

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obalené tablety
Xigduo 5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu.

Xigduo 5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu a 1 000 mg metformíniumchloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obalené tablety

Hnedé, bikonvexné, 9,5 x 20 mm oválne filmom obalené tablety s vyrytým označením „5/850“ na jednej strane a „1067“ na druhej strane.

Xigduo 5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

Žlté, bikonvexné, 10,5 x 21,5 mm oválne filmom obalené tablety s vyrytým označením „5/1000“ na jednej strane a „1069“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Xigduo je indikovaný u dospelých vo veku 18 rokov a starších s diabetes mellitus typu 2 ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie

- u pacientov nedostatočne kontrolovaných ich maximálnou tolerovanou dávkou samotného metformínu,
- v kombinácii s inými liekmi znižujúcimi hladinu glukózy vrátane inzulínu, u pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom a týmito liekmi (dostupné údaje o rôznych kombináciách pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1),
- u pacientov, ktorí už sú liečení kombináciou jednotlivých tabliet dapagliflozínu a metformínu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí s normálnou funkciou obličiek (GFR \geq 90 ml/min)

U pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom v monoterapii alebo metformínom v kombinácii s inými liekmi znižujúcimi hladinu glukózy vrátane inzulínu

Odporúčaná dávka je jedna tableta dvakrát denne. Každá tableta obsahuje fixnú dávku dapagliflozínu a metformínu (pozri časť 2). Pacienti nedostatočne kontrolovaní samotným metformínom alebo metformínom v kombinácii s inými liekmi znižujúcimi hladinu glukózy vrátane inzulínu majú dostať celkovú dennú dávku lieku Xigduo zodpovedajúcu 10 mg dapagliflozínu plus celkovú dennú dávku metformínu alebo najbližšiu terapeuticky vhodnú dávku, ktorú už pacient užíva. Keď sa Xigduo používa v kombinácii s inzulínom alebo inzulínové sekretagogum ako je sulfonylurea, môže sa zvážiť nižšia dávka inzulínu alebo sulfonylurey na zníženie rizika hypoglykémie (pozri časti 4.5 a 4.8).

U pacientov, ktorí prechádzajú z kombinácie jednotlivých tabliet dapagliflozínu a metformínu

Pacienti, ktorí prechádzajú z kombinácie jednotlivých tabliet dapagliflozínu (celková denná dávka 10 mg) a metformínu na Xigduo majú dostať rovnakú dennú dávku dapagliflozínu a metformínu, ktorú už pacient užíva, alebo najbližšiu terapeuticky vhodnú dávku metformínu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek, GFR 60 - 89 ml/min, sa úprava dávkovania neodporúča. Maximálna denná dávka je 3 000 mg metformínu a má sa rozdeliť do 2 – 3 denných dávok. Vzhľadom na zhoršovanie funkcie obličiek sa však môže zvážiť zníženie dávky. Ak nie je dostupná príslušná sila Xigdua, namiesto kombinácie fixnej dávky použite jednotlivé monozložky.

Pred začatím liečby metformínom a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť GFR. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších osôb je potrebné funkciu obličiek hodnotiť častejšie, napr. každé 3-6 mesiacov.

Xigduo sa neodporúča používať u pacientov s GFR < 60 ml/min (pozri časť 4.4). Účinnosť dapagliflozínu závisí od funkcie obličiek a je znížená u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a účinnosť pravdepodobne chýba u pacientov so závažnou funkciou obličiek.

Porucha funkcie pečene

Tento liek sa nesmie používať u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Vzhľadom na to, že metformín sa z časti eliminuje obličkami a pretože u starších pacientov je väčšia pravdepodobnosť, že majú zníženú funkciu obličiek, tento liek sa má so stúpajúcim vekom používať s opatrnosťou. Monitorovanie funkcie obličiek je potrebné na to, aby napomohlo zabrániť laktátovej acidóze spojenej s metformínom, obzvlášť u starších pacientov (pozri časti 4.3 a 4.4). Pri dapagliflozín sa má sa vziať do úvahy riziko deplécie objemu (pozri časti 4.4 a 5.2). Vzhľadom na obmedzenú terapeutickú skúsenosť s dapagliflozínom u pacientov vo veku 75 rokov a starších sa začatie liečby u tejto populácie neodporúča.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Xigduo u detí a dospievajúcich vo veku od narodenia až < 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Xigduo sa má podávať dvakrát denne s jedlom, aby sa obmedzili gastrointestinálne nežiaduce reakcie spojené s metformínom.

