLAVOG OKVIRA

1. NAZIV LIJEKA

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obložene tablete
dapagliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

98 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/900/006

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

xigduo 5 mg/850 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – S PLAVIM OKVIROM

1. NAZIV LIJEKA

Xigduo 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
dapagliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata i 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
60x1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/900/007
EU/1/13/900/008
EU/1/13/900/009
EU/1/13/900/010
EU/1/13/900/011

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

xigduo 5 mg/1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA – DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA – S PLAVIM OKVIROM

1. NAZIV LIJEKA

Xigduo 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
dapagliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata i 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 196 (2 kutije s 98) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/900/012

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

xigduo 5 mg/1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA – DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA – BEZ PLAVOG OKVIRA

1. NAZIV LIJEKA

Xigduo 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
dapagliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata i 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

98 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/900/012

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

xigduo 5 mg/1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (PERFORIRANI)

1. NAZIV LIJEKA

Xigduo 5 mg/850 mg tablete
dapagliflozin/metforminklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (NEPERFORIRANI)

1. NAZIV LIJEKA

Xigduo 5 mg/850 mg tablete
dapagliflozin/metforminklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Blister s 10 tableta: {simbol sunca/mjeseca}

Blister s 14 tableta: Pon. Uto. Sri. Čet. Pet. Sub. Ned.
{simbol sunca/mjeseca}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (PERFORIRANI)

1. NAZIV LIJEKA

Xigduo 5 mg/1000 mg tablete
dapagliflozin/metforminklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (NEPERFORIRANI)

1. NAZIV LIJEKA

Xigduo 5 mg/1000 mg tablete
dapagliflozin/metforminklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Blister s 10 tableta: {simbol sunca/mjeseca}

Blister s 14 tableta: Pon. Uto. Sri. Čet. Pet. Sub. Ned.
{simbol sunca/mjeseca}

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obložene tablete Xigduo 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete dapagliflozin/metforminklorid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Xigduo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Xigduo
3. Kako uzimati Xigduo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xigduo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xigduo i za što se koristi

Ovaj lijek sadrži dvije različite djelatne tvari koje se zovu dapagliflozin i metformin. Obje pripadaju skupini lijekova koji se nazivaju oralnim antidijabeticima.

Ovaj lijek se primjenjuje za liječenje jedne vrste šećerne bolesti koja se naziva "šećerna bolest tipa 2" u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina), koja se obično javlja u starijoj dobi. Ako imate šećernu bolest tipa 2, Vaša gušterača ne proizvodi dovoljno inzulina ili Vaše tijelo ne može pravilno iskoristiti inzulin koji proizvodi. To dovodi do visoke razine šećera (glukoze) u Vašoj krvi. Dapagliflozin djeluje tako da uklanja višak šećera iz tijela preko urina i snižava količinu šećera u krvi. Metformin djeluje uglavnom tako da sprječava proizvodnju glukoze u jetri.

- To su lijekovi za liječenje šećerne bolesti koji se uzimaju kroz usta.
- Ovaj se lijek uzima u kombinaciji s dijetom i tjelovježbom.
- Ovaj lijek se koristi ako se šećerna bolest ne može kontrolirati drugim lijekovima koji se koriste za liječenje šećerne bolesti, zajedno s dijetom i tjelovježbom.
- Liječnik može zatražiti da uzimate samo ovaj lijek ili da ga uzimate s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti. To može biti neki drugi lijek koji se uzima kroz usta i/ili inzulin, koji se primjenjuje injekcijom.
- Ukoliko već uzimate zasebne tablete dapagliflozina i metformina, Vaš liječnik može zatražiti da prijedete na liječenje ovim lijekom. Da biste izbjegli predoziranje, nemojte nastaviti uzimati tablete dapagliflozina i metformina ako uzimate ovaj lijek.

