

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xigduo 5 mg/850 mg filmtabletta
Xigduo 5 mg/1000 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Xigduo 5 mg/850 mg filmtabletta

5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrát és 850 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

Xigduo 5 mg/1000 mg filmtabletta

5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Xigduo 5 mg/850 mg filmtabletta

Barna, mindkét oldalán domború, 9,5 × 20 mm-es ovális filmtabletta, az egyik oldalán „5/850”, a másik oldalán „1067” bevéséssel.

Xigduo 5 mg/1000 mg filmtabletta

Sárga, mindkét oldalán domború, 10,5 × 21,5 mm-es ovális filmtabletta, az egyik oldalán „5/1000”, a másik oldalán „1069” bevéséssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Xigduo a diéta és a testmozgás mellett a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, 18 éves és idősebb felnőtt betegek szénhidrátanyagcsere-egyensúlyának javítására javallott

- a metformin monoterápia maximális tolerált dózisa mellett nem megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú betegeknél.
- más vércukorszintet csökkentő gyógyszerekkel, köztük inzulinnal kombinálva olyan betegeknél, akiknél a metformin és ezek a gyógyszerek nem biztosítanak megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt (a különböző kombinációkról rendelkezésre álló adatokat lásd a 4.4, 4.5 és 5.1 pontban).
- külön-külön tablettában adott dapagliflozin és metformin kombinációval már kezelt betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Normál veseműködésű felnőttek (GFR \geq 90 ml/perc)

A metformin monoterápiával vagy a metformin más vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel történő kombinációjával, beleértve az inzulint is, nem megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú betegek

Az ajánlott adag naponta kétszer egy tablettá. Tablettánként fix dózisban dapagliflozint és metformint tartalmaz (lásd 2. pont). Azoknak a betegeknek, akik a metformin monoterápiával vagy a metformin más vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel történő kombinációjával, beleértve az inzulint is, nincsenek megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyban, olyan teljes napi dózisban kell kapják a Xigduo-t, hogy megfeleljen 10 mg dapagliflozinnak, plusz a már önmagában szedett metformin teljes napi adagja vagy legközelebbi, terápiásan megfelelő dózisa. Amikor a Xigduo-t inzulinnal vagy egy, az inzulin szekréciót fokozó hatóanyaggal, például egy szulfonilureával kombinálva alkalmazzák, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb dózisu inzulindra vagy szulfonilureára lehet szükség (lásd 4.5 és 4.8 pont).

A különálló dapagliflozin és metformin tablettákról átállításra kerülő betegek

Azoknak a betegeknek, akiket külön-külön adott dapagliflozinnal (10 mg-os teljes napi dózis) és metforminnal állítanak át Xigduo-ra, ugyanabban a napi adagban kell a dapagliflozint és a metformint kapniuk, mint amit már szedtek, vagy a legközelebbi, terápiásan megfelelő metformin dózist.

Speciális populációk

Vesekárosodás

Az enyhe fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akiknél a GFR (glomerulus filtrációs ráta) 60 – 89 ml/perc között van, a dózis módosítása nem javasolt. A metformin maximális napi adagja 3000 mg, ezt lehetőleg naponta 2 – 3 adagra kell elosztani. Azonban, a vesefunkcióval romlásával a dózis csökkentését meg lehet fontolni. Amennyiben nem áll rendelkezésre a Xigduo megfelelő hatáserősségű formája, a fix dózisú kombináció helyett az egyedi monokomponenseket kell alkalmazni.

A GFR értékét a metformintartalmú készítménnyel folytatott kezelés megkezdése előtt és a kezelés során legalább évente ellenőrizni kell. A vesekárosodás további romlása szempontjából fokozott kockázatnak kitett betegeknél és időseknél a veseműködés gyakoribb, például 3-6 havonta történő ellenőrzése szükséges.

A Xigduo alkalmazása nem javasolt az olyan betegeknél, akiknek a GFR értékük $<$ 60 ml/perc (lásd 4.4 pont). A dapagliflozin hatásossága függ a veseműködéstől, és a hatásossága kisebb az olyan betegeknél, akiknek a veseműködése közepes mértékben károsodott illetve valószínűleg nincs hatása az olyan betegeknél, akiknek súlyosan károsodott a veseműködése.

Beszűkült májműködés

Ezt a gyógyszert tilos beszűkült májműködésű betegeknél alkalmazni (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Idősek (\geq 65 év)

Mivel a metformin részben a veséken keresztül eliminálódik, és mivel az idősebb betegeknél nagyobb valószínűséggel csökkent a vesefunkció, ezt a gyógyszert az életkor emelkedésével óvatosan kell alkalmazni. A metforminnal összefüggő laktát acidosis megelőzésének elősegítése érdekében a veseműködés ellenőrzése szükséges, különösen idősebb betegeknél (lásd 4.3 és 4.4 pont). A dapagliflozin mellett a volumen-depléció kockázatával is számolni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont). A 75 éves és idősebb betegeknél a dapagliflozinnal szerzett korlátozott terápiás tapasztalat miatt a Xigduo-kezelés elkezdése ebben a populációban nem javasolt.

Gyermekek és serdülők

A Xigduo biztonságosságát és hatásosságát 0 - <18 éves gyermekek és serdülők esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Xigduo-t naponta kétszer, és a metforminnal járó gastrointestinalis mellékhatások csökkentése érdekében étkezéssel együtt kell adni.

4.3 Ellenjavallatok

A Xigduo ellenjavallt az alábbi betegeknek:

- a készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- akut metabolikus acidosis bármely formája (például laktát acidosis, diabeteses ketoacidosis);
- diabeteses pre-coma;
- súlyos veseelégtelenség (GFR < 30 ml/perc) (lásd 4.4 és 5.2 pont);
- olyan akut állapotok, amelyekben fennáll a vesefunkció megváltozásának lehetősége, mint például:
 - dehydratio,
 - súlyos fertőzés,
 - sokk;
- olyan akut vagy krónikus betegségek, amelyek szöveti hypoxiát okozhatnak, mint például:
 - szív vagy légzési elégtelenség,
 - nemrégiben lezajlott myocardialis infarctus,
 - sokk;
- beszűkült májműködés (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont);
- heveny alkoholmérgezés, alkoholizmus (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

A Xigduo nem alkalmazható 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknek vagy a diabeteses ketoacidosis kezelésére.

Laktát acidosis

A laktát acidosis, amely egy nagyon ritka, de súlyos metabolikus szövődmény, leggyakrabban a veseműködés akut rosszabbodásakor, szív- és légzőszervi megbetegedésben vagy szepszisben lép fel. A veseműködés akut rosszabbodásakor a metformin felhalmozódása következik be, ami növeli a laktát acidosis kockázatát.

Dehydratio (súlyos hasmenés vagy hányás, láz vagy csökkent folyadékbevitel) esetén a Xigduo adagolását átmenetileg fel kell függeszteni, és ajánlott felvenni a kapcsolatot egészségügyi szakemberrel.

Metforminnal kezelt betegeknek a veseműködést esetlegesen akután károsító gyógyszerek (például vérnyomáscsökkentők, vízhajtók és nem-szteroid gyulladáscsökkentők [*non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs*]) adásának megkezdésekor elővigyázatosság szükséges. A laktát acidosis egyéb kockázati tényezői a túlzott alkoholfogyasztás, a májelégtelenség, a rosszul beállított diabetes, a ketosis, a tartós éhezés és bármilyen, hipoxiával társuló állapot, valamint laktát acidosist kiváltani képes gyógyszerek együttdása (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A betegeket és/vagy gondozóikat tájékoztatni kell a laktát acidosis kockázatáról. A laktát acidosisra jellemző az acidotikus diszpnöe, a hasi fájdalom, az izomgörcsök, az aszténia és a hipotermia, amit kóma követ. Feltételezett tünetek esetén a betegnek abba kell hagynia a metformin szedését, és azonnal

orvoshoz kell fordulnia. Diagnosztikai laboratóriumi eredmény a csökkent vér pH (< 7,35), az emelkedett plazma laktátszint (> 5 mmol/l), valamint az emelkedett anionrés és laktát/piruvát arány.

Veseműködés

A gyógyszer egyik összetevőjének, a dapagliflozinak a hatásossága függ a veseműködéstől, és hatásossága kisebb az olyan betegeknél, akiknek a veseműködése közepes mértékben beszűkült, illetve az olyan betegeknél valószínűleg hiányzik, akiknek súlyosan beszűkült a veseműködése. Ezért ennek a gyógyszernek az alkalmazása nem javasolt a közepesen és a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (olyan betegek, akiknek a GFR-értékük < 60 ml/perc) (lásd 4.2 pont).

A metformin a veséken keresztül választódik ki, és a közepesen súlyos - súlyos veseelégtelenség növeli a laktát acidosis kockázatát (lásd 4.4 pont).

A vesefunkciót értékelni kell:

- A kezelés elkezdése előtt és azt követően rendszeresen (lásd 4.2, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).
- A közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködést megközelítő GFR-szintek esetén és az idős betegeknél legalább 2 – 4 alkalommal évente.
- Az olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazásának elkezdése előtt, amelyek csökkentik a veseműködést, majd azt követően rendszeres időközönként.
- Ha a vesefunkció GFR < 60 ml/perc alá esik, a kezelést abba kell hagyni.
- A metformin ellenjavallt azon betegeknél, akiknél a GFR < 30 ml/perc, és adását átmenetileg fel kell függeszteni olyan állapotokban, amelyek a veseműködést módosítják (lásd 4.3 pont).

A csökkent veseműködés az idősebb betegeknél gyakori és tünetmentes. Fokozott elővigyázatosság szükséges azokban a helyzetekben, amikor a veseműködés károsodott lehet, például vérnyomáscsökkentő vagy vízhajtó kezelés elkezdésekor, vagy akkor, amikor NSAID-kezelést kezdenek el.

Alkalmazása olyan betegeknél, akiknél fennáll a volumen-depléció, a hypotonia és/vagy elektrolit-egyensúlyzavar kockázata

Hatásmechanizmusa miatt a dapagliflozin fokozza a diuresist, ami a vérnyomás mérsékelt csökkenésével jár (lásd 5.1 pont), ami még kifejezettebb lehet a magas vércukorszintű betegeknél.

A gyógyszer alkalmazása nem javasolt a kacs-diuretikumokat szedő (lásd 4.5 pont) vagy például egy akut betegség (mint például a gastrointestinalis kórképek) miatt volumen-depléciós betegeknél.

Elővigyázatosság szükséges az olyan betegeknél, akiknél a vérnyomás dapagliflozin-indukálta csökkenése veszélyes lehet, mint például az olyan betegeknél, akiknek ismert cardiovascularis betegségük van, a vérnyomáscsökkentő kezelésben részesülő betegeknél, akiknek az anamnézisében hypotonia szerepel vagy az idősebb betegeknél.

Azoknál a betegeknél, akik ezt a gyógyszert kapják, olyan interkurrens betegségek esetén, amelyek volumen-depléciót okozhatnak, javasolt gondosan monitorozni a volumen státuszt (pl. fizikális vizsgálat, vérnyomásmérések, laboratóriumi vizsgálatok, beleértve a haematocritot is) és az elektrolitokat. Az olyan betegeknél, akiknél volumen-depléció alakul ki, a hiány korrekációjáig a kezelés átmeneti abbahagyása javasolt (lásd 4.8 pont).

Diabeteses ketoacidosis

Diabeteses ketoacidosis (DKA) ritka eseteit, köztük életet veszélyeztető eseteket is jelentettek klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően az SGLT2-gátlókkal kezelt betegeknél, beleértve a dapagliflozint is. Számos bejelentésben ez az állapot atípusos volt, és csak mérsékelt vércukorszint-emelkedéssel járt, 14 mmol/l (250 mg/dl) alatti értékekkel. Nem ismert, hogy a DKA nagyobb valószínűséggel fordul-e elő a dapagliflozin magasabb dózisa esetén.

A DKA kockázatát feltétlenül mérlegelni kell az olyan atípusos tünetekkel járó esetekben, mint például a hányinger, hányás, anorexia, hasi fájdalom, túlzott szomjúság, légzési nehézség, zavartság, szokatlan fáradtság vagy álmoság. A vércukorszinttől függetlenül, a ketoacidosis fennállását azonnal ki kell vizsgálni a betegeknél, ha ilyen tünetek jelentkeznek.

Az SGLT2-gátló kezelést azonnal fel kell függeszteni azoknál a betegeknél, akiknél a ketoacidosis gyanúja felmerül vagy az bizonyított.

Nagyobb sebészeti beavatkozások vagy súlyos akut betegség miatt hospitalizált betegeknél a kezelést meg kell szakítani. A dapagliflozin-kezelést mindkét esetben újra lehet indítani, ha a beteg állapota stabilizálódott.

A dapagliflozin-kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell a beteg kórtörténetében a ketoacidosisra hajlamosító tényezőket.

A DKA kockázata nagyobb lehet azoknál a betegeknél, akiknél csökkent a béta-sejt működési rezerv (például 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél alacsony C-peptid-szint mellett vagy felnőtteknél latens autoimmun diabetesben (LADA) vagy a beteg kórtörténetében szereplő pancreatitis esetében) vagy olyan állapotokban, amelyek korlátozott táplálékbevitelhez vagy súlyos dehidratációhoz vezetnek, olyan betegeknél, akiknél az inzulinadagot csökkentették, illetve akut betegség, műtéti beavatkozás vagy alkohol-abusus következtében megnövekedett inzulinigényű betegeknél. Ezeknél a betegnél az SGLT2-gátlókat elővigyázatosan kell alkalmazni.

Előzőleg SGLT2-gátló kezelés mellett DKA-ban szenvedő betegeknél az SGLT2-gátló kezelés újraindítása nem javasolt, kivéve, ha egyéb egyértelmű kiváltó tényezőt nem azonosítottak és azt meg nem szüntették.

A dapagliflozin biztonságosságát és hatásosságát 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél nem igazolták, és a dapagliflozin nem javallt ezeknek a betegnek a kezelésére. Klinikai vizsgálatokból származó korlátozott adat azt jelzi, hogy a DKA gyakori frekvenciával fordul elő az SGLT2-gátlókkal kezelt 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél.

Húgyúti fertőzések

Egy összesített analízisben legfeljebb 24 hét alatt a dapagliflozin mellett a placebohoz képest gyakrabban számoltak be húgyúti fertőzésekről (lásd 4.8 pont). A pyelonephritis nem gyakori volt, és a kontrolloknál észlelthez hasonló gyakorisággal fordult elő. A vizeletbe történő cukor kiválasztás összefüggésben lehet a húgyúti fertőzés fokozott kockázatával; ezért a pyelonephritis vagy urosepsis kezelésekor a gyógyszer adásának átmeneti abbahagyását kell mérlegelni.