4.3 Kontraindikácie

Xigduo je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- s akýkoľvek typom akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza);
- s diabetickou prekómou;
- so závažným zlyhaním obličiek (GFR < 30 ml/min) (pozri časti 4.4 a 5.2);

- s akútnymi stavmi, ktoré môžu zmeniť funkciu obličiek, ako je:
 - dehydratácia,
 - ťažká infekcia,
 - šok;
- s akútnym alebo chronickým ochorením, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva, ako je:
 - zlyhanie srdca alebo dýchania,
 - nedávny infarkt myokardu,
 - šok;
- s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2);
- s akútnou otravou alkoholom, alkoholizmom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Xigduo sa nemá používať u pacientov s diabetom typu 1 alebo na liečbu diabetickej ketoacidózy.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, ktorá sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek alebo pri kardiorespiračnom ochorení či seapse. Akumulácia metformínu sa objavuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek a zvyšuje riziko laktátovej acidózy.

V prípade dehydratácie (závažná hnačka alebo vracanie, horúčka alebo znížený príjem tekutín) je potrebné dočasne prerušiť podávanie Xigduo a odporúča sa kontaktovať zdravotníckeho pracovníka.

Lieky, ktoré môžu akútne narušiť funkciu obličiek (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a NSAID), sa majú u pacientov liečených metformínom začať podávať s opatrnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné používanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pacienti a/alebo ošetrovatelia musia byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dyspnoe, bolesťou brucha, svalovými kŕčmi, asténiou a hypotermiou, po ktorých nasleduje kóma. V prípade podozrenia na výskyt príznakov musí pacient prestať užívať Xigduo a vyhľadať okamžité lekárske ošetrovanie. Diagnostickými laboratórnymi nálezmi sú znížená hodnota pH krvi (< 7,35), zvýšené plazmatické hladiny laktátu (>5 mmol/l) a zvýšená aniónová medzera a pomer laktátu/pyruvátu.

Funkcia obličiek

Účinnosť dapagliflozínu, zložky tohto lieku, závisí od funkcie obličiek a účinnosť je znížená u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a pravdepodobne absentuje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. Tento liek sa preto neodporúča používať u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (pacienti s GFR < 60 ml/min) (pozri časť 4.2).

Metformín sa vylučuje obličkami a stredne ťažká až ťažká insuficiencia obličiek zvyšuje riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4).

Funkcia obličiek má byť vyšetrená:

- Pred začatím liečby a potom v pravidelných intervaloch (pozri časti 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).
- Pri funkcii obličiek s GFR hladinami približujúcimi sa k stredne závažnej poruche funkcie obličiek a u starších pacientov najmenej 2 až 4 krát za rok.
- Pred začatím súbežného užívania liekov, ktoré môžu znížiť funkciu obličiek, a potom v pravidelných intervaloch.
- Ak funkcia obličiek klesne pod GFR < 60 ml/min, liečba sa má ukončiť.
- Metformín je kontraindikovaný u pacientov s GFR < 30 ml/min a v prípade výskytu stavov, pri ktorých dochádza k zmene funkcie obličiek, je potrebné ho dočasne prestať podávať, pozri časť 4.3.

Znížená funkcia obličiek u starších pacientov je častá a asymptomatická. V situáciách, v ktorých môže dôjsť k poškodeniu funkcie obličiek, napríklad na začiatku antihypertenzívnej liečby alebo liečby diuretikami alebo na začiatku liečby NSA, je potrebná osobitná opatnosť.

Použitie u pacientov s rizikom deplécie objemu, hypotenziou a/alebo s nerovnováhou elektrolytov
Vzhľadom na mechanizmus účinku, dapagliflozín zvyšuje diurézu spojenú s miernym poklesom krvného tlaku (pozri časť 5.1), ktorá môže byť výraznejšia u pacientov s vysokými koncentraciami glukózy v krvi.

Tento liek sa neodporúča používať u pacientov užívajúcich slučkové diuretiká (pozri časť 4.5) alebo u pacientov s depléciou objemu, napr. z dôvodu akútneho ochorenia (ako je gastrointestinálne ochorenie).

Opatnosť je potrebná u pacientov, u ktorých by dapagliflozínom navodený pokles krvného tlaku mohol predstavovať riziko, ako sú pacienti so známym kardiovaskulárnym ochorením, pacienti na antihypertenznej liečbe s hypotenziou v anamnéze alebo starší pacienti.

U pacientov užívajúcich tento liek, v prípade pridružených stavov, ktoré môžu viesť k deplícii objemu, sa odporúča starostlivo sledovať stav objemu (napr. fyzikálne vyšetrenie, merania krvného tlaku, laboratórne vyšetrenia vrátane hematokritu) a elektrolytov. U pacientov, u ktorých sa vyvinula deplécia objemu, sa odporúča dočasné prerušenie liečby týmto liekom pokiaľ sa deplécia neupraví (pozri časť 4.8).