Važno je da nastavite slijediti savjete o dijeti i tjelovježbi koje su Vam dali Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Xigduo

Nemojte uzimati Xigduo

- ako ste alergični na dapagliflozin, metformin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste ikada bili u dijabetičkoj komi
- ako imate nekontroliranu šećernu bolest uz, primjerice, tešku hiperglikemiju (visoka razina glukoze u krvi), mučninu, povraćanje, proljev, brz gubitak tjelesne težine, laktacidozu (vidjeti "Rizik od laktacidoze" niže) ili ketoacidozu. Ketoacidoza je stanje u kojem se tvari koje se nazivaju „ketonska tijela“ nakupljaju u krvi i mogu dovesti do dijabetičke predkome. Simptomi uključuju bol u truhu, ubrzano i duboko disanje, pospanost ili Vam dah ima neobičan voćni miris.
- ako imate jako smanjenu funkciju bubrega
- ako imate tešku infekciju
- ako ste izgubili mnogo vode iz organizma (dehidracija), npr. zbog dugotrajnog ili teškog proljeva, ili ako ste povraćali nekoliko puta za redom
- ako ste nedavno imali srčani udar, patite od zatajivanja srca, imate ozbiljne tegobe s cirkulacijom ili poteškoće s disanjem
- ako imate tegoba s jetrom
- ako pijete velike količine alkohola (bilo svakodnevno ili samo povremeno) (molimo pogledajte dio "Xigduo s alkoholom").

Ne uzimajte ovaj lijek ako se bilo što navedeno iznad odnosi na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

Rizik od laktacidoze

Xigduo može uzrokovati vrlo rijetku, ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza, osobito ako Vam bubrezi ne rade ispravno. Rizik od razvoja laktacidoze također je povećan uz nekontroliranu šećernu bolest, ozbiljne infekcije, dugotrajno gladovanje ili uzimanje alkohola, dehidraciju (dodatne informacije vidjeti niže), tegobe s jetrom i sva zdravstvena stanja u kojima dio tijela ima smanjenu opskrbu kisikom (kao što je akutna teška srčana bolest).

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku za daljnje upute.

Prestanite nakratko uzimati Xigduo ako imate stanje koje može biti povezano s dehidracijom (značajan gubitak tjelesnih tekućina) kao što je jako povraćanje, proljev, vrućica, izloženost toplini ili ako pijete manje tekućine nego obično. Obratite se liječniku za daljnje upute.

Prestanite uzimati Xigduo i odmah se obratite liječniku ili otidite u najbližu bolnicu ako osjetite neke od simptoma laktacidoze, jer to stanje može dovesti do kome.

Simptomi laktacidoze uključuju:

- povraćanje
- bol u truhu (bol u abdomenu)
- grčevi u mišićima
- opće loše osjećanje uz jaki umor
- otežano disanje
- smanjena tjelesna temperatura i usporen rad srca

Laktacidoza je hitno stanje i mora se liječiti u bolnici.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete ovaj lijek i tijekom liječenja:

- ako imate "šećernu bolesti tipa 1" – vrstu šećerne bolesti koja se obično javlja u mladosti i kod koje tijelo uopće ne proizvodi inzulin
- ako iskusite nagli gubitak tjelesne težine, osjećaj mučnine ili povraćanje, bol u truhu, prekomjernu žeđ, ubrzano i duboko disanje, smetenost, neuobičajenu pospanost ili umor, zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima, ili drugačiji miris mokraće ili znoja, odmah se

javite liječniku ili u najbližu bolnicu. Ovi simptomi mogu biti znak „dijabetičke ketoacidoze“ – problema koji se može javiti uz šećernu bolest zbog povišenih razina „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi, što je vidljivo u nalazima pretraga. Rizik od razvoja dijabetičke ketoacidoze može biti povećan kod produljenog gladovanja, prekomjerne konzumacije alkohola, dehidracije, iznenadnog smanjenja doze inzulina ili povećane potrebe za inzulinom zbog velikog kirurškog zahvata ili ozbiljne bolesti.