Idősek (≥ 65 év)

Az idősebb betegeknek nagyobb valószínűséggel van beszűkült veseműködésük, és/vagy kezelik őket olyan vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel, amelyek megváltoztathatják a vesefunkciót, mint például az angiotenzin konvertáló enzim inhibitorok (ACEI-k) és az angiotenzin-II 1-es típusú receptor blokkolók (ARB-k). A veseműködés tekintetében ugyanazok az ajánlások vonatkoznak az idősebb betegekre, mint minden más betegre (lásd 4.2, 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

A ≥ 65 éves betegeknél a dapagliflozinnal kezelt betegek nagyobb részénél fordultak elő a beszűkült veseműködéssel vagy a veseelégtelenséggel összefüggő mellékhatások, mint a placebót kapóknál. A vesefunkcióval összefüggő, leggyakrabban jelentett mellékhatás a szérum kreatininszint emelkedése volt, melynek többsége átmeneti és reverzibilis volt (lásd 4.8 pont).

Az idősebb betegeknél nagyobb lehet a volumen-depléció kockázata, és őket nagyobb valószínűséggel kezelik diuretikumokkal. A ≥ 65 éves betegeknél a dapagliflozinnal kezelt betegek nagyobb arányánál fordultak elő a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások (lásd 4.8 pont).

A 75 éves és idősebb betegekkel szerzett terápiás tapasztalat korlátozott. A kezelés elkezdése ebben a populációban nem javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Szívelégtelenség

A NYHA I – II. stádiumú betegeknél szerzett tapasztalat korlátozott, és nincs a dapagliflozinnal a NYHA III – IV. stádiumú betegeknél klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat.

Alkalmazása pioglitazonnal kezelt betegeknél

Bár a dapagliflozin és a húgyhólyagrak közötti oki összefüggés nem valószínű (lásd 4.8 és 5.3 pont), elővigyázatosságból a gyógyszer alkalmazása az egyidejűleg pioglitazonnal kezelt betegeknél nem javasolt. A pioglitazonnal kapcsolatban rendelkezésre álló epidemiológiai adatok a pioglitazonnal kezelt diabeteses betegeknél a húgyhólyagrak kockázatának kismértékű emelkedésére utalnak.

Emelkedett haematocrit-érték

A haematocrit-érték emelkedését figyelték meg a dapagliflozin kezelés során (lásd 4.8 pont), ezért a már emelkedett haematocrit-értékű betegeknél indokolt az óvatosság.

Alsó végtagi amputációk

Egyéb SGLT2-gátlóval végzett, folyamatban lévő, hosszú távú klinikai vizsgálatokban az alsó végtagi (elsődlegesen a lábujj) amputációval járó esetek számának növekedését figyelték meg. Nem ismert, hogy ez a gyógyszercsoportra jellemző hatás-e. Csakúgy, mint minden diabeteses beteg esetében, fontos a betegek figyelmét felhívni a megelőzési célú, rutinszerű lábápolásra.

Nem vizsgált kombinációk

A dapagliflozint glukagonszerű peptid-1 (GLP-1) analógokkal kombinációban nem vizsgálták.

Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

Hatásmechanizmusa miatt a gyógyszert szedő betegek vizelet glükóz vizsgálata pozitív lesz.

Jódtartalmú kontrasztanyagok alkalmazása

Jódtartalmú kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása kontrasztanyag-indukált nephropathiához vezethet, ami a metformin felhalmozódásával és a laktát acidosis kockázatának növekedésével jár. A Xigduo adását fel kell függeszteni a vizsgálat megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Sebészeti beavatkozások

A Xigduo adását az általános, spinális vagy epidurális anesztéziával járó műtét idejére fel kell függeszteni. A készítmény leghamarabb 48 órával a műtét, illetve az orális táplálásra való visszatérés után adható újra, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult.

A korábban megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyban lévő 2-es típusú diabetes betegek klinikai státuszának megváltozása

Mivel a gyógyszer metformint tartalmaz, egy olyan, a gyógyszer mellett korábban megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyban lévő 2-es típusú diabeteses betegnél, akinél laboratóriumi eltérések vagy egy betegség klinikai képe alakul ki (különösen akkor, ha az bizonytalan és rosszul meghatározott betegség), azonnal keresni kell a ketoacidosisra vagy a laktát acidosisra utaló bizonyítékokat. A vizsgálatok közé kell tartozzon a szérum elektrolitok és ketonok, a vércukorszint, és ha az indokolt, akkor a vér pH-értékének, a laktát-, piruvát- és metforminszinteknek a vizsgálata. Ha az acidosis bármelyik formája kialakul, akkor a kezelést azonnal abba kell hagyni, és egyéb megfelelő, a korrekciójára irányuló intézkedéseket kell tenni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A dapagliflozin és a metformin többszöri adagjainak egyidejű alkalmazása egészséges alanyoknál nem változtatja meg jelentősen sem a dapagliflozin, sem a metformin farmakokinetikáját.

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek a Xigduo-val. Az alábbi megállapítások az egyes hatóanyagokkal kapcsolatban rendelkezésre álló információkat tükrözik.

Dapagliflozin

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Diuretikumok

A gyógyszer kiegészítheti a tiazid- és kacs-diuretikumok diuretikus hatását, és növelheti a dehydratio és a hypotonia kockázatát (lásd 4.4 pont).

Inzulin és inzulin szekréciót fokozó hatóanyagok

Az inzulin és az inzulin szekréciót fokozó hatóanyagok, mint például a szulfonilureák hypoglykaemiát okoznak. Ezért a dapagliflozinnal kombinált alkalmazás esetén a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb dózisu inzulinra vagy inzulin szekréciót fokozó hatóanyagra lehet szükség (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Farmakokinetikai kölcsönhatások

A dapagliflozin metabolizmusa elsősorban az UDP-glükuroniltranszferáz 1A9 (UGT1A9) által mediált glükuronid konjugáción keresztül megy végbe.

Az *in vitro* vizsgálatokban a dapagliflozin nem gátolta a citokróm P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, és nem indukálta a CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A4 izoenzimeket. Ezért a gyógyszer várhatóan nem változtatja meg az ezen enzimek által metabolizált, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek metabolikus clearance-ét.

Más gyógyszerek dapagliflozinra gyakorolt hatása

Egészséges alanyokkal végzett, elsősorban egyszeri adagolást alkalmazó interakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy a dapagliflozin farmakokinetikáját nem változtatja meg a pioglitazon, a szitagliptin, a glimepirid, a vogliboz, a hidroklorotiazid, a bumetanid, a valzartán vagy a szimvasztatin.

A dapagliflozin rifampicinnel (ami különböző aktív transzporterek és gyógyszer-metabolizáló enzimek induktora) történt egyidejű alkalmazást követően a dapagliflozin szisztémás expozíciójának (AUC) 22%-os csökkenését észlelték, de ennek nem volt klinikailag jelentős hatása a vizelettel történő 24 órás glükóz excretióra. A dózis módosítása nem javasolt. Más induktorokkal (pl. karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál) klinikailag jelentős kölcsönhatás nem várható.

A dapagliflozin mefenamik-savval (ami egy UGT1A9-inhibitor) történő egyidejű alkalmazását követően a dapagliflozin szisztémás expozíciójának 55%-os növekedését észlelték, de ennek nem volt klinikailag jelentős hatása a vizelettel történő 24 órás glükóz-excretióra. A dózis módosítása nem javasolt.

A dapagliflozin hatása más gyógyszerekre

Egészséges alanyokkal végzett, elsősorban egyszeri adagolást alkalmazó interakciós vizsgálatokban a dapagliflozin nem változtatta meg a pioglitazon, a szitagliptin, a glimepirid, a hidroklorotiazid, a bumetanid, a valzartán, a digoxin (egy P-gp-szubsztrát) vagy a warfarin (S-warfarin, egy CYP2C9-szubsztrát) farmakokinetikáját vagy a warfarin INR-rel mért antikoaguláns hatását. Egyetlen 20 mg-os adag dapagliflozin és szimvasztatin (egy CYP3A4-szubsztrát) kombinációja a szimvasztatin AUC 19%-os emelkedését és a szimvasztatinsav AUC 31%-os emelkedését eredményezte. A szimvasztatin- és a szimvasztatinsav-expozíció emelkedését nem tartják klinikailag relevánsnak.

Egyéb kölcsönhatások

A dohányzásnak, a diétának, a gyógynövénykészítményeknek és az alkoholfogyasztásnak a dapagliflozin farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem vizsgálták.

Az 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) vizsgálatra kifejtett zavaró hatás

Az 1,5-AG vizsgálat nem ajánlott a glikémiás kontroll ellenőrzésére, mivel az SGLT2-gátló kezelésben részesülő betegeknél a szénhidrátanyagcsere-egyensúly értékelésekor az 1,5-AG mérése megbízhatatlan eredményt ad. A glikémiás kontroll ellenőrzésére alternatív módszereket kell alkalmazni.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Metformin

Együttadása nem ajánlott

A renális tubuláris szekrécióval eliminálódó kationos hatóanyagok (pl. cimetidin) kölcsönhatásba léphetnek a metforminnal azáltal, hogy versengenek az általános renális tubuláris transzportrendszerekért. Egy hét, egészséges önkéntessel végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a naponta kétszer adott 400 mg cimetidin 50%-kal emelte a metformin szisztémás expozícióját (AUC) és 81%-kal a C_{max} -át. Ezért a szénhidrátanyagcsere-egyensúly szoros ellenőrzése, a dózis javasolt adagoláson belüli módosítása, valamint a diabetes kezelésének megváltoztatása mérlegelendő, ha olyan kationos gyógyszerek kerülnek egyidejű alkalmazásra, amelyek renális tubuláris szekrécióval eliminálódnak.

Alkohol

A gyógyszer metformin hatóanyagtartalma miatt az alkoholintoxikáció fokozza a laktát acidosis kockázatát, különösen éhezés, alultápláltság vagy májkárosodás fennállásakor (lásd 4.4 pont). Az alkohol és az alkoholtartalmú gyógyszerek szedését kerülni kell.

Jódtartalmú kontrasztanyagok

Jódtartalmú kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása kontrasztanyag-indukált nephropathiához vezethet, ami a metformin felhalmozódásával és a laktát acidosis kockázatának növekedésével jár.

A Xigduo adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Óvatossággal adható kombinációk

A glükokortikoidoknak (szisztémásan és lokálisan alkalmazva) a béta-2-agonistáknak és a diuretikumoknak intrinsic hyperglykaemiás aktivitásuk van. A betegeket erről tájékoztatni kell, és a vércukorszint gyakoribb ellenőrzése szükséges, különösen az ilyen gyógyszerekkel történő kezelés kezdetén. Ha szükséges, a másik gyógyszerrel végzett kezelés ideje alatt és annak abbahagyásakor a vércukorszint-csökkentő gyógyszer adagját módosítani kell.

Egyes gyógyszerek, például az NSAID-ok, köztük a szelektív ciklooxygenáz (COX)-2-inhibitorok, az ACE-gátlók, az angiotenzin-II-receptor-blokkolók, valamint a vízhajtók, különösen a kacsdiuretikumok károsan befolyásolhatják a veseműködést, és ezáltal növelhetik a laktát acidosis kockázatát. Ezen készítmények metforminnal együttes adásának megkezdésekor, illetve a kombinációs kezelés során a veseműködés szoros ellenőrzése szükséges.

Inzulin és inzulin szekréciót fokozó hatóanyagok

Az inzulin és az inzulin szekréciót fokozó hatóanyagok, mint például a szulfonilureák hypoglykaemiát okoznak. Ezért a metforminnal kombinált alkalmazás esetén a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb dózisu inzulinra vagy inzulin szekréciót fokozó hatóanyagra lehet szükség (lásd 4.2 és 4.8 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Xigduo terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A dapagliflozinnal kezelt patkányokkal végzett vizsgálatok a humán terhesség második és harmadik trimeszterének megfelelő időszakban a fejlődő vesékre gyakorolt toxicitást jeleztek (lásd 5.3 pont). Ezért a gyógyszer alkalmazása a terhesség második és harmadik trimesztere alatt nem javasolt. A metformin terhes nőknél történő alkalmazása során a korlátozott mennyiségű adat nem mutatja a veleszületett fejlődési rendellenességek fokozott kockázatát. A metforminnal végzett állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális vagy magzati fejlődést, szülést vagy szülés utáni fejlődést károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont).

A kóros vércukorszint következtében kialakuló magzati rendellenességek kockázatának csökkentése érdekében, amikor a beteg terhességet tervez, valamint a terhesség ideje alatt nem ajánlott, hogy a diabetes kezelése ezzel a gyógyszerrel történjen, hanem inzulin alkalmazásával tartsák a vércukorszinteket a lehető legközelebb a normál értékekhez.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a gyógyszer vagy a dapagliflozin (és/vagy annak metabolitjai) kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletekből rendelkezésre álló farmakodinámiás/toxikológiai adatok a dapagliflozin anyatejbe történő kiválasztódását, valamint a szoptatott utódokra gyakorolt, farmakológiailag-mediált hatások kialakulását igazolták (lásd 5.3 pont). A metformin kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. Az újszülöttre/anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A gyógyszer alkalmazása nem javasolt a szoptatás alatt.

Termékenység

A gyógyszer vagy a dapagliflozin emberi termékenységre gyakorolt hatását nem vizsgálták. Hím és nőtény patkányoknál a dapagliflozin egyetlen vizsgált dózisban sem mutatott a fertilitásra gyakorolt hatásokat. A metformin esetén az állatokon végzett kísérletek nem mutattak reprodukciós toxicitást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A dapagliflozin vagy a metformin nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket figyelmeztetni kell a hypoglykaemia kockázatára, amikor ezt a gyógyszert más, ismerten hypoglykaemiát okozó vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Xigduo igazoltan bioekvivalens az egyidejűleg adott dapagliflozinnal és metforminnal (lásd 5.2 pont). Nincsenek a Xigduo tablettával végezett terápiás klinikai vizsgálatok.

Dapagliflozin plusz metformin

A biztonságossági profil összefoglalása

A metformin mellé kiegészítésként adott dapagliflozin-kezeléssel végzett 5, placebo-kontrollos vizsgálat analízisében a biztonságossági eredmények hasonlóak voltak a 12, dapagliflozinnal végzett placebo-kontrollos vizsgálat előre meghatározott összesített analízisének eredményével (lásd alább, Dapagliflozin, *A biztonságossági profil összefoglalása*). A dapagliflozin plusz metformin csoportban az egyes összetevőkkel kapcsolatban jelentettekhez képest nem azonosítottak további mellékhatásokat. Egy különálló, a metformin mellé kiegészítésként adott dapagliflozin-kezelés összesített analízisében 623 beteget kezeltek a metformin mellé kiegészítésként adott 10 mg dapagliflozinnal, és 523 beteget kezeltek placebo plusz metforminnal.

Dapagliflozin

A biztonságossági profil összefoglalása

Tizenhárom placebo-kontrollos vizsgálat előre meghatározott összesített analízise szerint 2360 beteget kezeltek 10 mg dapagliflozinnal és 2295 beteget placebóval.