Diabetická ketoacidóza

V klinickom skúšaní a po uvedení lieku na trh u pacientov liečených inhibítormi SGLT2, vrátane dapagliflozínu, boli hlásené zriedkavé prípady diabetickej ketoacidózy (DKA), vrátane život ohrozujúcich prípadov. V mnohých prípadoch bol prejav tohto stavu atypický s len mierne zvýšenými hodnotami glukózy v krvi, do 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie je známe, či sa DKA vyskytuje s vyššou pravdepodobnosťou pri vyšších dávkach dapagliflozínu.

Riziko výskytu diabetickej ketoacidózy sa musí zvážiť v prípade nešpecifických symptómov ako sú nauzea, vracanie, anorexia, bolesť brucha, nadmerný smäd, ťažkosti s dýchaním, zmätenosť, neobvyklá únava alebo ospalosť. Ak sa vyskytnú tieto príznaky, pacienti majú byť okamžite vyšetrení na ketoacidózu, bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi.

U pacientov so suspektnou alebo diagnostikovanou DKA sa má liečba dapagliflozínom okamžite prerušiť.

Liečba sa má prerušiť u pacientov hospitalizovaných kvôli závažným chirurgickým zákrokom alebo akútnym závažným ochoreniam. V oboch prípadoch je možné liečbu dapagliflozínom obnoviť po stabilizovaní stavu pacienta.

Pred začatím liečby dapagliflozínom sa majú zvážiť faktory v anamnéze pacienta, ktoré by ho mohli predisponovať ku ketoacidóze.

Pacienti, u ktorých môže byť vyššie riziko DKA, zahŕňajú pacientov s nízkou funkčnou rezervou beta-buniiek (napr. pacienti s diabetom typu 2 s nízkou hladinou C-peptidu alebo s latentným autoimunitným diabetom u dospelých (LADA) alebo pacienti s pankreatitídou v anamnéze), pacienti s ochoreniami vedúcimi k obmedzenému príjmu potravy alebo závažnej dehydratácii, pacienti, u ktorých sú dávky inzulínu znížené a pacienti so zvýšenou potrebou inzulínu z dôvodu akútneho ochorenia, chirurgického zákroku alebo nadmerného požívania alkoholu. U týchto pacientov sa majú používať inhibítory SGLT2 s opatnosťou.

Obnovenie liečby inhibítormi SGLT2 u pacientov s anamnézou DKA počas liečby inhibítormi SGLT2 sa neodporúča, s výnimkou prípadov, keď bol identifikovaný a vyriešený iný jednoznačný spúšťací faktor DKA.

Bezpečnosť a účinnosť dapagliflozínu u pacientov s diabetom typu 1 sa nestanovili a dapagliflozín sa nemá používať na liečbu pacientov s diabetom typu 1. Obmedzené údaje z klinických skúšaní naznačujú, že DKA sa vyskytuje často u pacientov s diabetom typu 1 liečených inhibítormi SGLT2.

Infekcie močových ciest

V združenej analýze v trvaní až 24 týždňov bol výskyt infekcií močových ciest hlásený častejšie v skupine s dapagliflozínom v porovnaní s placebom (pozri časť 4.8). Pyelonefritída bola menej častá a vyskytla sa s podobnou frekvenciou ako v kontrolnej skupine. Vylučovanie glukózy močom môže súvisieť so zvýšeným rizikom infekcie močových ciest; preto sa má počas liečby pyelonefritídy alebo urosepsy zvážiť dočasné prerušenie liečby.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U starších pacientov je väčšia pravdepodobnosť, že majú poruchu funkcie obličiek a/alebo sú liečení antihypertenzívnymi liekmi, ktoré môžu spôsobiť zmeny funkcie obličiek, ako sú inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE-I) a blokátory receptorov typu 1 pre angiotenzín II (ARB). Na starších pacientov sa vzťahujú tie isté odporúčania s ohľadom na funkciu obličiek ako na ostatných pacientov (pozri časti 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

U jedincov vo veku ≥ 65 rokov mala väčšina jedincov liečených dapagliflozínom nežiaduce reakcie súvisiace s poruchou funkcie obličiek alebo zlyhaním v porovnaní so skupinou s placebom. Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou súvisiacou s funkciou obličiek boli zvýšené hodnoty kreatinínu v sére, z ktorých väčšina bola prechodná a reverzibilná (pozri časť 4.8).

Starší pacienti môžu mať vyššie riziko vzniku deplécie objemu a je u nich väčšia pravdepodobnosť, že budú liečení diuretikami. U jedincov vo veku ≥ 65 rokov mala väčšina jedincov liečených dapagliflozínom nežiaduce reakcie spojené s depléciou objemu (pozri časť 4.8).