- ako imate tegoba s bubrežima. Liječnik će Vam provjeriti rad bubrega.
- ako imate vrlo visoke razine glukoze u krvi koje mogu dovesti do dehidracije (prekomjernog gubitka tekućine iz tijela). Mogući znakovi dehidracije navedeni su na početku dijela 4. Obavijestite svog liječnika prije uzimanja ovog lijeka ako imate neki od navedenih znakova
- ako uzimate lijekove za snižavanje krvnog tlaka (antihipertenzive) i ranije ste patili od niskog krvnog tlaka (hipotenzije). Više informacija možete pronaći u nastavku, u dijelu ‘Drugi lijekovi i Xigduo’
- ako ste ranije imali tešku srčanu bolest ili ste pretrpjeli moždani udar
- ako često imate infekcije mokraćnih putova. Ovaj lijek može uzrokovati infekcije mokraćnih putova pa će Vas liječnik možda htjeti ponnije nadzirati. Ako se razvije ozbiljna infekcija, liječnik će možda razmotriti privremenu promjenu liječenja.
- ako imate 75 ili više godina, ne smijete početi uzimati ovaj lijek. To je zbog toga što možete biti skloniji nekim nuspojavama.
- ako uzimate neki drugi lijek za šećernu bolest koji sadrži “pioglitazon”, ne bi trebali početi uzimati ovaj lijek
- ako Vam je povećan broj crvenih krvnih stanica u krvi, što se vidi u nalazima pretraga.

Kao i za sve bolesnike sa šećernom bolešću, važno je redovito provjeravati svoja stopala i pridržavati se svih drugih savjeta o njezi stopala koje vam daje Vaš zdravstveni radnik.

Ako se morate podvrgnuti velikom kirurškom zahvatu, morate prestati uzimati lijek Xigduo tijekom i još neko vrijeme nakon zahvata. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Xigduo.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete ovaj lijek.

Funkcija bubrega

Tijekom liječenja lijekom Xigduo, liječnik će Vam provjeravati funkciju bubrega najmanje jedanput godišnje ili češće ako ste starija osoba i/ili ako Vam se funkcija bubrega pogoršava.

Glukoza u mokraći

Zbog načina na koji djeluje ovaj lijek, nalazi pretraga na šećer u mokraći bit će pozitivni dok uzimate ovaj lijek.

Djeca i adolescenti

Primjena ovog lijeka ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer u tih bolesnika lijek nije ispitan.

Drugi lijekovi i Xigduo

Ako trebate dobiti injekciju kontrastnog sredstva koje sadrži jod u krvnu žilu, na primjer, u sklopu rendgenskog snimanja ili skeniranja, morate prestati uzimati lijek Xigduo prije ili u vrijeme injekcije. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Xigduo.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Možda ćete češće morati raditi pretrage glukoze u krvi ili testove funkcije bubrega ili će Vam liječnik trebati prilagoditi dozu lijeka Xigduo. Osobito je važno spomenuti sljedeće:

- ako uzimate lijekove koji povećavaju stvaranje mokraće (diuretici). Liječnik može zatražiti da prestanete uzimati ovaj lijek. Mogući znakovi prekomjernog gubitka tekućine iz tijela navedeni su na početku dijela 4. "Moguće nuspojave".

- ako uzimate druge lijekove koji snižavaju razinu šećera u krvi kao što je inzulin ili lijek sulfonilureja. Vaš će liječnik možda htjeti smanjiti dozu tih drugih lijekova kako bi spriječio prenisu razinu šećera u krvi (hipoglikemiju).
- ako uzimate cimetidin, lijek koji se koristi za liječenje želučanih tegoba.
- ako uzimate bronhodilatatore (beta-2 agoniste), koji se koriste za liječenje astme.
- ako uzimate kortikosteroide, koji se koriste za liječenje upala kod bolesti poput astme i artritisa.
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje boli i upale (NSAIL i COX-2-inhibitori, kao što su ibuprofen i celekoksib)
- određene lijekove za liječenje povišenog krvnog tlaka (ACE inhibitori i antagonisti receptora angiotenzina II)

Xigduo s alkoholom

Izbjegavajte prekomjerni unos alkohola dok uzimate lijek Xigduo jer to može povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio “Upozorenja i mjere opreza”).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ako zatrudnite, morate prestati uzimati ovaj lijek jer se njegova primjena ne preporučuje u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (posljednjih šest mjeseci trudnoće). Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljem načinu regulacije razine šećera u krvi tijekom trudnoće.