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a hypoglykaemia volt, melynek gyakorisága minden vizsgálatban az alkalmazott háttérkezelés típusától függött. A hypoglykaemia nem jelentős epizódjainak gyakorisága a kiegészítésként adott szulfonilureákkal és a kiegészítésként adott inzulin-kezeléssel végzett vizsgálatokat kivéve, a terápiás csoportok között, a placebo-csoportot is beleértve, hasonló volt. A szulfonilureákkal és a kiegészítésként adott inzulinnal végzett kombinált kezelések esetén a hypoglykaemia aránya magasabb volt (lásd alább: *Hypoglykaemia*).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a placebo-kontrollos dapagliflozin plusz metformin klinikai vizsgálatokban, a dapagliflozin klinikai vizsgálatokban és a metformin klinikai vizsgálatokban, valamint a forgalomba hozatalt követően. Egyiknél sem észlelték, hogy dóziszfüggő lenne. Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriság és szervrendszeri kategória szerint kerültek osztályozásra. A gyakorisági kategóriák az alábbi megegyezés szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat A dapagliflozinnal és az azonnali hatóanyagleadású metforminnal végzett klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatalt követő adatokból^a származó mellékhatások

Szervrendszeri kategóriák	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
<i>Fertőző betegségek és parazita fertőzések</i>		Vulvovaginitis, balanitis és ezekkel összefüggő genitális infekciók ^{*,b,c} Húgyúti fertőzés ^{*,b,d}	Gombás fertőzés ^{**}		
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	Hypoglykaemia (amikor szulfonilureáva l vagy inzulinnal alkalmazzák) ^b		Volumen-depléció ^{*,b,c} Szomjúság ^{**}	Diabetesez ketoacidosis ^k	Laktát acidosis B ₁₂ -vitamin-hiány ^{h,§}
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>		Ízérzés zavara [§] Szédülés			
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Gastrointestinalis tünetek ^{i,§}		Székrekedés ^{**} Szájszárazság ^{**}		
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>					Májfunkciós eltérések [§] Hepatitis [§]
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>					Urticaria [§] Erythema [§] Pruritus [§]
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>		Hátfájás [*]			
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>		Dysuria Polyuria ^{*,f}	Nocturia ^{**} Beszűkült veseműködés ^{**,b}		
<i>A nemi szervekkel és az emlővel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>			Vulvovaginális pruritus ^{**} Genitális pruritus ^{**}		
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>		Dyslipidaemia ^l Emelkedett haematocrit ^g A kreatinin renalis clearance-e csökkent ^b	Emelkedett kreatininszint a vérben ^{**,b} Emelkedett karbamidszint a vérben ^{**} Testtömegcsökkenés ^{**}		

^aA táblázat legfeljebb 24 hetes (rövidtávú) adatokat mutat, tekintet nélkül a glykaemiás segítségre, kivéve azokat, amelyek § jelzéssel vannak ellátva, melyeknél a mellékhatás és a gyakorisági kategóriák a metformin Európai Unióban érvényes Alkalmazási előírásának információin alapulnak.

^bTovábbi információkért lásd az alábbi, megfelelő alpontokat.

^cA vulvovaginitis, balanitis és ezekkel összefüggő genitális infekciók közé tartozó, előre meghatározott, preferált szakkifejezések: vulvovaginalis mycoticus fertőzés, vaginalis fertőzés, balanitis, gombás genitális fertőzés, vulvovaginalis candidiasis, vulvovaginitis, candida balanitis, genitális candidiasis, genitális fertőzés, férfi genitális fertőzés, penis fertőzés, vulvitis, bakteriális vaginitis, abcessus vulvae.

^dA húgyúti fertőzés a következő preferált szakkifejezéseket foglalja magába, a bejelentési gyakoriság szerinti sorrendben: húgyúti fertőzés, cystitis, Escherichia húgyúti fertőzés, genitourinális fertőzés, pyelonephritis, trigonitis, urethritis, vesefertőzés és prostatitis.

^eA volumen-deplációhoz tartozó, preferált szakkifejezések: dehydratio, hypovolaemia, hypotensio.

^fA polyuriához tartozó preferált szakkifejezések: pollakisuria, polyuria, megnövekedett vizeletmennyiség.

^gA vizsgálat megkezdésétől a haematocrit-értékben bekövetkezett átlagos változás 2,30% volt a 10 mg dapagliflozin, míg -0,33% a placebo esetén. 55% fölötti haematocrit-értéket a 10 mg dapagliflozinnal kezelt vizsgálati alanyok 1,3%-ánál, míg a placebóval kezelt vizsgálati alanyok 0,4%-ánál jelentettek.

^hA hosszan tartó metformin-kezelés a B₁₂-vitamin felszívódásának csökkenésével járt, ami nagyon ritkán klinikailag jelentős B₁₂-vitamin-hiányt (pl. megaloblastos anaemiát) eredményezhet.

ⁱA gastrointestinalis tünetek, mint például a hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom és étvágytalanság leggyakrabban a kezelés kezdetén jelentkeznek, és a legtöbb esetben spontán megszűnnek.

^jA vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett átlagos százalékos változás a 10 mg dapagliflozin esetén a placebohoz képest sorrendben a következő volt: összkoleszterinszint 2,5% versus -0,0%; HDL-koleszterinszint 6,0% versus 2,7%; LDL-koleszterinszint 2,9% versus -1,0%; triglyceridek -2,7% versus -0,7%.

^kLásd 4.4 pont.

* A betegek $\geq 2\%$ -ánál és a placebohoz viszonyítva $\geq 0,1\%$ -kal több és legalább 3-mal több, 10 mg dapagliflozint kapó betegnél jelentették.

** A betegek $\geq 0,2\%$ -ánál és a placebohoz viszonyítva $\geq 0,1\%$ -kal több és legalább 3-mal több, 10 mg dapagliflozint kapó betegnél jelentették a vizsgálok a vizsgálati kezeléssel lehetségesen összefüggő, valószínűleg összefüggő vagy összefüggő esetként.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Dapagliflozin plusz metformin

Hypoglykaemia

A metformin mellé kiegészítésként adott dapagliflozin kombinációval végzett vizsgálatokban a hypoglykaemia nem jelentős epizódjairól hasonló gyakorisággal számoltak be a 10 mg dapagliflozin plusz metforminnal kezelt csoportban (6,9%), mint a placebo plusz metformin csoportban (5,5%). Jelentős hypoglykaemiás eseményekről nem számoltak be.

A metforminhoz és egy szulfonilureához kiegészítésként adott kezeléssel végzett vizsgálatban, legfeljebb 24 hét alatt, a 10 mg dapagliflozinnal plusz metforminnal és szulfonilureával kezelt betegek 12,8%-ánál számoltak be nem jelentős hypoglykaemiás epizódokról, míg a placebót plusz metformint és szulfonilureát kapó betegeknél ez 3,7% volt. Nem jelentettek jelentős hypoglykaemiás epizódokat.

Dapagliflozin

Hypoglykaemia

A hypoglykaemia gyakorisága minden vizsgálatban az alkalmazott háttérkezelés típusától függött.

A metforminhoz vagy a szitagliptinhez (metforminnal együtt vagy anélkül) kiegészítésként adott dapagliflozin kezeléssel végzett vizsgálatokban a hypoglykaemia nem jelentős epizódjainak gyakorisága a legfeljebb 102 hetes kezelés esetén a terápiás csoportok között hasonló (< 5%) volt, beleértve a placebót is. Az összes vizsgálatban a jelentős hypoglykaemiás események nem gyakoriak, és a dapagliflozinnal vagy placebóval kezelt csoportokban hasonlóak voltak. Az inzulinhoz kiegészítésként adott kezelésekkel végzett vizsgálatokban a hypoglykaemia magasabb arányát figyelték meg (lásd 4.5 pont).

Az inzulinhoz kiegészítésként adott, legfeljebb 104 hetes egyik vizsgálatban a 10 mg dapagliflozinnal plusz inzulinnal kezelt betegeknél a jelentett jelentős hypoglykaemiás epizódok aránya 0,5% volt a

24. héten, és 1,0% volt a 104. héten, és a placebóval plusz inzulinnal kezelt csoport betegeinél 0,5% volt a 24. és a 104. héten. A 10 mg dapagliflozinnal plusz inzulinnal kezelt betegek 40,3%-ánál számoltak be nem jelentős hypoglykaemiás epizódokról a 24. héten, és 53,1%-ánál a 104. héten, míg a placebót plusz inzulint kapó betegeknél ez sorrendben 34,0% és 41,6% volt.

Volumen-depléció

Volumen-deplécióval összefüggő reakciókról (beleértve a dehydratióról, hypovolaemiáról vagy hypotensióról szóló jelentéseket) számoltak be a 10 mg dapagliflozinnal kezelt betegek 1,1%-ánál és a placebót kapók 0,7%-ánál: súlyos reakciók a betegek < 0,2%-ánál alakultak ki, és a 10 mg dapagliflozin és placebo között egyensúlyban voltak (lásd 4.4 pont).

Vulvovaginitis, balanitis és ezekkel összefüggő genitális infekciók

Vulvovaginitisről, balanitisről és az ezekkel összefüggő genitális infekciókról a 10 mg dapagliflozinnal kezelt betegek 5,5%-ánál és a placebót kapók 0,6%-ánál számoltak be. A legtöbb fertőzés enyhe - közepesen súlyos volt, a betegek reagáltak a standard kezeléssel végzett első kúrára, és csak ritkán tették szükségessé a dapagliflozin-kezelés abbahagyását. Ezek a fertőzések gyakoribbak voltak nőknél (sorrendben 8,4% a dapagliflozin és 1,2% a placebo esetében), és azoknál a betegeknél, akiknek a korábbi anamnézisében ilyen szerepelt, nagyobb valószínűséggel fordult elő ismétlődő infekció.

Húgyúti fertőzések

A placebóhoz viszonyítva a 10 mg dapagliflozin esetén gyakrabban számoltak be húgyúti fertőzésekről (sorrendben 4,7% versus 3,5%, lásd 4.4 pont). A legtöbb fertőzés enyhe - közepesen súlyos volt, a betegek reagáltak a standard kezeléssel végzett első kúrára, és csak ritkán tették szükségessé a dapagliflozin-kezelés abbahagyását. Ezek a fertőzések gyakoribbak voltak nőknél, és azok a betegek, akiknek a korábbi anamnézisében szerepelt, nagyobb valószínűséggel fordult elő recidív infekció.

Emelkedett kreatininszint

Az emelkedett kreatininszinttel kapcsolatos mellékhatásokat csoportosították (például a csökkent renális kreatinin-clearance, a vesekárosodás, a vér emelkedett kreatininszintje és a csökkent glomeruláris filtrációs ráta). A mellékhatások ezen csoportját a 10 mg dapagliflozint kapó betegek 3,2%-ánál, míg a placebót kapó betegek 1,8%-ánál jelentették. A normális vagy az enyhén beszűkült veseműködésű (kiindulási eGFR ≥ 60 ml/perc/1,73 m²) betegek esetén a mellékhatások ezen csoportját a 10 mg dapagliflozint kapó betegek 1,3%-ánál, míg a placebót kapó betegek 0,8%-ánál jelentették. Ezek a mellékhatások gyakoribbak voltak azoknál a betegeknél, akiknél az eGFR kiindulási értéke ≥ 30 és < 60 ml/perc/1,73 m² volt (18,5% a 10 mg dapagliflozin, illetve 9,3% a placebo esetén).

Azoknak a betegeknél a további vizsgálata, akiknél vesével kapcsolatos nemkívánatos események jelentkeztek, azt mutatta, hogy legtöbbjükénél a szérumban a kreatininszintjének változása a kiindulási értékhez képest $\leq 0,5$ mg/dl volt. A kreatininszint emelkedése általában átmeneti volt a folyamatos kezelés során, vagy reverzibilis volt a kezelés leállítását követően.

Mellékpajzsmirigy hormon (PTH)

A szérumban a PTH-szint kisfokú emelkedését észlelték, és az emelkedés nagyobb azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási PTH-koncentrációja magasabb. A csontsűrűség mérések nem jeleztek csontvesztést a 2 éves kezelési időszak alatt a normális vagy az enyhén beszűkült veseműködésű betegeknél.

Malignitások

A klinikai vizsgálatok alatt a malignus vagy nem meghatározott tumorok összesített előfordulási aránya a dapagliflozinnal (1,50%) és a placebóval/komparátorral kezelt betegekénél (1,50%) hasonló volt, és az állatkísérletes adatok között nem volt karcinogenitásra vagy mutagenitásra utaló jel (lásd 5.3 pont). A különböző szervrendszerekben előforduló tumor eseteket mérlegelve, a dapagliflozinnal összefüggésbe hozott relatív kockázat becsült értéke néhány tumornál (húgyhólyag, prosztata, emlő) 1 pont felett és a többinél (pl. vér- és vérképzőszervi, petefészek, húgyutak) 1 pont alatt volt, nem eredményezve dapagliflozinnal kapcsolatos megnövekedett összesített tumor kockázatot. A megnövekedett/csökkent kockázat egyik szervrendszerre nézve sem volt statisztikailag szignifikáns. A nem klinikai vizsgálatokban a tumor hiányát, ill. az első gyógyszer expozíció és a tumor diagnózisa közötti rövid latenciát figyelembe véve, oki összefüggés fennállása nem valószínű. Mivel az emlő, húgyhólyag és prosztata tumorok számbeli kiegyensúlyozatlanságát óvatosan kell figyelembe venni, ezért a törzskönyvezést követő vizsgálatokban további tanulmányozásuk szükséges.

Speciális populációk

Idősek (≥ 65 év)

A ≥ 65 éves betegekénél a dapagliflozinnal kezelt betegek 7,7%-ánál és a placebót kapó betegek 3,8%-ánál számoltak be beszűkült veseműködéssel vagy veseelégtelenséggel összefüggő mellékhatásokról (lásd 4.4 pont). A beszűkült veseműködéssel összefüggő, leggyakrabban jelentett mellékhatás az emelkedett szérum kreatininszint volt. Ezeknek a reakcióknak a többsége átmeneti jellegű és reverzibilis volt. A ≥ 65 éves betegekénél a dapagliflozinnal kezelt betegek 1,7%-ánál és a placebót kapó betegek 0,8%-ánál számoltak be volumen-depléció okozta mellékhatásokról, leggyakrabban hypotóniáról (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A dapagliflozin haemodialysissel történő eltávolítását nem vizsgálták. A metformin és a laktát eltávolításának leghatékonyabb módja a haemodialysis.