Terapeutická skúsenosť u pacientov vo veku 75 rokov a starších je obmedzená. Začatie liečby sa v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Zlyhanie srdca

Skúsenosti s použitím u pacientov so zlyhaním srdca triedy I-II podľa klasifikácie New York Heart Association (NYHA) sú obmedzené a nie sú žiadne skúsenosti z klinických skúšaní s dapagliflozínom u pacientov so zlyhaním srdca triedy III-IV podľa klasifikácie NYHA.

Použitie u pacientov liečených pioglitazónom

Aj keď príčinná súvislosť medzi dapagliflozínom a rakovinou močového mechúra je nepravdepodobná (pozri časti 4.8 a 5.3), ako preventívne opatrenie sa tento liek neodporúča na použitie u pacientov súbežne liečených pioglitazónom. Dostupné epidemiologické údaje pre pioglitazón naznačujú mierne zvýšené riziko rakoviny močového mechúra u diabetikov liečených pioglitazónom.

Zvýšený hematokrit

Pri liečbe s dapagliflozínom sa pozoroval nárast hematokritu (pozri časť 4.8), preto je opatrnosť u pacientov s už zvýšeným hematokritom oprávnená.

Amputácie dolných končatín

V prebiehajúcich dlhodobých klinických štúdiách s iným inhibítormi SGLT2 sa pozoroval zvýšený počet prípadov amputácie dolných končatín (hlavne prstov). Nie je známe, či sa jedná o skupinový účinok. Rovnako ako u všetkých diabetických pacientov je dôležité odporučiť pacientom pravidelnú preventívnu starostlivosť o chodidlá.

Kombinácie, ktoré sa nesledovali

Dapagliflozín v kombinácii s analógmi glukagónu podobného peptidu-1 (GLP-1) sa nesledoval.

Laboratórne vyšetrenia moču

Vzhľadom na mechanizmus účinku, budú mať pacienti užívajúci tento liek pozitívny test na glukózu v moči.

Podanie jódovaných kontrastných látok

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje akumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred alebo v čase postupu zobrazovania je potrebné prerušiť podávanie Xigdua a v podávaní pokračujte nie skôr ako po uplynutí minimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú, pozrite časti 4.2 a 4.5.

Chirurgický zákrok

Xigduo sa musí vysadiť v čase chirurgického zákroku s celkovou, spinálnou alebo epidurálnou anestéziou. Liečba sa nesmie opätovne nasadiť skôr ako 48 hodín po chirurgickom zákroku alebo po obnovení perorálnej výživy a za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a pri zistení, že je stabilná.

Zmena klinického stavu pacientov s doteraz kontrolovaným diabetom typu 2

Keďže tento liek obsahuje metformín, pacient s doteraz dobre kontrolovaným diabetom typu 2 pomocou tohto lieku, u ktorého sa objavia laboratórne abnormality alebo klinické ochorenie (obzvlášť nejasné a ťažko definovateľné ochorenie), má byť urýchlene vyšetrený na dôkaz ketoacidózy alebo laktátovej acidózy. Vyšetrenie má zahŕňať elektrolyty a ketóny v sére, glukózu v krvi a ak je indikované, pH krvi, hladiny laktátu, pyruvátu a metformínu. Ak sa vyskytne ktorákoľvek forma acidózy, liečba sa musí okamžite ukončiť a začať s ďalšími primeranými nápravnými opatreniami.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie opakovaných dávok dapagliflozínu a metformínu významne nezmenilo farmakokinetiku dapagliflozínu ani metformínu u zdravých jedincov.

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s liekom Xigduo. V nasledujúcom texte sú uvedené informácie dostupné pre jednotlivé liečivá.

Dapagliflozín

Farmakodynamické interakcie

Diuretiká

Tento liek sa môže pridať k diuretickému účinku tiazidu a slučkových diuretik a môže zvýšiť riziko dehydratácie a hypotenzie (pozri časť 4.4).

Inzulín a inzulínové sekretagogy

Inzulín a inzulínové sekretagogy, ako sú deriváty sulfonylurey spôsobujú hypoglykémiu. Preto sa môže vyžadovať nižšia dávka inzulínu alebo inzulínového sekretagogu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie pri použití v kombinácii s dapagliflozínom (pozri časti 4.2 a 4.8).

Farmakokinetické interakcie

Dapagliflozín sa metabolizuje hlavne konjugáciou na glukuronid sprostredkovanou UDP-glukuronyltransferázou 1A9 (UGT1A9).

V štúdiách *in vitro* dapagliflozín neinhiboval ani cytochróm P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani neindukoval CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4. Preto sa nepredpokladá, že by tento liek menil metabolický klírens súbežne podávaných liekov, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami.