Prije nego što uzmete ovaj lijek, razgovarajte sa svojim liječnikom ako želite dobiti ili ako već dojite. Ne smijete uzimati ovaj lijek ako dojite. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarlivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Uzimanje ovog lijeka s drugim lijekovima koji snižuju razinu šećera u krvi, kao što je inzulin ili lijek sulfonilureja, može izazvati preniske razine šećera u krvi (hipoglikemiju), što može dovesti do pojave simptoma poput slabosti, omaglice, pojačanog znojenja, ubrzani otkucaji srca, promjena vida ili poteškoća s koncentracijom te utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nemojte upravljati vozilima ni rukovati alatima ili strojevima ako počnete osjećati ove simptome.

3. Kako uzimati Xigduo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

- Količina ovog lijeka koju ćete uzeti ovisi o Vašem stanju te o dozama metformina i/ili pojedinačnih tableta dapagliflozina i metformina koje trenutno uzimate. Liječnik će Vam reći točno koju jačinu ovog lijeka morate uzeti.
- Preporučena doza je jedna tableta dvaput na dan.

Uzimanje ovog lijeka

- Tabletu progutajte cijelu, s pola čaše vode.
- Uzmite tabletu s hranom. Na taj se način smanjuje rizik od pojave želučanih nuspojava.
- Uzmite tabletu dvaput na dan, jedanput ujutro (uz doručak) i jedanput navečer (uz večeru).

Liječnik može propisati ovaj lijek s drugim lijekovima za snižavanje razine šećera u krvi. To mogu biti neki lijekovi koji se uzimaju kroz usta ili inzulin, koji se primjenjuje injekcijom. Nemojte zaboraviti uzimati druge lijekove koje Vam je preporučio liječnik. Tako ćete ostvariti najbolje rezultate za svoje zdravlje.

Dijeta i tjelovježba

Da biste šećernu bolest držali pod kontrolom, morate se i dalje pridržavati propisanoga režima prehrane i tjelovježbe, čak i dok uzimate ovaj lijek. Stoga je važno da se pridržavate savjeta o dijeti i tjelovježbi koje su Vam dali Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Naročito je važno da se, ako ste na dijeti za održavanje tjelesne težine namijenjene bolesnicima sa šećernom bolešću, nastavite pridržavati te dijete dok uzimate ovaj lijek.

Ako uzmete više lijeka Xigduo nego što ste trebali

Ako uzmete više Xigduo tableta nego što ste trebali, može doći do pojave laktacidoze. Simptomi laktacidoze uključuju mučninu ili povraćanje, bol u želucu, grčeve u mišićima, ozbiljan umor ili otežano disanje. Ako se ovo dogodi Vama, možda ćete trebati odmah zatražiti liječenje u bolnici budući da laktacidoza može dovesti do kome. Odmah prestanite uzimati ovaj lijek i smjesta se javite liječniku ili u najbližu bolnicu (pogledajte dio 2.). Uzmite pakiranje lijeka sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti Xigduo

Nemojte uzeti dvostruku dozu ovog lijeka kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Xigduo

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek ako prethodno o tome niste razgovarali s liječnikom. Razina Vašeg šećera u krvi može porasti ako ne uzimate ovaj lijek.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati Xigduo i što prije se javite liječniku ako se pojavi bilo koja od sljedećih ozbiljnih ili potencijalno ozbiljnih nuspojava:

- **Laktacidoza**, vrlo rijetka (može se javiti u manje od 1 korisnika na 10 000), ali vrlo ozbiljna nuspojava koja se naziva laktacidoza (vidjeti dio "Upozorenja i mjere opreza"). Ako Vam se to dogodi, morate **prestati uzimati lijek Xigduo i odmah se obratiti liječniku ili otići u najbližu bolnicu**, jer laktacidoza može dovesti do kome.