Dapagliflozin

A dapagliflozin egészséges alanyoknál egyetlen, legfeljebb 500 mg-os *per os* dóziséig (ami a maximális javasolt humán dózis 50-szerese) nem mutatott semmilyen toxicitást. Ezeknél a vizsgálati alanyoknál a dózistól függő időtartamon keresztül cukor volt kimutatható a vizeletben (az 500 mg-os dózis esetén legalább 5 napig), és nem számoltak be dehidatőról, hypotóniáról vagy elektrolit-egyensúlyzavarról, és nem észleltek klinikailag jelentős, a QTc-távolságra gyakorolt hatást sem. A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága a placebónál észlelthez hasonló volt. Azokban a klinikai vizsgálatokban, ahol egészséges alanyoknak és 2-es típusú diabeteses betegeknek 2 hétig naponta egyszer legfeljebb 100 mg-os dózisokat adtak (ami a maximális javasolt humán dózis 10-szerese), a hypoglykaemia előfordulási gyakorisága kissé magasabb volt, mint a placebo esetén, és nem volt dózisfüggő. A nemkívánatos események, köztük a dehydratio vagy a hypotonia aránya a placebo mellett észlelthez hasonló volt, és nem voltak a laboratóriumi paraméterekben bekövetkező, klinikailag jelentős, dózisfüggő változások, beleértve a szérum elektrolitszinteket és a vesefunkció biológiai markereit is.

Túlادagolás esetén a beteg klinikai státuszától függő, megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Metformin

Jelentős túladagolás vagy a metformin egyidejű kockázatai laktát acidosishoz vezethetnek. A laktát acidosis egy sürgősségi állapot, amit kórházban kell kezelni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, vércukorcsökkentő szerek (*per os*) kombinációi, ATC kód: A10BD15

Hatásmechanizmus

A Xigduo két antihyperglykaemiás gyógyszert egyesít, melyek eltérő és egymást kiegészítő hatásmechanizmusa javítja a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt: a dapagliflozint, ami egy nátrium-glükóz ko-transzporter 2 (sodium glucose co-transporter 2 – SGLT2), és a metformin-hidrokloridot, ami a biguanidok csoportjának egyik tagja.

Dapagliflozin

A dapagliflozin a nátrium-glükóz ko-transzporter 2 (SGLT2) egy igen potens (K_i : 0,55 nM), szelektív és reverzibilis inhibitora.

Az SGLT2 szelektíven expresszálódik a vesékben, és több mint 70 más szövetben nem mutattak ki expressziót, beleértve a májat, a vázizomzatot, a zsírszövetet, az emlőt, a húgyhólyagot és az agyat is. Az SGLT2 a glomeruláris filtrátumból a keringésbe történő glükóz reabszorpcióért felelős legfőbb transzporter. Annak ellenére, hogy 2-es típusú diabetesben hyperglykaemia van, folytatódik a filtrálódott glükóz visszaszívása. A dapagliflozin a vizelettel történő glükóz excretióhoz vezető renális glükóz-reabszorpció csökkentésével egyaránt javítja az éhomi és a posztprandiális plazma glükózszintet is. Ez, az első dózis után megfigyelt glükóz-excretio (glucosuriás hatás) a 24 órás adagolási intervallum alatt is folytatódik, és a kezelés időtartama alatt megmarad. Az ezen a mechanizmuson keresztül a vesék által kiürített glükóz mennyisége függ a vércukorszinttől és a GFR-től. A dapagliflozin nem rontja a hypoglykaemiára normálisan adott endogén glükóztermeléshez vezető válaszreakciót. A dapagliflozin az inzulinszekréciótól és az inzulin hatásától függetlenül hat. A dapagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban a béta-sejt funkciót értékelő homeosztázis modellben (HOMA béta-sejt) bekövetkező javulást észleltek.

A dapagliflozin által indukált, vizelettel történő glükóz excretio (glucosuria) kalóriavesztéssel és testtömeg-csökkenéssel társul. A nátrium-glükóz ko-transzport dapagliflozin által történő gátlása enyhe diuresissel és natriuresissel is jár.

A dapagliflozin nem gátol más, a glükóz perifériás szövetekbe történő transzportjához fontos egyéb glükóz transzportereket, és > 1400-szor szelektívebben kötődik az SGLT2-höz, mint az SGLT1-hez, ami a glükóz felszívódásáért felelős, a belekben található legfontosabb transzporter.

Metformin

A metformin egy antihyperglykaemiás hatással rendelkező biguanid, ami mind a bazális, mind a posztprandiális plazma glükózszintet csökkenti. Nem serkenti az inzulinszekréciót, ezért nem okoz hypoglykaemiát.

A metformin három mechanizmuson keresztül hathat:

- a gluconeogenesis és a glycogenolysis gátlásával csökkenti a hepaticus glükóztermelést,
- mérsékelten növeli az inzulinszenzitivitást, javítja a perifériás glükózfelvételt és felhasználást az izmokban,
- késlelteti az intestinális glükózfelszívódást.

A metformin a glikogén-szintetázra hatva serkenti az intracelluláris glikogénszintézist. A metformin növeli a membrán glükóz transzporterek (GLUT-1 és GLUT-4) specifikus típusainak transzportkapacitását.

Farmakodinámiás hatások

Dapagliflozin

A dapagliflozin alkalmazását követően egészséges alanyoknál és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a vizeletbe kiválasztódó glükóz mennyiségének növekedését figyelték meg. Tizenkét hétig adott napi 10 mg-os dapagliflozin dózis mellett a 2-es típusú diabetes mellitusos betegeknél naponta megközelítőleg 70 g glükóz választódott ki a vizeletbe (ami napi 280 kcal-nak felel meg). A legfeljebb 2 évig tartó, napi 10 mg-os dapagliflozin adás mellett a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél tartós glükóz-excretióra utaló bizonyítékot észleltek.

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a dapagliflozin okozta, vizelettel történő glükóz-excretio ozmotikus diuresist, valamint a vizelet mennyiségének növekedését is eredményezi. A 10 mg dapagliflozinnal kezelt, 2-es típusú diabetes mellitusos betegeknél a vizelet mennyiségének növekedése a 12. héten is fennmaradt, és megközelítőleg napi 375 ml-t ért el. A vizelet mennyiségének növekedése a vizelettel történő nátrium-excretio kismértékű és átmeneti emelkedésével járt, ami nem okozott a szérum nátriumkoncentrációkban bekövetkező változást.

A vizelettel történő húgysav-excretio átmenetileg szintén fokozódott (3-7 napig), amit a szérum húgysavszint tartós csökkenése kísért. A 24. héten a szérum húgysavszint csökkenése $-48,3 - -18,3 \mu\text{mol/l}$ -es ($-0,87 - -0,33 \text{ mg/dl}$ -es) tartományba esett.

A naponta kétszer 5 mg dapagliflozin és a naponta egyszer 10 mg dapagliflozin farmakodinámiás tulajdonságait egészséges alanyoknál hasonlították össze. A renális glükóz reabszorpció dinamikus egyensúlyi állapotú gátlása és a vizelettel történő glükóz excretio mennyisége egy 24 órás periódus alatt mindkét adagolási rend esetén azonos volt.

Metformin

Embernél a glykaemiára gyakorolt hatásától függetlenül a metforminnak kedvező hatása van a lipid metabolizmusra. Közepesen hosszú vagy hosszú távú kontrollos klinikai vizsgálatokban kimutatták, hogy a metformin csökkenti az összkoleszterinszintet, az LDL-koleszterinszintet és a trigliceridszintet.

Klinikai vizsgálatokban a metformin alkalmazását állandó testtömeg vagy a testtömeg mérsékelt csökkenése kísérte.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A dapagliflozin és a metformin egyidejű alkalmazását 2-es típusú diabetesben szenvedő, önmagában vagy egy DPP-4 inhibitorral (szitagliptin), szulfonilureával vagy inzulinnal kombinációban adott metforminnal nem megfelelően beállított betegeknel vizsgálták. A dapagliflozin plusz metformin-kezelés minden dózisban a HbA1c és az éhomi plazma glükózsztint klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a metforminnal kombinált placebohoz viszonyítva. Ezek a klinikailag releváns glykaemiás hatások a legfeljebb 104 hetes, hosszú távú kiterjesztés során fennmaradtak. A HbA1c csökkenését észlelték az alcsoportokban, beleértve a nemi hovatartozást, az életkort, a rasszot, a betegség időtartamát és a kiindulási testtömeg-indexet (BMI). Ezenkívül a 24. héten a kontrollhoz képest a kiindulási testtömegben bekövetkezett átlagos változás klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulását észlelték a dapagliflozin és metformin kombinációval végzett kezelés esetén. A testtömeg-csökkenés a legfeljebb 208 hetes, hosszú távú kiterjesztés során fennmarad. Ezenkívül kimutatták, hogy a metformin mellé adott, napi kétszeri dapagliflozin-kezelés hatásos és biztonságos a 2-es típusú diabeteses betegeknel. Továbbá két 12 hetes, placebo-kontrollos vizsgálatot végeztek nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabetesben és hipertóniában szenvedő betegekkel.

Szénhidrátanyagcsere-egyensúly

Egy 52 hetes (52 és 104 hetes kiterjesztési időszakokkal bővített), aktív-kontrollos non-inferioritási vizsgálatban a 10 mg dapagliflozint a metforminhoz adott kiegészítő kezelésként értékelték, és a metforminhoz kiegészítő kezelésként adott szulfonilureával (glipizid) hasonlították össze a nem megfelelően beállított szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú betegeknel (HbA1c > 6,5% és ≤ 10%). Az eredmények a vizsgálat megkezdésétől az 52. hétig a HbA1c hasonló átlagos csökkenését mutatták, mint a glipizid esetén, ezzel igazolva a non-inferioritást (2. táblázat). A 104. héten a kiindulási HbA1c-től mért korrigált átlagos változás sorrendben -0,32% volt a dapagliflozin, és -0,14% volt a glipizid esetén. A 208. héten a kiindulási HbA1c-től észlelt korrigált átlagos változás sorrendben -0,10% volt a dapagliflozin, és -0,20% volt a glipizid esetén. Az 52., a 104. és a 208. héten a dapagliflozinnal kezelt csoport betegeinek lényegesen kisebb arányánál (sorrendben 3,5%, 4,3% és 5,0%) észleltek legalább egy hypoglykaemiás eseményt, mint a glipiziddel kezelt csoportban (sorrendben 40,8%, 47% és 50,0%). A 104. és a 208. héten vizsgálatban maradó betegek aránya 56,2% és 39,7% volt a dapagliflozinnal kezelt csoportban, illetve 50,0% és 34,6% volt a glipiziddel kezelt csoportban.

2. táblázat A metforminhoz kiegészítésként adott dapagliflozint és glipizidet összehasonlító aktív-kontrollos vizsgálat 52. heti eredményei (LOCF^a)

Paraméter	Dapagliflozin + metformin	Glipizid + metformin
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Kiindulási érték (átlag)	7,69	7,74
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás ^c	-0,52	-0,52
A glipizid + metformin kezeléshez viszonyított különbség ^c (95%-os CI)	0,00 ^d (-0,11, 0,11)	
Testtömeg (kg)		
Kiindulási érték (átlag)	88,44	87,60
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás ^c	-3,22	1,44
A glipizid + metformin kezeléshez viszonyított különbség ^c (95%-os CI)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

^aLOCF: az utolsó észlelt adat alapján végzett elemzés

^bOlyan randomizált és kezelt betegek, akiknek a vizsgálat megkezdésekor és a vizsgálat megkezdése után legalább 1 hatásossági vizsgálati eredményük volt

^cA kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga

^dNon-inferior a glipizid + metformin kezeléshez képest

*p-érték < 0,0001

Az önmagában adott metformin vagy a szitagliptinnel kombinált metformin, illetve a szulfonilurea vagy az inzulin (kiegészítő *per os* glükózsztint-csökkentő gyógyszerekkel vagy azok nélkül, beleértve a metformint is) mellé adott dapagliflozin a HbA1c statisztikailag szignifikáns átlagos csökkenését eredményezte a 24. héten, a placebót kapó betegekhez képest ($p < 0,0001$; 3., 4. és 5. táblázat). A naponta kétszer 5 mg dapagliflozin statisztikailag szignifikáns módon csökkentette a HbA1c-t a 16. héten, a placebót kapó betegekhez képest ($p < 0,0001$; 3. táblázat).

A 24. héten megfigyelt HbA1c-csökkenés fennmaradt a kiegészítésként adott kombinációs vizsgálatokban. A metformin mellé kiegészítésként adott kezeléssel végzett vizsgálat esetén a HbA1c-csökkenés a 102. hétig mindvégig megmaradt (a vizsgálat megkezdésétől számított korrigált átlagos változás a 10 mg dapagliflozin esetén -0,78%, és a placebo esetén 0,02%). A metformin plusz szitagliptin esetén a 48. héten a vizsgálat megkezdésétől számított korrigált átlagos változás a 10 mg dapagliflozin esetén -0,44% és a placebo esetén 0,15% volt. A 104. héten az inzulin esetén (kiegészítő *per os* glükózsztint-csökkentő gyógyszerekkel vagy azok nélkül, beleértve a metformint is) a kiindulási HbA1c-től mért korrigált átlagos változás csökkenés a 10 mg dapagliflozin mellett -0,71% és a placebo mellett -0,06% volt. A 48. és a 104. héten az inzulin dózis a kiindulási értékhez képest stabil, átlagosan napi 76 NE értéken maradt a 10 mg dapagliflozinnal kezelt betegeknél. A placebo-csoportban a kiindulási értékhez képest sorrendben egy 10,5 NE/nap és 18,3 NE/nap emelkedés volt (84 és 92 NE/nap átlagos középértékű dózis) a 48. és a 104. héten. A 104. héten vizsgálatban maradó betegek aránya 72,4% volt a 10 mg dapagliflozinnal kezelt csoportban, és 54,8% volt a placebo-csoportban.

Az inzulint plusz metformint kapó betegek egy különálló analizisében a teljes vizsgálati populációban észlelthez hasonló HbA1c-csökkenést láttak az inzulin plusz metformin mellett dapagliflozinnal is kezelt betegeknél. A 24. héten a vizsgálat megkezdésétől észlelt HbA1c-változás az inzulin plusz metformin mellett dapagliflozinnal is kezelt betegeknél -0,93% volt.

3. táblázat A metforminhoz vagy a metformin plusz szitagliptin kombinációhoz kiegészítő kezelésként hozzáadott dapagliflozin placebo-kontrollos vizsgálati eredményei a 24. héten (LOCF^a)

N ^c	Kiegészítő kombináció					
	Metformin ¹		Metformin ^{1, b}		Metformin ¹ + szitagliptin ²	
	Dapagliflozin naponta egyszer 10 mg	Placebo naponta egyszer	Dapagliflozin naponta kétszer 5 mg	Placebo naponta kétszer	Dapagliflozin naponta egyszer 10 mg	Placebo naponta egyszer
	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Kiindulási érték (átlag)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Változás a kiindulási értékhez képest ^d	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Placebóhoz viszonyított különbség ^d (95%-os CI)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,35* (-0,52, -0,18)		-0,40* (-0,58, -0,23)	
A betegek (%), akik elérték: HbA1c < 7%						
A kiindulási értékre korrigálva	40,6**	25,9	38,2** (N = 90)	21,4 (N = 87)		
Testtömeg (kg)						
Kiindulási érték (átlag)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Változás a kiindulási értékhez képest ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Placebóhoz viszonyított különbség ^d (95%-os CI)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,88*** (-2,52, -1,24)		-1,87* (-2,61, -1,13)	

Rövidítések: QD: naponta egyszer; BID: naponta kétszer

¹Metformin \geq 1500 mg/nap; ²Szitagliptin 100 mg/nap

^aLOCF: az utolsó észlelt adat (a vizsgálatból kiemelt betegek kiemelése előtti) alapján végzett elemzés

^bPlacebo-kontrollos 16 hetes vizsgálat

^cMinden olyan randomizált beteg, aki a rövid távú kettős-vak periódus alatt legalább egy adagot bevett a kettős-vak vizsgálati gyógyszerből.