Účinnok iných liekov na dapagliflozín

Interakčné štúdie vykonané u zdravých jedincov väčšinou s jednodávkovým režimom užívania naznačujú, že farmakokinetika dapagliflozínu sa nemení pioglitazónom, sitagliptínom, glimepiridom, voglibózou, hydrochlorotiazidom, bumetanidom, valsartanom alebo simvastatínom.

Po súbežnom podaní dapagliflozínu s rifampicínom (induktor rôznych aktívnych transportérov a enzýmov metabolizujúcich liečivá) sa pozorovalo 22 % zníženie systémovej expozície dapagliflozínu (AUC), ale bez klinicky významného účinku na 24-hodinové vylučovanie glukózy močom. Úprava dávkovania sa neodporúča. Klinicky významný účinok s inými induktormi (napr. karbamazepín, fenytoín, fenobarbital) sa neočakáva.

Po súbežnom podávaní dapagliflozínu s kyselinou mefenamovou (inhibitor UGT1A9) sa pozorovalo 55 % zvýšenie systémovej expozície dapagliflozínu, ale bez klinicky významného účinku na 24-hodinové vylučovanie glukózy močom. Úprava dávkovania sa neodporúča.

Účinnok dapagliflozínu na iné lieky

V interakčných skúšaní vykonaných u zdravých jedincov väčšinou s jednodávkovým režimom užívania dapagliflozín nezmenil farmakokinetiku pioglitazónu, sitagliptínu, glimepiridu, hydrochlorotiazidu, bumetanidu, valsartanu, digoxínu (substrát P-gp) alebo warfarínu (S-warfarínu, substrátu CYP2C9), alebo antikoagulačné účinky warfarínu stanovené INR. Kombinácia jednej dávky dapagliflozínu 20 mg a simvastatínu (substrátu CYP3A4) vyústilo do 19 % zvýšenia AUC simvastatínu a 31 % zvýšenia AUC kyseliny simvastatínovej. Zvýšenia expozícií simvastatínu a kyseliny simvastatínovej sa nepovažujú za klinicky významné.

Ďalšie interakcie

Vplyv fajčenia, stravy, rastlinných produktov a alkoholu na farmakokinetiku dapagliflozínu sa nesledoval.

Interferencia s testom s 1,5-anhydroglucitolom (1,5-AG)

Monitorovanie glykemickej kontroly testom s 1,5-AG sa neodporúča, pretože merania s 1,5-AG sú nespoľahlivé pri hodnotení glykemickej kontroly u pacientov užívajúcich inhibítory SGLT2. Na monitorovanie glykemickej kontroly používajte alternatívne metódy.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Metformín

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Katiónové látky, ktoré sa eliminujú renálnou tubulárnou sekréciou (napr. cimetidín), môžu interagovať s metformínom kompetíciou o spoločné renálne tubulárne transportné systémy. Skúšanie vykonané u siedmych normálnych zdravých dobrovoľníkov ukázalo, že cimetidín podávaný v dávke 400 mg dvakrát denne zvýšil systémovú expozíciu metformínu (AUC) o 50 % a C_{max} o 81 %. Preto sa má pri súbežnom podávaní s katiónovými látkami, ktoré sa eliminujú renálnou tubulárnou sekréciou, zvážiť dôkladné sledovanie glykemickej kontroly, úprava dávky v rámci odporúčaného dávkovania a zmeny v liečbe diabetu.

Alkohol

Intoxikácia alkoholom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy najmä v prípadoch hladovania, nedostatočnej výživy alebo poškodenia funkcie pečene kvôli metformínu, liečivu v tomto lieku (pozri časť 4.4). Konzumácii alkoholu a liekov obsahujúcich alkohol sa má vyhnúť.

Jódové kontrastné látky

Intravaskulárne podávanie jódovaných kontrastných látok môže viesť k nefropatii indukovanej kontrastnou látkou, ktorá môže viesť ku kumulácii metformínu a zvýšenému riziku laktátovej acidózy. Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa Xigduo musí vysadiť a nesmie sa opätovne nasadiť, kým neuplynie minimálne 48 hodín potom, za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a zistilo sa, že je stabilná, pozri časti 4.2 a 4.4.

Kombinácia, pri ktorej sa vyžaduje opatrnosť pri používaní

Glukokortikoidy (podávané systémovo a lokálne), beta-2 agonisty a diuretiká majú vnútornú hyperglykemickú aktivitu. Pacient má byť informovaný a častejšie sa má sledovať glukóza v krvi, obzvlášť na začiatku liečby takýmito liekmi. V prípade potreby sa má dávka lieku znižujúceho hladinu glukózy upraviť počas liečby s iným liekom a po jeho vysadení.