- **Dehidracija prekomjerni gubitak tekućine iz tijela**, što je manje česta nuspojava (može se javiti u do 1 na 100 osoba).

Ovo su znakovi dehidracije:

- vrlo suha ili ljepljiva usta, jak osjećaj žeđi
- izrazita pospanost ili umor
- smanjeno mokrenje ili potpun prestanak mokrenja
- ubrzani otkucaji srca.

- **Infekcija mokraćnih putova**, što je česta nuspojava (može se javiti u do 1 na 10 osoba).

Ovo su znakovi teške infekcije mokraćnih putova:

- vrućica i/ili zimica
- osjećaj žarenja kod mokrenja
- bol u leđima ili slabinama.

Iako se krv u mokraći javlja manje često, ako je primijetite, odmah obavijestite liječnika.

Odmah se javite liječniku ili u najbližu bolnicu ako se u Vas pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava:

- dijabetička ketoacidoza, rijetko zabilježena (može se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- Ovo su znakovi dijabetičke ketoacidoze (također vidjeti dio 2 Upozorenja i mjere opreza):

- povišene razine „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi
- nagli gubitak tjelesne težine
- mučnina ili povraćanje
- bol u trbuhu
- prekomjerna žeđ
- ubrzano i duboko disanje
- smetenost
- neuobičajena pospanost ili umor
- zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja.

Ovo se može javiti neovisno o razini šećera u krvi. Vaš liječnik može odlučiti privremeno ili trajno prekinuti Vaše liječenje lijekom Xigduo.

Javite se liječniku što je prije moguće ako se pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava:

- **Niska razina šećera u krvi (hipoglikemija)** - što je vrlo česta nuspojava (može se javiti u više od 1 na 10 osoba) - kod uzimanja ovoga lijeka sa sulfonilurejom ili s drugim lijekovima koji snižavaju razinu šećera u krvi, kao što je inzulin.

Ovo su znakovi niske razine šećera u krvi:

- drhtanje, znojenje, snažan osjećaj tjeskobe, ubrzani otkucaji srca
- osjećaj gladi, glavobolja, promjene vida
- promjene raspoloženja ili osjećaj smetenosti.

Liječnik će Vam reći kako ćete liječiti niske razine šećera u krvi i što učiniti ako se pojavi neki od gore navedenih znakova.

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- mučnina, povraćanje
- proljev ili bolovi u trbuhu
- gubitak teka

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- genitalna infekcija (mliječac) na penisu ili u vagini (znakovi mogu uključivati iritaciju, svrbež, neuobičajeni iscjedak ili neugodan miris)
- bol u leđima
- pojačano mokrenje nego inače ili češća potreba za mokrenjem
- promjene količine kolesterola ili masti u krvi (vidljivo iz nalaza pretraga)
- promjene broja crvenih krvnih stanica u krvi (vidljivo iz nalaza pretraga)
- promjene u okusu
- omaglica

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- žeđ
- zatvor
- nelagoda prilikom mokrenja
- buđenje noću radi mokrenja
- suha usta
- smanjenje tjelesne težine
- promjene u rezultatima laboratorijskih pretraga krvi (razine kreatinina ili ureje)
- smanjenje bubrežne funkcije

Vrlo rijetke (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- smanjene razine vitamina B12 u krvi
- abnormalnosti u nalazima funkcije jetre, upala jetre (hepatitis)
- crvenilo kože (eritem), svrbež ili osip koji svrbi (koprivnjača)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Xigduo

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru ili kutiji iza 'Rok valjanosti'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xigduo sadrži

- Djelatne tvari su dapagliflozin i metforminklorid.
Jedna Xigduo 5 mg/850 mg filmom obložena tableta (tableta) sadrži 5 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata i 850 mg metforminklorida.
Jedna Xigduo 5 mg/1000 mg filmom obložena tableta (tableta) sadrži 5 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata i 1000 mg metforminklorida.