^dA kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga

* p-érték < 0,0001 versus placebo + *per os* glükózsztint-csökkentő gyógyszer

** p-érték < 0,05 versus placebo + *per os* glükózsztint-csökkentő gyógyszer

*** A testtömegben bekövetkezett százalékos változást a legfontosabb másodlagos végpontként analizálták (p < 0,0001); az abszolút testtömeg-változást (kg-ban) egy nominális p-értékkal analizálták (p < 0,0001).

4. táblázat A metforminhoz és egy szulfonilureához kiegészítő kezelésként hozzáadott dapagliflozin kombináció 24 hetes placebo-kontrollos vizsgálati eredményei

	Kiegészítő kombináció	
	Dapagliflozin 10 mg	Szulfonilurea + metformin ¹ Placebo
N^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Kiindulási érték (átlag)	8,08	8,24
Változás a kiindulási értékhez képest ^c	-0,86	-0,17
Placebóhoz viszonyított különbség ^c (95% CI)	-0,69* (-0,89; -0,49)	
A betegek (%), akik elérték:		
HbA1c < 7%		
A kiindulási értékre korigálva	31,8*	11,1
Testtömeg (kg)		
Kiindulási érték (átlag)		
Változás a kiindulási értékhez képest ^c	88,57	90,07
Placebóhoz viszonyított különbség ^c (95% CI)	-2,65 -2,07* (-2,79; -1,35)	-0,58

¹Metformin (azonnali vagy nyújtott hatóanyag-leadású formák) \geq 1500 mg/nap plusz a szulfonilurea maximálisan tolerált dózisa a beválogatást megelőzően legalább 8 hétig, amelynek legalább a maximális adag felének kell lennie.

^aOlyan randomizált és kezelt betegek, akiknek a vizsgálat megkezdésekor és a vizsgálat megkezdése után legalább 1 hatásossági vizsgálati eredményük volt.

^bHbA1c elemzése LRM analízissel (Longitudinális ismételt méréseken alapuló analízis)

^cA kiindulási értékre korigált legkisebb négyzetes becslés átlaga

*p-érték < 0,0001 versus placebo + *per os* glükózsztint-csökkentő gyógyszer(ek)

5. táblázat A dapagliflozin (önmagában vagy *per os* glükózsztint-csökkentő gyógyszerrel együtt, beleértve a metformint is) inzulinnal történő kombinációjának placebo-kontrollos vizsgálati eredményei a 24. héten (LOCF^a)

Paraméter	10 mg dapagliflozin + inzulin	Placebo + inzulin
	± <i>per os</i> glükózsztint-csökkentő gyógyszerek ²	± <i>per os</i> glükózsztint-csökkentő gyógyszerek ²
N ^b	194	193
HbA1c (%)		
Kiindulási érték (átlag)	8,58	8,46
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás ^c	-0,90	-0,30
Placebóhoz viszonyított különbség ^c	-0,60*	
(95%-os CI)	(-0,74, -0,45)	
Testtömeg (kg)		
Kiindulási érték (átlag)	94,63	94,21
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás ^c	-1,67	0,02
Placebóhoz viszonyított különbség ^c	-1,68*	
(95%-os CI)	(-2,19, -1,18)	
Átlagos napi inzulin dózis (NE)¹		
Kiindulási érték (átlag)	77,96	73,96
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás ^c	-1,16	5,08
Placebóhoz viszonyított különbség ^c	-6,23*	
(95%-os CI)	(-8,84, -3,63)	
Azok a betegek, akiknél az átlagos napi inzulin dózis csökkenése legalább 10% (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: az utolsó észlelt adat (ha szükség volt az inzulin adag emelésére, akkor az első emelés előtti vagy az napi) alapján végzett elemzés

^bMinden olyan randomizált beteg, aki a rövid távú kettős-vak periódus alatt legalább egy adagot bevett a kettős-vak vizsgálati gyógyszerből.

^cA kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga és *per os* glükózsztint-csökkentő gyógyszer alkalmazásának előfordulása

** p-érték < 0,0001 versus placebo + inzulin ± *per os* glükózsztint-csökkentő gyógyszer

** p-érték < 0,05 versus placebo + inzulin ± *per os* glükózsztint-csökkentő gyógyszer

¹Az inzulin adagolási rendek (beleértve a rövid hatású, az intermedier és a bazális inzulinokat) emelése csak akkor volt megengedett, ha a betegek megfeleltek az előre meghatározott éhomi plazma glükóz kritériumoknak.

²A vizsgálat megkezdésekor a betegek 50%-a volt inzulin monoterápián, 50%-a kapott 1 vagy 2 *per os* glükózsztint-csökkentő gyógyszert az inzulin mellé: ebből az utóbbi csoportból 80% kapott csak metformint, 12% kapott metformint és szulfonilurea-kezelést, és a többi kapott más *per os* glükózsztint-csökkentő gyógyszert.

Éhomi plazma glükózsint

A dapagliflozinnal végzett kiegészítő kezelés, akár önmagában metforminhoz (naponta egyszer 10 mg dapagliflozin vagy naponta kétszer 5 mg dapagliflozin) vagy a szitagliptinnel kombinált metformin, a szulfonilurea illetve az inzulin mellé kiegészítésként adva az éhomi plazma glükózsint statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte (-1,90 – -1,20 mmol/l [-34,2 – -21,7 mg/dl]) a placebohoz képest (-0,58 – 0,18 mmol/l [-10,4 – 3,3 mg/dl]) a 16. héten (naponta kétszer 5 mg) vagy a 24. héten. Ezt a hatást a kezelés 1. hetében észlelték, és a 104 hétre kiterjesztett vizsgálatokban is fennmaradt.

Posztprandiális glükózsint

A szitagliptinhez és metforminhoz kiegészítésként adott 10 mg dapagliflozinnal végzett kezelés a 2 órás posztprandiális glükózsint csökkenését eredményezte a 24. héten, ami akár a 48. hétig fennmaradt.

Testtömeg

A dapagliflozin az önmagában adott metforminhoz vagy a metformin plusz szitagliptinhez, a szulfonilureához vagy az inzulinhoz (kiegészítő *per os* glükózsint-csökkentő gyógyszerekkel vagy azok nélkül, beleértve a metformint is) kiegészítő kezelésként adva a 24. héten a testtömeg statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte ($p < 0,0001$, 3., 4. és 5. táblázat). Ezek a hatások a hosszabb távú vizsgálatokban is fennmaradtak. A 48. héten a metformin plusz szitagliptinhez kiegészítésként adott dapagliflozin-kezelés esetén a placebohoz viszonyított különbség -2,07 kg volt. A 102. héten a metformin mellé kiegészítésként adott dapagliflozin-kezelés esetén a különbség placebohoz viszonyítva -2,14 kg, míg az inzulin mellé kiegészítésként adva -2,88 kg volt.

Egy aktív-kontrollos, non-inferioritási vizsgálatban, a metforminhoz kiegészítő kezelésként adott dapagliflozin a glipizidhez viszonyítva az 52. héten egy statisztikailag szignifikáns, -4,65 kg-os testtömeg-változást eredményezett ($p < 0,0001$, 2. táblázat), ami a 104. és a 208. hétre is fennmaradt (sorrendben -5,06 kg és -4,38 kg).

Egy 24 hetes, 182 cukorbeteggel folytatott vizsgálat, melyet a testszövetek kettős energiaszintű röntgen-abszorpciometriával (DXA) mért összetételének értékelésére végeztek, a metforminhoz adott 10 mg dapagliflozin esetén a metforminhoz adott placebohoz képest a testtömegben, valamint a test DXA-val mért zsírtömegében bekövetkezett csökkenést igazolt inkább, mintsem a támasztószövet mennyiségének a csökkenését vagy folyadékvesztést. A mágneses rezonancia vizsgálat egy alvizsgálatában a 10 mg dapagliflozin plusz metformin-kezelés a viscerális zsírszövet mennyiségének számszerű csökkenését mutatta a placebo plusz metformin-kezeléshez képest (a vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás).

Vérnyomás

Tizenhárom placebo-kontrollos vizsgálat előre meghatározott összesített analízise szerint a 10 mg dapagliflozin-kezelés a vizsgálat megkezdésétől a 24. héten a szisztolés vérnyomás -3,7 Hgmm-es és a diasztolés vérnyomás -1,8 Hgmm-es változását eredményezte, szemben a vérnyomás placebo-csoportban észlelt -0,5 Hgmm-es szisztolés és -0,5 Hgmm-es diasztolés változásával. Hasonló csökkenéseket figyeltek meg a 104. hétig.

Két 12 hetes, placebo-kontrollos vizsgálatban 1062, nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabetesben és (az egyik vizsgálatban ACE-I vagy ARB szerrel, a másik vizsgálatban pedig ACE-I vagy ARB, és egy további antihipertenzív szerrel végzett stabil kezelés ellenére) hypertoniában szenvedő beteget kezeltek 10 mg dapagliflozinnal vagy placeboval. A 12. hétre a 10 mg dapagliflozin és a szokásos antidiabetikus kezelés mindkét vizsgálatban a HbA1c szintjének javulását eredményezte, és átlagosan 3,1 Hgmm-rel, illetve 4,3 Hgmm-rel csökkentette a placeboval korrigált szisztolés vérnyomást.

Cardiovascularis biztonságosság

A klinikai programban elvégezték a cardiovascularis események meta-analízisét. A klinikai programban a vizsgálat megkezdésekor a betegek 34,4%-ának az anamnézisében volt cardiovascularis megbetegedés (a

hypertoniát kivéve), és 67,9%-ának volt hypertóniája. A cardiovascularis epizódokat egy független bíráló bizottság bírálta el. Az elsődleges végpont az alábbi kimenetek valamelyikének első megjelenéséig eltelt idő volt: cardiovascularis eredetű halál, stroke, myocardialis infarctus (MI) vagy instabil angina miatti hospitalizáció. Az elsődleges epizódok 1,62% per betegév arányban fordultak elő a dapagliflozinnal kezelt betegeknél, és 2,06% per betegév arányban a komparátorral kezelt betegeknél. A dapagliflozint a komparátorral összehasonlító relatív házárd 0,79 volt (95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,58, 1,07), ami azt jelzi, hogy ebben az analízisben a dapagliflozin a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél nem járt a cardiovascularis kockázat emelkedésével. Cardiovascularis eredetű halálozást, MI-t és stroke-ot észleltek, ezek relatív házárdja 0,77 volt (95%-os CI: 0,54, 1,10).

Betegek, akiknek a kiindulási HbA1c-je $\geq 9\%$

Azoknak a betegeknek egy előre meghatározott analízisében, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a HbA1c-érték $\geq 9,0\%$ volt, a metformin mellé kiegészítésként adott 10 mg dapagliflozin-kezelés a 24. héten a HbA1c statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte (a vizsgálat megkezdésétől számított korrigált átlagos változás: a dapagliflozin esetén -1,32%, és a placebo esetén -0,53%).

Metformin

Egy prospektív randomizált (UKPDS) vizsgálat igazolta az intenzív vércukorszint beállítás hosszú távú kedvező hatásait 2-es típusú diabetesben. A csak diétás kezelése után metforminnal kezelt túlsúlyos betegek eredményeinek analízise azt mutatta, hogy:

- szignifikánsan csökken valamennyi, diabétesssel összefüggő szövődmény abszolút kockázata a metformin-csoportban (29,8 esemény/1000 betegév) a csak diétához képest (43,3 esemény/1000 betegév), $p = 0,0023$, valamint a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápiás csoportokhoz képest (40,1 esemény/1000 betegév), $p = 0,0034$.
- szignifikánsan csökken valamennyi, diabétesssel összefüggő mortalitás abszolút kockázata: a metformin esetén 7,5 esemény/1000 betegév, a csak diéta esetén 12,7 esemény/1000 betegév, $p = 0,017$.
- szignifikánsan csökken az öszsmortalitás abszolút kockázata, ami a metformin esetén 13,5 esemény/1000 betegév, a csak diétához képest 20,6 esemény/1000 betegév ($p = 0,011$), valamint a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápiás csoportokhoz képest 18,9 esemény/1000 betegév ($p = 0,021$).
- szignifikánsan csökken a myocardialis infarctus abszolút kockázata: a metformin esetén 11 esemény/1000 betegév, a csak diéta esetén 18 esemény/1000 betegév ($p = 0,01$).

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Xigduo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a 2-es típusú diabetes kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Xigduo kombinált tablettát bioekvivalensnek tartják a dapagliflozin és a metformin-hidroklorid megfelelő dózisainak önálló tablettákban történő egyidejű adásával.

A naponta kétszer 5 mg dapagliflozin és a naponta egyszer 10 mg dapagliflozin farmakokinetikai tulajdonságait egészséges alanyoknál hasonlították össze. A naponta kétszer 5 mg dapagliflozin alkalmazása hasonló teljes expozíciót (AUC_{ss}) eredményezett egy 24 órás időszak alatt, mint a naponta egyszer adott 10 mg dapagliflozin. Amint az várható volt, a naponta kétszer adott 5 mg dapagliflozin a napi egyszeri 10 mg dapagliflozinhoz képest alacsonyabb dapagliflozin plazma csúcskoncentrációt (C_{max}) és magasabb dapagliflozin plazma mélysíntet (C_{min}) eredményezett.

Kölcsönhatás az ételekkel

A gyógyszer egészséges önkénteseknek nagy zsírtartalmú étel után történő adása, az éhomyra történt adással összehasonlítva, ugyanolyan mértékű expozíciót eredményezett, mind a dapagliflozin, mind a metformin esetén. Az étkezés a csúcskoncentrációk 1 - 2 órával későbbi kialakulását és a dapagliflozin maximális plazmakoncentrációjának 29%-os, a metformin maximális plazmakoncentrációjának 17%-os csökkenését eredményezte. Ezeket a változásokat nem tartják klinikailag jelentősnek.

Gyermekek

Gyermekeknél a farmakokinetikát nem vizsgálták.

Az alábbi megállapítások a gyógyszer egyes hatóanyagaival kapcsolatban rendelkezésre álló farmakokinetikai tulajdonságokra vonatkoznak.

Dapagliflozin

Felszívódás

Szájon át történő alkalmazást követően a dapagliflozin gyorsan és jól felszívódott. A dapagliflozin maximális plazmakoncentrációi (C_{max}) az éhomy alkalmazást követően rendszerint 2 órán belül kialakultak. A dapagliflozin napi egyszeri 10 mg-os dózisai után a dapagliflozin geometriai átlag steady state C_{max} - és AUC_{τ} -értéke sorrendben 158 ng/ml és 628 ng•óra/ml volt. Egy 10 mg-os dózis alkalmazása után a dapagliflozin abszolút orális biohasznosulása 78%.