Niektoré lieky môžu nežiaduco ovplyvňovať funkciu obličiek, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, napr. NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy II (COX), inhibítorov ACE, antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretik, obzvlášť kľúčkových diuretik. Ak sa začína používať alebo používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

Inzulín a inzulínové sekretagogy

Inzulín a inzulínové sekretagogy, ako sú deriváty sulfonylurey spôsobujú hypoglykémiu. Preto sa môže vyžadovať nižšia dávka inzulínu alebo inzulínového sekretagogu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie pri použití v kombinácii s metformínom (pozri časti 4.2 a 4.8).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití lieku Xigduo alebo dapagliflozínu u gravidných žien. Štúdie na potkanoch liečených dapagliflozínom preukázali toxicitu na vývoj obličiek v období, ktoré sa zhoduje s druhým a tretím trimestrom ľudskej gravidity (pozri časť 5.3). Preto sa použitie tohto lieku počas druhého a tretieho trimestra gravidity neodporúča. Obmedzené množstvo údajov o použití metformínu u gravidných žien nepreukázalo zvýšené riziko kongenitálnych malformácií. Štúdie s metformínom na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky z hľadiska gravidity, embryonálneho alebo fetálneho vývoja, pôrodu alebo postnatálneho vývoja (pozri tiež časť 5.3).

Keď pacientka plánuje otehotnieť a počas gravidity, neodporúča sa liečiť diabetes týmto liekom, ale na udržanie hladiny glukózy v krvi čo najbližšej k fyziologickým hodnotám sa má použiť inzulín, aby sa znížilo riziko malformácií plodu spojené s abnormálnymi hladinami glukózy v krvi.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tento liek alebo dapagliflozín (a/alebo jeho metabolity) vylučujú do ľudskeho mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie dapagliflozínu/metabolitov do mlieka, ako aj farmakologicky sprostredkované účinky u laktujúcich potomkov (pozri časť 5.3). Metformín sa v malých množstvách vylučuje do ľudskeho mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Tento liek nemá byť užívaný počas laktácie.

Fertilita

Účinok tohto lieku alebo dapagliflozínu na fertilitu u ľudí sa nesledoval. U samcov a samíc potkanov dapagliflozín v žiadnych testovaných dávkach nepreukázal účinok na fertilitu. Štúdie s metformínom na zvieratách nepreukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dapagliflozín alebo metformín nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení na riziko hypoglykémie v prípade, že sa tento liek používa v kombinácii s inými liekmi znižujúcimi hladinu glukózy o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu.

4.8 Nežiaduce účinky

Preukázala sa bioekvivalencia lieku Xigduo so súčasne podávaným dapagliflozínom a metformínom (pozri časť 5.2). S tabletami lieku Xigduo sa nevykonali žiadne terapeutické klinické skúšania.

Dapagliflozín plus metformín

Súhrn bezpečnostného profilu

V 5 placebom kontrolovaných skúšaniach s dapagliflozínom ako prídavnej liečbe k metformínu boli výsledky bezpečnosti podobné ako v združenej vopred špecifikovanej analýze 12 placebom kontrolovaných skúšaní s dapagliflozínom (pozri Dapagliflozín, *Súhrn bezpečnostného profilu* nižšie). V skupine s dapagliflozínom plus metformín sa nezistili žiadne ďalšie nežiaduce reakcie oproti nežiaducim reakciám hláseným pre jednotlivé liečivá. V separátnej združenej analýze dapagliflozínu ako prídavnej liečbe k metformínu bolo 623 jedincov liečených dapagliflozínom 10 mg ako prídavnou liečbou k metformínu a 523 jedincov dostávalo placebo s metformínom.

Dapagliflozín

Súhrn bezpečnostného profilu

V združenej vopred špecifikovanej analýze 13 placebom kontrolovaných skúšaní bolo 2 360 jedincov liečených dapagliflozínom 10 mg a 2 295 jedincov dostávalo placebo.

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou bola hypoglykémia, ktorá závisela od typu použitej základnej liečby v každom skúšaní. Frekvencia drobných epizód hypoglykémie bola vo všetkých liečených skupinách podobná vrátane placeba, s výnimkou skúšania s pridaním sulfonylurey (SU) a pridaním inzulínovej liečby. Kombinovaná liečba so sulfonylureou a pridaním inzulínu mala vyššiu frekvenciu výskytu hypoglykémie (pozri *Hypoglykémia* nižšie).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli zistené v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach s dapagliflozínom plus metformín, v skúšaniach s dapagliflozínom a v skúšaniach s metformínom a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Pre žiadnu sa nezistila súvislosť s dávkou. Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú klasifikované podľa frekvencie a tried orgánových systémov. Kategórie frekvencií sú definované podľa nasledovných pravidiel: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie v skúšaniach s dapagliflozínom a metformínom s okamžitým uvoľňovaním a pri používaní lieku po jeho uvedení na trh^a