- Drugi sastojci su:
 - jezgra tablete: hidrokispropilceluloza (E463), mikrokristalična celuloza (E460(i)), magnezijev stearat (E470b), natrijev škroboglikolat.
 - film ovojnica: poli(vinilni) alkohol (E1203), makrogol 3350 (E1520(iii)), talk (E553b), titanijev dioksid (E171), željezovi oksidi (E172).

Kako Xigduo izgleda i sadržaj pakiranja

- Xigduo 5 mg/850 mg su ovalne, smeđe, filmom obložene tablete veličine 9,5 x 20 mm. Na jednoj strani imaju oznaku "5/850", a na drugoj "1067".
- Xigduo 5 mg/1000 mg su ovalne, žute, filmom obložene tablete veličine 10,5 x 21,5 mm. Na jednoj strani imaju oznaku "5/1000", a na drugoj "1069".

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obložene tablete i Xigduo 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete dostupne su u PVC/PCTFE/Al blisterima u pakiranjima od 14, 28, 56 i 60 filmom obloženih tableta u neperforiranim blisterima, 60x1 filmom obloženom tabletom u perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze te višestrukim pakiranjima koja sadrže 196 (2 kutije s 98) filmom obloženih tableta u neperforiranim blisterima.

Na tržištu u Vašoj zemlji ne moraju se nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Njemačka

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV.

Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Inhibitori natrij-glukoze kotransportera 2 (SGLT2) primjenjuju se uz dijetu i tjelovježbu u bolesnika s dijabetesom tipa 2, kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje dijabetesa.

U ožujku 2016. nositelj odobrenja za stavljanje kanagliflozina u promet obavijestio je Europsku agenciju za lijekove o gotovo dvostrukom povećanju amputacija donjih udova u ispitanika liječenih kanagliflozinom u odnosu na bolesnike koji su uzimali placebo, što je ustanovljeno u kliničkom ispitivanju kanagliflozina s obzirom na rizik od kardiovaskularnih događaja CANVAS, koje je trenutačno u tijeku i koje sponzorira nositelj odobrenja. Osim toga, analizom u okviru trenutačnog kliničkog ispitivanja utjecaja kanagliflozina na bubrežne funkcije CANVAS-R, u koje je uključena populacija koja je slična populaciji uključenoj u ispitivanje CANVAS, uočena je razlika u rezultatima u odnosu na broj slučajeva amputacija.

Uz informacije koje je primila Europska agencija za lijekove (EMA), Neovisno povjerenstvo za praćenje podataka za klinička ispitivanja CANVAS i CANVAS-R, koje ima pristup svim podacima o kardiovaskularnim ishodima u otvorenim ispitivanjima i sigurnosnim pojedinostima, preporučilo je nastavak provođenja ispitivanja, poduzimanje koraka kako bi se taj potencijalni rizik sveo na najmanju moguću mjeru te obavješavanje sudionika o tom riziku na odgovarajući način.

Europska komisija pokrenula je 15. travnja 2016. postupak na temelju članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 te je zatražila od Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) da procijeni utjecaj na omjer koristi i rizika lijekova koji sadržavaju kanagliflozin, da procijeni je li riječ o problemu na razini razreda te da donese preporuku do 31. ožujka 2017. o tome hoće li predmetna odobrenja za stavljanje lijeka u promet i dalje ostati na snazi ili će ih trebati izmijeniti, obustaviti ili opozvati te je li potrebno uvesti privremene mjere kako bi se zajamčila sigurna i učinkovita uporaba tih lijekova.