Eloszlás

A dapagliflozin megközelítőleg 91%-a kötődik a fehérjékhez. A fehérjekötődés nem változott a különböző kórállapotokban (pl. beszűkült vese- vagy májműködés). A dapagliflozin dinamikus egyensúlyi állapotú átlagos megoszlási térfogata 118 liter volt.

Biotranszformáció

A dapagliflozin nagymértékben metabolizálódik, elsősorban dapagliflozin 3-O-glükuroniddá, ami egy inaktív metabolit. Sem a dapagliflozin 3-O-glükuronid, sem más metabolitok nem járulnak hozzá a glükózsztint-csökkentő hatáshoz. A dapagliflozin 3-O-glükuronid kialakulását az UGT1A9 mediálja, ez az enzim jelen van a májban és a vesékben is, és embernél a CYP-mediálta metabolizmus csak jelentéktelen kiürülési útvonal volt.

Elimináció

A dapagliflozin átlagos terminális felezési ideje ($t_{1/2}$) a plazmában 12,9 óra volt egészséges alanyoknál a dapagliflozin egyszeri 10 mg-os *per os* dózisát követően. Az intravénásan adott dapagliflozin átlagos teljes szisztémás clearance-e 207 ml/perc volt. A dapagliflozin és annak metabolitjai elsősorban a vizeletbe történő excretión keresztül eliminálódnak, amelyben kevesebb mint 2% a változatlan formájú dapagliflozin. Egy 50 mg-os [^{14}C]-dapagliflozin dózis alkalmazása után 96% volt visszanyerhető, 75% a vizeletből és 21% a székletből. A székletben a dózis megközelítőleg 15%-a volt az anyavegyület.

Linearitás

A dapagliflozin-expozíció a 0,1 – 500 mg-os dózistartományban a dapagliflozin dózis növekedésének mértékével arányosan nőtt, és a farmakokinetikája a legfeljebb 24 hétig tartó, ismételt naponkénti adagolás mellett az idő múlásával nem változott.

Speciális populációk

Beszűkült veseműködés

Dinamikus egyensúlyi állapotban (naponta egyszer 20 mg dapagliflozin 7 napig) a 2-es típusú diabetes mellitusban és enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos mértékben beszűkült veseműködésű (iohexol plazma-clearance-szel meghatározva) betegeknek a dapagliflozin átlagos szisztémás expozíciója sorrendben 32%-kal, 60%-kal és 87%-kal volt magasabb, mint az egészséges veseműködésű, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknek. A 24 órás, vizelettel történő steady state glükóz-excretio

nagymértékben függött a veseműködéstől, és a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, egészséges veseműködésű, vagy enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknel sorrendben 85, 52, 18 és 11 g glükóz választódott ki naponta. A haemodialysis dapagliflozin-expozícióra gyakorolt hatása nem ismert.

Beszűkült májműködés

Az enyhe vagy közepesen súlyos mértékben beszűkült májműködésű (Child-Pugh A és B stádiumú) betegeknel a dapagliflozin átlagos C_{max} és AUC-értéke sorrendben legfeljebb 12%-kal és 36%-kal volt magasabb, mint az egészséges, megfelelően párosított kontroll alanyoknál. Ezeket a különbségeket nem tartották klinikailag jelentősnek. A súlyosan beszűkült májműködésű (Child-Pugh C stádiumú) betegeknel a dapagliflozin átlagos C_{max} és AUC-értéke sorrendben 40%-kal és 67%-kal volt magasabb, mint az egészséges, megfelelően párosított kontroll alanyoknál.

Idősek (≥ 65 év)

Csak az életkor alapján a legfeljebb 70 éves betegeknel nincs klinikailag jelentős expozíció-növekedés. Ugyanakkor a veseműködés életkorfüggő csökkenése miatt az expozíció növekedése várható. Nincs elegendő adat ahhoz, hogy a 70 évnél idősebb betegek expozícióját illetően következtetést lehessen levonni.

Nemek

A becslések szerint nőknél az átlagos dapagliflozin-AUC_{ss} megközelítőleg 22%-kal magasabb volt, mint férfiaknál.

Rassz

Nem volt klinikailag jelentős különbség a szisztémás expozícióban a fehér, a fekete bőrű vagy az ázsiai rasszok között.

Testtömeg

A testtömeg növekedésével a dapagliflozin-expozíció csökkenését észlelték. Ennek következtében az alacsonyabb testtömegű betegeknel valamelyest magasabb lehet az expozíció, és a magasabb testtömegű betegeknel valamelyest alacsonyabb lehet az expozíció. Ugyanakkor az expozícióban mutatkozó különbségeket nem tartották klinikailag jelentősnek.

Gyermekek

Gyermekeknel a farmakokinetikát nem vizsgálták.

Metformin

Felszívódás

Egy szájon át alkalmazott metformin dózis után a t_{ma} 2,5 óra múlva kialakul. Egészséges alanyoknál egy 500 mg-os vagy egy 850 mg-os metformin tablettá abszolút biohasznosulása megközelítőleg 50-60%-os. Egy szájon át alkalmazott dózis után a székletből visszanyert frakció 20-30% volt.

Per os alkalmazást követően a metformin felszívódása telíthető és inkomplett. A feltételezések szerint a metformin felszívódás farmakokinetikája nem lineáris. A szokásos metformin adagok és adagolási rend mellett a dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációk 24-48 órán belül kialakulnak, és azok általában 1 $\mu\text{g/ml}$ alatt vannak. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a metformin maximális plazmaszintjei (C_{max}) még a maximális dózisok mellett sem haladták meg az 5 $\mu\text{g/ml}$ -es szintet.

Eloszlás

A plazmafahérjéhez történő kötődés elhanyagolható. A metformin belép az erythrocytákba. A vér csúcskoncentráció alacsonyabb, mint a plazma csúcskoncentráció, és megközelítőleg ugyanabban az időben alakul ki. A vörösvértestek a legnagyobb valószínűséggel egy másodlagos megoszlási kompartmentet képviselnek. Az átlagos V_d 63-276 l között van.

Biotranszformáció

A metformin változatlan formában választódik ki a vizeletben. Embernél nem azonosítottak metabolitokat.

Elimináció

A metformin renális clearance-e > 400 ml/perc, ami arra utal, hogy a metformin glomerulus filtrációval és tubuláris szekrécióval is eliminálódik. Egy *per os* dózis adását követően a látszólagos terminális eliminációs felezési idő megközelítőleg 6,5 óra.

Speciális populációk

Beszűkült veseműködés

A csökkent veseműködésű betegeknél (a mért kreatinin-clearance alapján) a metformin felezési ideje a plazmában és a vérben megnyúlt, és a renális clearance a kreatinin-clearance csökkenésével arányosan csökkent, ami a metformin plazmaszint emelkedéséhez vezet.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A dapagliflozin és a metformin egyidejű alkalmazása

A hagyományos – ismételt dózistoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az alábbi megállapítások a Xigduo egyes hatóanyagaival kapcsolatban rendelkezésre álló preklinikai biztonságossági adatokra vonatkoznak.

Dapagliflozin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és fertilitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A dapagliflozin a kétéves karcinogenitási vizsgálatokban egyetlen vizsgált dózisban sem indukált tumorokat, sem egereknél, sem patkányoknál.

Reproduktív és fejlődési toxicitás

A dapagliflozin elválasztott fiatal patkányoknak történő közvetlen adása, valamint a késői vemhesség (a humán terhesség második és harmadik trimeszterének megfelelő időszak, az emberi vesék érése) és szoptatás alatti indirekt alkalmazása mind az utódok vesemedencéi és renális tubulusai kitágulásának megnövekedett incidenciájával és/vagy annak súlyosbodásával járt.

Egy fiatalkori toxicitási vizsgálatban, ahol a dapagliflozint a posztnatális 21. naptól a posztnatális 90. napig közvetlenül adagolták fiatal patkányoknak, minden dózisszinten a vesemedencék és renális tubulusok dilatációjáról számoltak be. A kölyköknél vizsgált legalacsonyabb expozíciós dózis a maximális javasolt humán dózis ≥ 15 -szöröse volt. Ezek az eltérések minden dózis mellett a vesék tömegének és a vesék makroszkóposan megfigyelhető méretének dóziszfüggő megnövekedésével jártak. A megközelítőleg 1 hónapos regenerációs időszak alatt a vesemedencék és a renális tubulusok fiatal állatoknál észlelt dilatációja nem fejlődött vissza teljesen.

A pre- és posztnatális fejlődés egy önálló vizsgálatában a vemhes patkányoknak a gesztáció 6. napjától a 21. posztnatális napig adták a szert, és a kölyköket *in utero*, valamint a szoptatáson keresztül indirekt expozíciónak tették ki. (A kölykök anyatejjel történő dapagliflozin-expozíciójának értékelésére egy

kiegészítő vizsgálatot végeztek.) A kezelt anyaállatok felnőtt utódainál a vesemedence tágulat emelkedett előfordulási gyakoriságát vagy súlyosabb formáját észlelték, jöllehet, csak a legmagasabb vizsgált dózis mellett (az ehhez társuló dapagliflozin-expozíció az anyánál 1415-ször és az utódoknál 137-szer magasabb, mint a maximális javasolt humán dózis melletti humán értékek). Egy kiegészítő fejlődési toxicitási vizsgálat csak a kölykök testtömegének dóziszfüggő csökkenésére korlátozódott, amit csak a napi ≥ 15 mg/kg-os dózis mellett észleltek (az ehhez társuló expozíció az utódoknál ≥ 29 -szer magasabb, mint a maximális javasolt humán dózis melletti humán értékek). Az anyai toxicitás csak a legmagasabb vizsgált dózis mellett volt nyilvánvaló, és csak a testtömeg és a táplálékfogyasztás átmeneti csökkenésére korlátozódott. A fejlődési toxicitásra vonatkozó, észlelhető mellékhatást még nem okozó szint (no observed adverse effect level – NOAEL), a legalacsonyabb vizsgált dózis, többszörös anyai szisztémás expozícióval járt, ami megközelítőleg 19-szer magasabb, mint a maximális javasolt humán dózis melletti humán értékek.

Egy patkányokkal és nyulakkal végzett kiegészítő embrio-foetális fejlődési vizsgálatban a dapagliflozint az egyes fajok organogenesisének legfontosabb periódusait lefedő időszakokban alkalmazták. Nyulaknál egyik vizsgált dózis mellett sem észleltek sem anyai, sem fejlődési toxicitást. A legmagasabb vizsgált dózis többszörös szisztémás expozícióval járt, ami megközelítőleg 1191-szer magasabb, mint a maximális javasolt humán dózis melletti humán értékek. Patkányoknál a dapagliflozin a maximális javasolt humán dózis akár 1441-szeresét elérő expozícióban nem okozott sem embriolethalitást, és nem volt teratogén sem.

Metformin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Hidroxi-propil-cellulóz (E463)
Mikrokristályos cellulóz (E460(i))
Magnézium-sztearát (E470b)
Karboximetil-keményítő-nátrium A-típus

Filmbevonat:

Polivinil-alkohol (E1203)
Makrogol 3350 (E1520(iii))
Talkum (E553b)
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PCTFE/Al buboréksomagolás.

Kiszerelés: 14, 28, 56 és 60 filmtabletta nem perforált buboréksomagolásban.

60 × 1 filmtabletta adagonként perforált buboréksomagolásban.

196 filmtablettát nem perforált buboréksomagolásban tartalmazó gyűjtőcsomagolás (2 darab 98 tablettás kiszerelés).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Xigduo 5 mg/850 mg filmtabletta

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

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

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

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

EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 × 1 tablettá (adagonkénti kiszerelés)

EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 × 98) tablettá (gyűjtőcsomagolás)

Xigduo 5 mg/1000 mg filmtabletta

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

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

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

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

EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 × 1 tablettá (adagonkénti kiszerelés)

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 × 98) tablettá (gyűjtőcsomagolás)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2014. január 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Németország

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ - BLUE BOX ADATOKKAL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xigduo 5 mg/850 mg filmtabletta
dapagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrát és 850 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
28 filmtabletta
56 filmtabletta
60 filmtabletta
60 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xigduo 5 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ – A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS RÉSZE – BLUE BOX ADATOKKAL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xigduo 5 mg/850 mg filmtabletta
dapagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrát és 850 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 196 db (2 db 98 db-os kiszerezés) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/900/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xigduo 5 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZTES CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BELSŐ KARTONDOBOZ– A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS RÉSZE - BLUE BOX ADATOK NÉLKÜL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xigduo 5 mg/850 mg filmtabletta
dapagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrát és 850 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

98 filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás összetevője, külön nem forgalmazható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/900/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xigduo 5 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ - BLUE BOX ADATOKKAL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xigduo 5 mg/1000 mg filmtabletta
dapagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
28 filmtabletta
56 filmtabletta
60 filmtabletta
60 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xigduo 5 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ – A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS RÉSZÉ - BLUE BOX ADATOKKAL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xigduo 5 mg/1000 mg filmtabletta
dapagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 196 db (2 db 98 db-os kiszerezés) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/900/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xigduo 5 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZTES CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BELSŐ KARTONDOBOZ – A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS RÉSZÉ - BLUE BOX ADATOK NÉLKÜL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xigduo 5 mg/1000 mg filmtabletta
dapagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

98 filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás összetevője, külön nem forgalmazható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/900/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xigduo 5 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PERFORÁLT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xigduo 5 mg/850 mg tableta
dapagliflozin/metformin HCl

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS (NEM PERFORÁLT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xigduo 5 mg/850 mg tableta
dapagliflozin/metformin HCl

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

10 tablettás buboréksomagolás: {Nap/Hold szimbólum}
14 tablettás buboréksomagolás: H K SZE CS P SZO V
{Nap/Hold szimbólum}

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PERFORÁLT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xigduo 5 mg/1000 mg tableta
dapagliflozin/metformin HCl

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS (NEM PERFORÁLT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xigduo 5 mg/1000 mg tableta
dapagliflozin/metformin HCl

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

10 tablettás buboréksomagolás: {Nap/Hold szimbólum}

14 tablettás buboréksomagolás: H K SZE CS P SZO V

{Nap/Hold szimbólum}

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Xigduo 5 mg/850 mg filmtabletta
Xigduo 5 mg/1000 mg filmtabletta
dapagliflozin/metformin-hidroklorid

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Xigduo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xigduo szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Xigduo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xigduo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Xigduo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Ez a gyógyszer két különböző hatóanyagot tartalmaz, ezeket dapagliflozinnak és metforminnak hívják. Mindkettő az úgynevezett orális antidiabetikumok, vagyis a szájon át szedhető vércukorszint-csökkentő gyógyszerek csoportjába tartozik.