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
<i>Infekcie a nákazy</i>		Vulvovaginitída a, balanitída a súvisiace genitálne infekcie ^{*,b,c} Infekcia močových ciest ^{*,b,d}	Plesňová infekcia ^{**}		
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Hypoglykémia (keď sa použil so SU alebo inzulínom) ^b		Deplécia objemu ^{b,e} Smäd ^{**}	Diabetická ketoacidóza ^k	Laktátová acidóza Nedostato k vitamínu B12 ^{h,§}
<i>Poruchy nervového systému</i>		Porucha chuti [§] Závrat			
<i>Poruchy gastrointestinálnych</i>	Gastrointestináln e príznaky ^{j,§}		Zápcha ^{**} Sucho v		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
<i>o traktu</i>			ústach**		
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>					Poruchy funkcie pečene [§] Hepatitída [§]
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>					Urtikária [§] Erytém [§] Pruritus [§]
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>		Bolesť chrbta*			
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		Dysúria Polyúria ^{*,f}	Noktúria** Porucha funkcie obličiek ^{**b}		
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>			Vulvovagináln y pruritus** Genitálny pruritus**		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		Zvýšenie hematokritu ^g Zníženie renálneho klirensu kreatinínu ^b Dyslipidémia ^j	Zvýšenie kreatinínu v krvi ^{**b} Zvýšenie močoviny v krvi ^{**} Zníženie hmotnosti ^{**}		

^aTabuľka ukazuje nežiaduce reakcie z až 24-týždňových (krátkodobé) údajov bez ohľadu na záchrannú liečbu glykémie, okrem tých označených §, pre ktoré nežiaduce reakcie a kategórie frekvencie vychádzajú z informácií, ktoré sú k dispozícii v súhrne charakteristických vlastností lieku pre metformín dostupný v EÚ.

^bĎalšie informácie pozri v súvisiacich odsekoch nižšie.

^cVulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie zahŕňajú napr. vopred definované preferenčné termíny: vulvovaginálna mykotická infekcia, vaginálna infekcia, balanitída, genitálna mykotická infekcia, vulvovaginálna kandidóza, vulvovaginitída, kandidová balanitída, genitálna kandidóza, genitálna infekcia, genitálna infekcia u mužov, infekcia penisu, vulvitída, bakteriálna vaginitída a absces vulvy.

^dInfekcia močových ciest zahŕňa nasledujúce preferenčné termíny uvedené v poradí hlásenej frekvencie: infekcia močových ciest, cystitída, infekcia močových ciest zapríčinená baktériami Escherichia, infekcie urogenitálneho traktu, pyelonefritída, trigonitída, uretritída, infekcia obličiek a prostatitída.

^eDeplécia objemu zahŕňa napr. vopred definované preferenčné termíny: dehydratácia, hypovolémia, hypotenzia.

^fPolyúria zahŕňa preferenčné termíny: polakizúria, polyúria, zvýšená tvorba moču.

^gPriemerná zmena hematokritu oproti východiskovej hodnote bola 2,30 % pri dapagliflozine 10 mg oproti -0,33 % pri placebe. Hodnoty hematokritu > 55 % boli hlásené u 1,3 % jedincov liečených dapagliflozínom 10 mg oproti 0,4 % u jedincov s placebom.

^hDlhodobá liečba metformínom bola spojená s poklesom absorpcie vitamínu B12, čo môže veľmi zriedkavo viesť ku klinicky významnému nedostatku vitamínu B12 (napr. megaloblastická anémia).

ⁱGastrointestinálne príznaky, ako sú nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla sa najčastejšie vyskytujú na začiatku liečby a vo väčšine prípadov samovoľne vymiznú.

^jPriemerná percentuálna zmena z východiskovej hodnoty pre dapagliflozín 10 mg oproti placebo bola v uvedenom poradí: celkový cholesterol 2,5 % oproti 0,0 %; HDL cholesterol 6,0 % oproti 2,7 %; LDL cholesterol 2,9 % oproti -1,0 %; triglyceridy -2,7 % oproti -0,7 %.

^kpozri časť 4.4

*Hlásené u ≥ 2 % jedincov a o ≥ 1 % častejšie a minimálne u ďalších 3 jedincov liečených s dapagliflozínom 10 mg v porovnaní s placebom.