Dana 2. svibnja 2016. poslano je pismo zdravstvenim radnicima kako bi ih se obavijestilo o tome da je tijekom kliničkog ispitivanja kanagliflozina zamijećena dvostruko veća incidencija amputacija donjih udova (ponajprije nožnih prstiju). Osim toga, naglašena je potreba savjetovanja bolesnika o važnosti redovite preventivne njege stopala. U pismu se od zdravstvenih radnika također tražilo da razmotre mogućnost prekida primjene tog lijeka u bolesnika sa simptomima koji upućuju na potrebu za amputacijom.

Nadalje, PRAC je također smatrao da se ne može isključiti učinak razreda s obzirom na to da svi SGLT2 inhibitori imaju isti mehanizam djelovanja, da nije poznat mogući mehanizam koji uzrokuje povećan rizik od amputacija i da se trenutačno ne može utvrditi glavni uzrok tom riziku koji je svojstven samo lijekovima koji sadržavaju kanagliflozin. Stoga je Europska komisija 6. srpnja 2016. uputila zahtjev da se postojeći postupak proširi kako bi se njime obuhvatili svi odobreni lijekovi u razredu SGLT2 inhibitora.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a

Uzimajući u obzir sve dostupne podatke, PRAC je smatrao da se rastućim brojem amputacija u ispitivanjima CANVAS i CANVAS-R potvrđuje povećan rizik od amputacija pri uporabi kanagliflozina. Mala je vjerojatnost da je razlika u riziku od amputacija u bolesnik koji primjenjuju kanagliflozin u usporedbi s bolesnicima koji primjenjuju placebo slučajna. PRAC je također zaključio da podaci o slučajevima amputacija dobiveni u kliničkim ispitivanjima lijekova koji sadržavaju dapagliflozin i empagliflozin te tijekom nadzora nakon stavljanja tih lijekova u promet nisu dostupni u

jednakoj mjeri kao podaci za lijekove koji sadržavaju kanagliflozin ili su postajala neka ograničenja u prikupljanju podataka.

PRAC je također smatrao da trenutačno nije moguće utvrditi glavni uzrok uočenih razlika u riziku od amputacija koji bi se konkretno mogao pripisati lijekovima koji sadržavaju kanagliflozin, a ne ostalim lijekovima u tom razredu. Svi lijekovi u tom razredu imaju isti način djelovanja i nije utvrđen temeljni mehanizam koji je svojstven samo kanagliflozinu. Još nije jasan mehanizam djelovanja s pomoću kojega bi bilo moguće utvrditi koji su bolesnici izloženi riziku.

PRAC je napomenuo da je povećani rizik od amputacija dosad ustanovljen samo u bolesnika koji primjenjuju kanagliflozin, ali da je trenutačno u tijeku veliko ispitivanje o utjecaju dapagliflozina na kardiovaskularne ishode (DECLARE) te da slučajevi amputacija nisu sustavno praćeni u okviru zaključenog velikog ispitivanja o utjecaju na kardiovaskularne ishode primjenom empagliflozina (EMPA-REG). Stoga trenutačno nije moguće utvrditi može li se povećani rizik od amputacija pripisati učinku razreda.