Ezt a gyógyszert felnőtt betegeknél (18 éveseknél és idősebbeknél) a cukorbetegség egy olyan típusában alkalmazzák, amit „2-es típusú diabétesz”-nek neveznek, és ami rendszerint idősebb korban alakul ki. Ha Önnek 2-es típusú diabétesze van, akkor a hasnyálmirigye nem termel elegendő inzulint, vagy a szervezete nem képes az általa megfelelő mennyiségben termelt inzulint felhasználni. Ez magas vércukorszinthez (glükózszt) vezet. A dapagliflozin úgy hat, hogy a vizeletén keresztül távolítja el a szervezetében lévő, felesleges mennyiségű cukrot, és csökkenti a vérben lévő cukor mennyiségét. A metformin főként úgy hat, hogy gátolja a májban a cukortermelést.

- Ezek a cukorbetegségre szájon át szedett gyógyszerek.
- Ezt a gyógyszert a diéta és a testmozgás mellett szedik.
- Ezt a gyógyszert akkor alkalmazzák, ha a cukorbetegség a diéta és a testmozgás mellett nem tartható kézben az egyéb, diabéteszben alkalmazott gyógyszerekkel.
- Kezelőorvosa kérheti Önt, hogy a gyógyszert önmagában vagy más, a cukorbetegség kezelésére

alkalmazott gyógyszerrel együtt szedje. Ez lehet egy másik, szájon át szedett gyógyszer és/vagy injekcióban adott inzulin.

- Ha Ön már dapagliflozint és metformint is szed különálló tabletták formájában, kezelőorvosa kérheti Önt, hogy váltson át erre a gyógyszerre. A túladagolás elkerülése érdekében ne folytassa a dapagliflozin és a metformin tabletták szedését, ha ezt a gyógyszert szedi.

Fontos, hogy továbbra is betartsa a kezelőorvosa, a gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által adott, a diétára és a testmozgásra vonatkozó tanácsokat.

2. Tudnivalók a Xigduo szedése előtt

Ne szedje a Xigduo-t

- ha allergiás a dapagliflozinra, a metforminra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha valaha diabéteszes kómája volt.
- ha nem beállított diabétesze (cukorbetegsége) van, amely például súlyos hiperglikémiával (magas vércukorszinttel), hányingerrel, hányással, hasmenéssel, gyors súlyvesztéssel, laktátacidózissal (tejsavas acidózissal) (lásd "A laktátacidózis (tejsavas acidózis) kockázata" című részt) vagy ketoacidózissal jár. A ketoacidózis lényege, hogy a ketontesteknek nevezett anyagok felszaporodnak a vérben, ami diabéteszes prekómához (a kómát megelőző állapothoz) vezethet. Ennek tünetei közé tartozik a hasi fájdalom, a gyors és mély légzés, az aluszékonyság, vagy a szokatlan, gyümölcsös szagú lehelet.
- ha veseműködése súlyosan csökkent.
- ha súlyos fertőzése van.
- ha szervezete sok vizet veszített (kiszáradás), például hosszan tartó vagy súlyos hasmenés miatt, vagy ha egymás után többször hányt.
- ha nemrégiben szívrohama volt, vagy ha szívelégtelensége vagy súlyos vérkeringési zavara vagy nehézlégzése van.
- ha májbetegségben szenved.
- ha nagy mennyiségű alkoholt iszik (akár minden nap, akár csak alkalmanként) (kérjük, nézze meg a „A Xigduo és az alkohol” részt).

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A laktátacidózis (tejsavas acidózis) kockázata

A Xigduo egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett laktátacidózist (tejsavas acidózist) okozhat, különösen, ha az Ön veséi nem működnek megfelelően. A laktátacidózis (tejsavas acidózis) kialakulásának esélye szintén fokozódik nem beállított diabétesz (cukorbetegség), súlyos fertőzés, tartós éhezés vagy alkoholfogyasztás, dehidratáció (testfolyadékhiány; további tájékoztatást lásd alább), májproblémák és minden olyan betegség esetén, amelyben a test egy részének oxigénellátása csökken (mint például súlyos akut szívbetegségben).

Ha a fentiek közül bármelyik Önre vonatkozik, további utasításért forduljon kezelőorvosához.

Rövid ideig hagyja abba a Xigduo szedését, ha olyan betegsége van, amely dehidratációval (jelentős testfolyadékhiánnyal) járhat, például súlyos hányás, hasmenés, láz vagy hőhatás, vagy ha a szokásosnál kevesebb folyadékot fogyaszt. További utasításért forduljon kezelőorvosához.

Hagyja abba a Xigduo szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha a laktátacidózis (tejsavas acidózis) tünetei közül néhányat tapasztal, mivel az állapot kómához vezethet.

A laktátacidózis (tejsavas acidózis) tünetei:

- hányás,
- hasi fájdalom,
- izomgörcsök,
- súlyos fáradtságérzéssel járó általános rosszullét,
- légzési nehézség,
- csökkent testhőmérséklet és lassú szívverés.

A laktátacidózis (tejsavas acidózis) sürgősségi állapot, amely kórházi kezelést igényel.

A gyógyszer szedése előtt és alkalmazása során beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha „1-es típusú cukorbetegsége” van, ez a típus rendszerint fiatal korban kezdődik, és a szervezete egyáltalán nem termel inzulint.
- ha Ön gyors fogyást, hányingert vagy hányást, hasi fájdalmat, túlzott szomjúságot, gyors és mély légzést, zavartságot, szokatlan álmoságot vagy fáradtságot észlel, édeskés szagúvá vált a lehelete, édes vagy fémcsap ízű szájíz érez a szájában, vagy a vizeletének vagy a verejtékének szokásostól eltérő szaga van, azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat. Ezek a „diabéteszes ketoacidózis” tünetei lehetnek, egy olyan problémáé, ami a cukorbetegségben, a vizeletében vagy a vérben található „ketontestek” emelkedett szintje következtében alakulhat ki, amit vizsgálatokkal lehet kimutatni. A diabéteszes ketoacidózis kialakulásának kockázata megnövekedhet a tartós koplalás, a túlzott alkoholfogyasztás, a kiszáradás, az inzulinadag hirtelen csökkentése, illetve nagyobb műtéti beavatkozás vagy súlyos betegség miatti magasabb inzulinszükséglet következtében.
- ha vesebetegségben szenved. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a veseműködését.
- ha nagyon magas a vércukorszintje, ami kiszáradáshoz vezethet (szervezete túl sok testnedvet veszít). A szervezetből történő folyadékvesztés (dehidráció) lehetséges jelei a 4. pont elején vannak felsorolva. A gyógyszer szedésének elkezdése előtt mondja el kezelőorvosának, ha ezeknek a tüneteknek bármelyike fennáll Önnél.
- ha olyan gyógyszereket szed, amelyek csökkentik a vérnyomását (vérnyomáscsökkentők, antihipertenzív gyógyszerek), és a kórtörténetében alacsony vérnyomás betegség szerepel (hipotenzió). További információkat alább, az „Egyéb gyógyszerek és a Xigduo” részben talál.
- ha kórtörténetében súlyos szívbetegség szerepel, vagy ha szélütése volt.
- ha gyakran van húgyúti fertőzése. Ez a gyógyszer húgyúti fertőzést okozhat, és lehet, hogy kezelőorvosa szorosabban akarja ellenőrizni Önt. Lehet, hogy kezelőorvosa mérlegeli a kezelése átmeneti módosítását, ha súlyos fertőzés alakul ki Önnél.
- ha Ön 75 éves vagy idősebb, nem szabad elkezdenie a gyógyszer szedését. Ez azért van, mert Önt néhány mellékhatás jobban veszélyeztetheti.
- ha cukorbetegségre egy „pioglitazont” tartalmazó másik gyógyszert szed, akkor nem szabad elkezdenie a gyógyszer szedését.
- ha vérében a vörösvértestek száma megnövekedett, ami vizsgálatok során látható.

Ha Önnek nagyobb műtetre van szüksége, a beavatkozás idejére és azt követően egy bizonyos időre fel kell függesztenie a Xigduo szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Xigduo szedését.

Minden cukorbeteg számára fontos, hogy rendszeresen ellenőrizze lábait, és kövesse a gondozását végző egészségügyi szakember lábápolásra vonatkozó tanácsait.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, (vagy nem biztos benne), akkor a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Veseműködés

A Xigduo-kezelés során kezelőorvosa legalább évente egyszer ellenőrzi az Ön veseműködését. Gyakoribb ellenőrzésekre lehet szükség idős vagy romló veseműködésű betegeknél.

Vizelet glükóz

A gyógyszer hatása miatt a gyógyszer szedésének ideje alatt a vizelet cukorvizsgálatának eredménye pozitív lesz.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszer nem javasolt 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők számára, mert ilyen betegek esetén azt nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Xigduo

Ha Önnél kontrasztanyagot röntgenvizsgálatra vagy más képalkotó vizsgálatra van szükség, amelynek során vérkeringésébe jódtartalmú kontrasztanyagot juttatnak, a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére fel kell függesztenie a Xigduo szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Xigduo szedését.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Gyakoribb vércukorszint- és veseműködés-ellenőrzésekre lehet szüksége, illetve lehet, hogy kezelőorvosa módosítja a Xigduo dózisát. Különösen fontos, hogy megemlítsa az alábbiakat:

- ha vizeletürítést fokozó gyógyszereket (vízhajtó) szed. Lehet, hogy kezelőorvosa arra kéri, hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését. A szervezetből történő túl sok folyadék elvesztésének lehetséges jelei a 4. „Lehetséges mellékhatások” pont elején vannak felsorolva.
- ha olyan más gyógyszerekkel is kezelik, amelyek csökkentik a vérben lévő cukor mennyiségét, mint például az inzulin vagy egy „szulfonilurea” típusú gyógyszer. Lehet, hogy kezelőorvosa csökkenteni akarja ezeknek az egyéb gyógyszereknek az adagját, hogy megelőzze a túl alacsony vércukorszint kialakulását (hipoglikémia).
- ha cimetidint szed, ami egy, a gyomorpanaszok kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- ha hörgőtágítókat (béta-2 agonistákat) alkalmaz, amelyekkel az asztmát kezelik.
- ha kortikoszteroidokat alkalmaz, amelyeket a gyulladás kezelésére használnak olyan betegségeknél, mint az asztma és az ízületi gyulladás.
- fájdalom- és gyulladáscsökkentő gyógyszerek (nem-szteroid gyulladáscsökkentők és COX-2-gátlók, például ibuprofén és celecoxib),
- egyes vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók).

A Xigduo és az alkohol

Kerülje a túlzott alkoholfogyasztást a Xigduo szedése idején, mivel az alkohol megnövelheti a laktacidózis (tejsavas acidózis) előfordulásának kockázatát (lásd a "Figyelmeztetések és óvintézkedések" című részt).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ha teherbe esik, abba kell hagynia a gyógyszer szedését, mivel az a terhesség második és harmadik harmada alatt (az utolsó 6 hónapban) nem javasolt. Beszéljen kezelőorvosával arról, hogy mi a terhessége alatti vércukorszint beállítás legjobb módja.

A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha szoptatni szeretne vagy ha szoptat. Ha szoptat, nem alkalmazhatja ezt a gyógyszert. Nem ismeretes, hogy ez a gyógyszer bejut-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Más gyógyszerekkel, amelyek csökkentik a vérben lévő cukor mennyiségét, mint például az inzulinnal vagy egy „szulfonilurea” gyógyszerrel történő együttes alkalmazása túl alacsony vércukorszintet (hipoglikémia) okozhat, ami olyan tüneteket idézhet elő, mint a gyengeség, a szédülés, a fokozott verejtékezés, a gyors szívverés, a látásában bekövetkező változás vagy a koncentrációs nehézségek, és befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha ezeket a tüneteket kezdi érezni, ne vezessen gépjárművet, vagy ne kezeljen semmilyen szerszámot vagy gépet.

3. Hogyan kell szedni a Xigduo-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szednie?

- Az Ön által szedett gyógyszer mennyisége a betegségétől és attól függően változik, hogy jelenleg mennyi metformint és/vagy különálló dapagliflozin és metformin tablettát szed. Kezelőorvosa pontosan meg fogja mondani Önnek, hogy melyik hatáserősségű gyógyszert szedje.
- Az ajánlott adag naponta kétszer egy tablettá.

A gyógyszer szedése

- A tablettát egészben, egy fél pohár vízzel kell lenyelni.
- A tablettát étellel együtt vegye be. Ez csökkenti a gyomorra gyakorolt mellékhatások kockázatát.
- A tablettákat naponta kétszer vegye be, egyet reggel (reggeli közben), egyet pedig este (vacsora közben).

Lehet, hogy kezelőorvosa más gyógyszerekkel együtt írja fel ezt a gyógyszert, a vérben lévő cukor mennyiségének csökkentésére. Ezek lehetnek szájon át szedett gyógyszerek, vagy injekcióban adott inzulin is. Ne felejtse, hogy ezeket az egyéb gyógyszereket a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Ez segít az egészsége szempontjából a legjobb eredményt elérni.

Diéta és testmozgás

A cukorbetegség kézbe tartása érdekében továbbra is diétáznia és mozognia kell, még akkor is, ha ezt a gyógyszert szedi. Ezért fontos, hogy betartsa kezelőorvosa, a gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által adott, a diétára és testmozgásra vonatkozó tanácsokat. Különösen fontos, hogy ha diabéteszes súlycsökkentő étrendet tart, azt továbbra is tartsa be, amíg ezt a gyógyszert szedi.

Ha az előírtnál több Xigduo-t vett be

Ha az előírtnál több Xigduo tablettát vett be, laktát acidózist tapasztalhat. A tejsavas acidózis tünetei közé tartoznak az émelygés vagy az erős hányinger, a hányás, a hasi fájdalom, az izomgörcsök, a nagyfokú fáradtság vagy a nehézlégzés. Ha ez történik Önnel, sürgősen kórházi kezelésre lehet szüksége, mivel a laktát acidózis kómához vezethet. Azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését, és rögtön forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat (lásd 2. pont). Vigye magával a gyógyszer csomagolását.

Ha elfelejtette bevenni a Xigduo-t

Ne vegyen be kétszeres adag gyógyszert a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Xigduo szedését

Ne hagyja abba úgy a gyógyszer szedését, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával. Vércukorszintje megemelkedhet a gyógyszer nélkül.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a Xigduo szedését, és mielőbb forduljon orvoshoz, ha az alábbi súlyos vagy lehetségesen súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

- **Laktát acidózis**, ami nagyon ritkán észlelhető (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).

A Xigduo egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett laktátacidózist (tejsavas acidózist) okozhat (lásd a "Figyelmeztetések és óvintézkedések" című részt). Ha ez bekövetkezik, **hagyja abba a Xigduo szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat**, mivel a laktát acidózis kómához vezethet.

- **Kiszáradás: túl sok folyadék elvesztése a szervezetből**, ami nem gyakran észlelhető (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).

A kiszáradás tünetei a következők:

- nagyon száraz vagy öszeragadó száj, kifejezett szomjúságérzés,
- nagyfokú álmoság vagy fáradtság,
- kevés vizelet ürítése vagy egyáltalán nincs vizeletürítés,
- gyors szívverés.

- **Húgyúti fertőzés**, ami gyakran észlelhető (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).

A súlyos húgyúti fertőzés jelei a következők:

- láz és/vagy hidegrázás,
- vizeletürítés közben jelentkező égő érzés,
- hát- vagy derékfájás.

Bár nem gyakori, ha vért lát a vizeletében, azonnal szóljon kezelőorvosának.

Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

- diabéteszes ketoacidózis ritkán fordul elő (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).

A diabéteszes ketoacidózis tünetei a következők (szintén lásd 2 pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”):

- vizeletében vagy vérében magasabb a „ketontestek” szintje,
- gyors fogyás,
- hányinger, hányás,
- hasi fájdalom,
- túlzott szomjúság,
- gyors és mély légzés,
- zavartság,
- szokatlan álmoság vagy fáradtság,
- édeskés szagú lehelet, édes vagy fémes szájíz, vagy a vizelet vagy a verejték szokásostól eltérő szaga.

A tünetek a vércukorszinttől függetlenül alakulnak ki. Kezelőorvosa úgy határozhat, hogy átmenetileg vagy tartósan leállítja a Xigduo-kezelést.

Mielőbb forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

- **Alacsony vércukorszint (hipoglikémia)**, ami nagyon gyakran észlelhető (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet) - amikor olyan más gyógyszerekkel is kezelik, amelyek csökkentik a vérében lévő cukor mennyiségét, mint például a szulfonilurea vagy az inzulin.

Az alacsony vércukorszint jelei a következők:

- remegés, verejtékezés, kifejezett nyugtalanságérzés, gyors szívverés,
- éhségérzet, fejfájás, a látásban bekövetkező változás,
- a hangulat megváltozása vagy zavartság.

Kezelőorvosa elmondja Önnek, miként kezelje az alacsony vércukorszintet, és mit tegyen, ha a fenti jelek bármelyikét észleli.

Egyéb mellékhatások közé tartoznak:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- hányinger, hányás,
- hasmenés vagy hasi fájdalom,
- étvágytalanság.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a hímvesztő vagy a hüvely fertőzése (hüvelygomba) (a tünetek között irritáció, viszketés, illetve szokatlan váladékozás vagy szag szerepelhet),
- hátfájás,
- a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizelet ürítése vagy gyakoribb vizeletürítés,
- a vér koleszterin- vagy zsírszintjének a megváltozása (vérvizsgálatok jelzik).
- a vörösvértestek mennyiségének megváltozása a vérében (vérvizsgálatok jelzik).
- ízérzés-változások,
- szédülés.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- szomjúság,
- székrekedés,
- vizeletürítés közben kellemetlen érzés,
- éjszakai felébredés, mert vizelnie kell,
- szájszárazság,
- nem szándékos testtömegcsökkenés,
- eltérések a laboratóriumi vérvizsgálatok során (kreatinin- vagy karbamidszint),
- a veseműködés csökkenése.

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- csökkent B₁₂-vitaminszint a vérben,
- kóros eltérések a májfunkciós tesztekben, májgyulladás (hepatitisz),
- a bőr kivörösödése (eritéma), viszketése vagy viszkető bőrkiütések (csalánkiütés).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Xigduo-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A buborécsomagoláson vagy a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható és EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Xigduo?

- A hatóanyagok a dapagliflozin és a metformin-hidroklorid (metformin HCl). Minden Xigduo 5 mg/850 mg filmtabletta (tabletta) 5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrátot és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz. Minden Xigduo 5 mg/1000 mg filmtabletta (tabletta) 5 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrátot és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 - tablettamag: hidroxipropil-cellulóz (E463), mikrokristályos cellulóz (E460(i)), magnézium-sztearát (E470b), karboximetil-keményítő-nátrium.
 - filmbevonat: polivinil-alkohol (E1203), makrogol 3350 (E1520(iii)), talkum (E553b), titán-dioxid (E171), vas-oxidok (E172).

Milyen a Xigduo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A Xigduo 5 mg/850 mg 9,5 × 20 mm-es, ovális, barna filmtabletta. Az egyik oldalán „5/850”, a másik oldalán „1067” jelzés van.
- A Xigduo 5 mg/1000 mg 10,5 × 21,5 mm-es, ovális, sárga filmtabletta. Az egyik oldalán „5/1000”, a másik oldalán „1069” jelzés van.

A Xigduo 5 mg/850 mg filmtabletta és a Xigduo 5 mg/1000 mg filmtabletta PVC/PCTFE/Al buborécsomagolásban kapható. Kiszerezések: 14, 28, 56 és 60 filmtabletta nem perforált

buborécsomagolásban, 60 × 1 filmtabletta adagonként perforált buborécsomagolásban és 196 filmtablettát nem perforált buborécsomagolásban tartalmazó gyűjtőcsomagolás (2 darab 98 tablettás kiszerelés).

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

Gyártó

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Németország

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Norge

AstraZeneca AS

Tel: +372 6549 600

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ/HH

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

IV. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT2) inhibitorokat 2-es típusú cukorbetegknél alkalmazzák diéta és testmozgás mellett önmagukban vagy egyéb diabétesz gyógyszerekkel kombinálva.

2016 márciusában a kanagliflozin forgalomba hozatali engedély jogosultja arról értesítette az Európai Gyógyszerügynökséget, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által szponzorált, folyamatban lévő, a kardiovaszkuláris eseményekkel kapcsolatos, CANVAS elnevezésű vizsgálatban a placebohoz képest a kanagliflozinnal kezelt alanyoknál az alsó végtagi amputációk száma hozzávetőleg megkétszereződött. Ezenfelül a vesével kapcsolatosan folyamatban lévő, a CANVAS-hoz hasonló populációt tanulmányozó CANVAS-R vizsgálat elemzése számbeli kiegyensúlyozatlanságot mutatott az amputációs eseményeket illetően.

Az Európai Gyógyszerügynökség által kapott információkon felül a CANVAS és CANVAS-R vizsgálatok független adatfigyelő bizottsága (IDMC), amely hozzáfér valamennyi, a titkosítás alól feloldott, kardiovaszkuláris kimeneteli és biztonságossági adatahoz, azt javasolta, hogy folytassák a vizsgálatot, tegyenek intézkedéseket a lehetséges kockázat minimalizálása érdekében, és megfelelően tájékoztassák a résztvevőket erről a kockázatról.

Az Európai Bizottság 2016. április 15-én a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárást kezdeményezett; felkérték a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a kanagliflozin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profiljára kifejtett hatást, hogy vizsgálja meg, hogy ez egy osztály probléma-e, és 2017. március 31-ig fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalomba hozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e, valamint szükség van-e időszakos intézkedésekre az ilyen gyógyszerek biztonságos és hatékony alkalmazásának biztosítása érdekében.

2016. május 2-án az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatást (DHPC) adtak ki az egészségügyi szakemberek részére, miszerint egy kanagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatban az alsó végtagi (főként lábujj) amputációk előfordulási gyakorisága kétszer magasabb volt; ezenfelül hangsúlyozták a betegek felvilágosításának szükségességét a rutin megelőző lábápolás fontosságáról. A tájékoztatásban arra is megkérték az egészségügyi szakembereket, hogy mérleget tegyék a kezelés felfüggesztését azoknál a betegeknél, akiknél amputációt megelőző események alakulnak ki.

Továbbá a PRAC úgy vélte, hogy az osztályhatás nem zárható ki, mivel valamennyi SGLT2 inhibitor hatásmechanizmusa azonos, az amputáció kockázatának növekedéséhez vezető, lehetséges mechanizmus nem ismert, valamint jelenleg nem azonosítható a háttérben olyan ok, amely kizárólag a kanagliflozin tartalmú gyógyszerekre lenne specifikus. Ennek következtében az Európai Bizottság 2016. július 6-án a jelen eljárás kiterjesztését kérte az SGLT2 inhibitorok osztályába tartozó, valamennyi engedélyezett készítményre.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

Az összes rendelkezésre álló adat mérleget követően a PRAC azon a véleményen volt, hogy a CANVAS és a CANVAS-R vizsgálatokban előforduló amputációkra vonatkozó, egyre több adat megerősíti a fokozott amputációs kockázatot a kanagliflozin alkalmazásával kapcsolatosan; nem valószínű, hogy az amputációs kockázatban a placebohoz képest a kanagliflozin kapcsán megfigyelt különbség véletlen egybeesés lenne. A PRAC továbbá úgy vélte, hogy a dapagliflozin és empagliflozin

tartalmú gyógyszerek esetében az amputációs eseményekre vonatkozóan a klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatal utáni felügyeletből származó adatok nem álltak rendelkezésre ugyanolyan mértékben, mint a kanagliflozin tartalmú gyógyszerek esetében, vagy az adatgyűjtés bizonyos korlátokkal bírt.

A PRAC ezenfelül azon a véleményen volt, hogy az amputációs kockázatot illetően megfigyelt kiegyensúlyozatlanságok háttérében jelenleg nem azonosítható olyan ok, amely specifikusan a kanagliflozin tartalmú gyógyszerekhez, és nem az osztály többi készítményéhez lenne köthető. Az osztály minden tagjának azonos a hatásmódja, és nem létezik olyan igazolt háttérmechanizmus, amely a kanagliflozinra specifikus lenne. Ezért még nem világos az a hatásmechanizmus, amely lehetővé tenné annak megértését, hogy mely betegek vannak kockázatnak kitéve.

A PRAC megjegyezte, hogy eddig csupán a kanagliflozin esetében vált nyilvánvalóvá a fokozott amputációs kockázat, azonban a dapagliflozinnal még folyamatban van egy nagy méretű kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálat (DECLARE), és az amputációs eseményeket nem jegyezték fel szisztematikusan az empagliflozinnal végzett, már befejezett kardiovaszkuláris kimenetel vizsgálatban. Így jelenleg nem lehet megállapítani, hogy a fokozott amputációs kockázat osztályhatás-e vagy sem.

Ezért az összes benyújtott adat vizsgálatát követően, a fentiek tükrében a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a fent felsorolt készítmények előny-kockázat profilja pozitív marad, azonban úgy vélte, hogy indokolt valamennyi, engedélyezett SGLT2 inhibitor terméktájékoztatójának módosítása, az alsó végtagi amputációk kockázatáról szóló információk beillesztésével, valamint további farmakovigilanciai tevékenységek, amelyeknek szerepelniük kell a kockázatkezelési tervben. A CANVAS és CANVAS-R vizsgálatokat 2017-ben, a CREDENCE és DECLARE vizsgálatokat pedig 2020-ban tervezik befejezni. Ezen vizsgálatok végleges elemzése a titkosítás feloldását követően további információkkal szolgál az SGLT2 inhibitorok előnyeiről és kockázatairól, különösen az alsó végtagi amputációk kockázatáról.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított eljárást az A. mellékletben felsorolt készítmények vonatkozásában.
- A PRAC áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott, a 2-es típusú cukorbetegség miatt SGLT2 inhibitor tartalmú gyógyszerekkel kezelt betegeknek az alsó végtagi amputáció kockázatával kapcsolatos adatok összességét.
- A PRAC úgy vélte, hogy a CANVAS és CANVAS-R vizsgálatokból az amputációra vonatkozóan rendelkezésre álló adatok megerősítik, hogy a kanagliflozin kezelés hozzájárulhat az alsó végtagi (főként lábujj) amputációk fokozott kockázatához.
- A PRAC továbbá azon a véleményen volt, hogy a hatásmechanizmus, amely lehetővé tenné annak megértését, hogy mely betegek vannak kockázatnak kitéve, még nem világos.
- A PRAC azon a véleményen volt, hogy az amputációs kockázatot illetően megfigyelt kiegyensúlyozatlanságok háttérében jelenleg nem azonosítható olyan ok, amely specifikusan a kanagliflozin tartalmú gyógyszerekhez, és nem az osztály többi készítményéhez lenne köthető.
- A PRAC megállapította, hogy a dapagliflozin és empagliflozin tartalmú gyógyszerek esetében az amputációs eseményekre vonatkozóan a klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatal utáni

felügyeletből származó adatok nem álltak rendelkezésre ugyanolyan mértékben, mint a kanagliflozin tartalmú gyógyszerek esetében, vagy az ilyen eseményekre vonatkozó adatgyűjtés bizonyos korlátokkal bírt.

- A PRAC ezért úgy ítélte meg, hogy a kockázat egy potenciális osztályhatás lehet.
- Mivel az eseményekhez potenciálisan hozzájáruló, általános amputációs kockázati tényezőkön felül nem lehetett specifikus kockázati tényezőket azonosítani, a PRAC azt javasolta, hogy az amputáció megelőzése céljából általános tanácsként fel kell hívni a betegek figyelmét a rutin megelőző lábápolásra és a megfelelő hidráltság fenntartására.
- A PRAC ezért azon a véleményen volt, hogy az alsó végtagi amputáció kockázatát valamennyi, az A mellékletben felsorolt készítmény terméktájékoztatójába bele kell foglalni egy figyelmeztetéssel együtt, amely hangsúlyozza az egészségügyi szakemberek és a betegek számára a rutin megelőző lábápolás fontosságát. A kanagliflozinra vonatkozó figyelmeztetés azt az információt is tartalmazza, hogy az amputációt megelőző események jelentkezése esetén mérlegelhető a kezelés felfüggesztése. A kanagliflozin esetében az alsó végtagi (főként lábujj) amputációkat gyógyszer-mellékhatásként is beillesztették a terméktájékoztatóba.
- A PRAC továbbá úgy vélte, hogy további információkat kell gyűjteni az amputációs eseményekről a klinikai vizsgálatokban megfelelő esettanulmány formanyomtatványokkal, a forgalomba hozatal utáni eseteknél utánkövető kérdőívekkel, az amputációt megelőző eseményekre vonatkozóan gyakori MedDRA preferált kifejezés listák alkalmazásával, valamint nagy méretű vizsgálatok, köztük kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálatok, megfelelő metaanalízisei révén. Minden kockázatkezelési tervet ennek megfelelően kell frissíteni, amelyhez a megfelelő módosítást az Európai Bizottság határozatát követő egy hónapon belül kell benyújtani.

Ennek eredményeképpen a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az A mellékletben felsorolt, SGLT2 inhibitor tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításai, valamint a kockázatkezelési terve foglalandó, további farmakovigilanciái tevékenységek mellett.

Ezért a PRAC azt javasolta, hogy a fent felsorolt, és az A. mellékletben megtalálható gyógyszerek esetében a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítása indokolt, amelyhez az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató releváns részeit a PRAC ajánlásának III. melléklete tartalmazza.

CHMP vélemény

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

Átfogó következtetés

A CHMP ennek következtében úgy véli, hogy az Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance és Synjardy előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratoknak a fentiekben leírtak szerinti módosítása mellett.

A CHMP ezért az Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance és Synjardy forgalomba hozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.