Stoga, uzevši u obzir sve dostavljene podatke i imajući u vidu ono što je navedeno u prethodnu tekstu, PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika prethodno navedenih lijekova i dalje povoljan, ali je također smatrao da je potrebno izmijeniti informacije o lijeku za sve odobrene SGLT2 inhibitore na način da se dodaju informacije o riziku od amputacija donjih udova te da je nužno da se u planu upravljanja rizikom predvide dodatne farmakovigilancijske aktivnosti. Predviđa se da će ispitivanja CANVAS i CANVAS-R te ispitivanja CREDENCE i DECLARE biti dovršena 2017., odnosno 2020. godine. Konačnom analizom tih ispitivanja, nakon njihova otkrivanja, pružit će se daljnje informacije o omjeru koristi i rizika SGLT2 inhibitora, osobito rizika od amputacija donjih udova.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmatrao postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 za lijekove navedene u Prilogu A;
- PRAC je pregledao sve podatke koje su podnijeli nositelji odobrenja u vezi s rizikom amputacija donjih udova u bolesnika s dijabetesom melitus tipa 2 i koji su liječeni inhibitorima natrij-glukoze kotransportera 2 (SGLT2).
- PRAC je smatrao da dostupni podaci o amputacijama u ispitivanjima CANVAS i CANVAS-R potvrđuju da liječenje kanagliflozinom može prouzročiti povećan rizik od amputacija donjih udova, ponajprije nožnih prstiju;
- PRAC je također smatrao da i dalje nije jasan mehanizam djelovanja s pomoću kojega bi se moglo utvrditi koji su bolesnici izloženi riziku;
- PRAC je smatrao da trenutačno nije moguće utvrditi glavni uzrok uočenih razlika u riziku od amputacija koji bi se konkretno mogao pripisati lijekovima koji sadržavaju kanagliflozin, a ne ostalim lijekovima u tom razredu;
- PRAC je napomenuo da podaci o slučajevima amputacija dobiveni u kliničkim ispitivanjima lijekova koji sadržavaju dapagliflozin i empagliflozin te tijekom nadzora nakon stavljanja tih lijekova u promet nisu dostupni u jednakoj mjeri kao podaci za lijekove koji sadržavaju kanagliflozin ili su postajala neka ograničenja u prikupljanju podataka o tim slučajevima;
- PRAC je stoga smatrao da se spomenuti rizik može pripisati mogućem učinku razreda;
- s obzirom na to da osim općih čimbenika rizika od amputacija nisu utvrđeni nikakvi posebni čimbenici rizika koji mogu pridonijeti slučajevima amputacija, PRAC je preporučio da se

bolesnike savjetuje o redovitoj preventivnoj njezi stopala te pravilnoj hidrataciji organizma kao dio općeg savjeta za prevenciju amputacija;

- PRAC je stoga smatrao da bi se rizik od amputacija donjih udova trebalo navesti u informacijama o lijeku za sve lijekove navedene u Prilogu A, zajedno s upozorenjem zdravstvenim radnicima i bolesnicima o važnosti redovite preventivne njege stopala. Upozorenje za kanagliflozin također sadržava informacije o tome da bi se trebala razmotriti mogućnost prestanka davanja tog lijeka bolesnicima sa simptomima koji upućuju na potrebu za amputacijom. Što se tiče kanagliflozina, u informacijama o lijeku također se navodi da je moguća nuspojava lijeka mogućnost amputacija donjih udova (ponajprije nožnih prstiju);
- PRAC je također smatrao da bi dodatne informacije o slučajevima amputacija trebalo prikupiti s pomoću odgovarajućih obrazaca prikaza slučaja ispitanika (CRF-ova) za klinička ispitivanja i popratnih upitnika za lijekove koji su već stavljeni na tržište, uporabom popisa općih pojmova iz Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA) kojima se daje prednost za simptome koji prethode amputaciji te odgovarajućim metaanalizama velikih ispitivanja, uključujući ispitivanja o utjecaju na kardiovaskularne ishode. Sve planove upravljanja rizikom trebalo bi na odgovarajući način ažurirati njihovom izmjenom koja se mora dostaviti najkasnije jedan mjesec nakon donošenja odluke Europske komisije.

Slijedom navedenoga, PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadržavaju SGLT2 inhibitore i koji su navedeni u Prilogu A i dalje povoljan, pod uvjetom da se usuglašene izmjene unesu u informacije o lijeku i da se u planu upravljanja rizikom predvide dodatne farmakovigilancijske aktivnosti.

PRAC je stoga preporučio izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za prethodno navedene lijekove iz Priloga A, a relevantni dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku za predmetne lijekove navedeni su u Prilogu III. preporuke PRAC-a.

Mišljenje CHMP-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

Opći zaključak

CHMP slijedom toga zaključuje da je omjer koristi i rizika lijekova Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance i Synjardy i dalje povoljan, pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu prethodno opisane izmjene.

CHMP stoga preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance i Synjardy.