**Hlásené skúšajúcim ako možno súvisiace, pravdepodobne súvisiace alebo súvisiace so skúšanou liečbou a hlásené u $\geq 0,2$ % jedincov a o $\geq 0,1$ % častejšie a minimálne u viac ako u 3 jedincov liečených dapagliflozínom 10 mg v porovnaní s placebom.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Dapagliflozín plus metformín

Hypoglykémia

V skúšaní s dapagliflozínom ako prídavnej liečbe k metformínu boli hlásené menej významné epizódy hypoglykémie s podobnou frekvenciou v skupine liečenej dapagliflozínom 10 mg plus metformín (6,9 %) ako v skupine placebo plus metformín (5,5 %). Nehlásili sa žiadne významné epizódy hypoglykémie.

V 24 týždňovom skúšaní prídavnej liečby k metformínu a sulfonylurey boli u 12,8 % jedincov hlásené menej významné epizódy hypoglykémie, ktorí dostávali dapagliflozín 10 mg plus metformín a sulfonylureu a u 3,7 % jedincov, ktorí dostávali placebo plus metformín a sulfonylureu. Neboli hlásené žiadne významné epizódy hypoglykémie.

Dapagliflozín

Hypoglykémia

Frekvencia výskytu hypoglykémie závisela od typu základnej liečby použitej v každom skúšaní.

Pri skúšaní s dapagliflozínom ako prídavnej liečbe k metformínu alebo ako prídavnej liečbe k sitagliptínu (s alebo bez metformínu) bola frekvencia menej významných epizód hypoglykémie vo všetkých liečených skupinách vrátane skupiny s placebom podobná (< 5 %) do 102 týždňa liečby. Vo všetkých skúšaní bol výskyt významných epizód hypoglykémie menej častý a v skupinách liečených s dapagliflozínom alebo placebom porovnateľný. V skúšaní prídavnej liečby k inzulínu bol pozorovaný vyšší výskyt hypoglykémie (pozri časť 4.5).

V skúšaní prídavnej liečby k inzulínu do 104 týždňa boli významné epizódy hypoglykémie hlásené u 0,5 % jedincov liečených dapagliflozínom plus inzulín v 24. týždni a u 1,0 % jedincov v 104. týždni a u 0,5 % jedincov v skupine, ktorí dostávali placebo plus inzulín v 24. týždni a 104. týždni. V 24. a 104. týždni boli menej významné epizódy hypoglykémie hlásené v uvedenom poradí u 40,3 % a 53,1 % jedincov liečených dapagliflozín 10 mg plus inzulín a u 34,0 % a 41,6 % jedincov, ktorí dostávali placebo plus inzulín.

Deplécia objemu

Reakcie súvisiace s depléciou objemu (vrátane hlásení dehydratácie, hypovolémie alebo hypotenzie) boli hlásené u 1,1 % jedincov užívajúcich dapagliflozín 10 mg a u 0,7 % jedincov užívajúcich placebo; závažné reakcie sa vyskytli u $< 0,2$ % jedincov a ich výskyt pri použití dapagliflozínu 10 mg a placeba bol vyrovnaný (pozri časť 4.4).

Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie

Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie boli hlásené u 5,5 % jedincov užívajúcich dapagliflozín 10 mg a u 0,6 % jedincov, ktorí dostávali placebo. Väčšina infekcií bola mierna až stredne závažná a jedinci odpovedali na úvodnú štandardnú liečbu a zriedkavo vyústili do ukončenia liečby dapagliflozínom. Tieto infekcie boli častejšie u žien (8,4 % a 1,2 % pre dapagliflozín a placebo, v uvedenom poradí) a u jedincov s infekciami v anamnéze bola pravdepodobnosť rekurentných infekcií väčšia.

Infekcie močových ciest

Infekcie močových ciest boli častejšie hlásené pre dapagliflozín 10 mg v porovnaní s placebom (4,7 % oproti 3,5 % v uvedenom poradí; pozri časť 4.4). Väčšina infekcií bola mierna až stredne závažná a jedinci odpovedali na úvodnú štandardnú liečbu a zriedkavo viedli k ukončeniu liečby dapagliflozínom. Tieto infekcie boli častejšie u žien a u jedincov s infekciami v anamnéze bola pravdepodobnosť rekurentných infekcií väčšia.

Zvýšený kreatinín

Nežiaduce reakcie lieku týkajúce sa zvýšeného kreatinínu boli zoskupené (napr. znížený renálny klírens kreatinínu, porucha funkcie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu v krvi a znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie). Toto zoskupenie reakcií bolo hlásené u 3,2 % pacientov, ktorí dostávali dapagliflozín 10 mg a u 1,8 % pacientov, ktorí dostávali placebo. U pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s miernou poruchou funkcie obličiek (východisková hodnota eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) bolo toto zoskupenie reakcií hlásené u 1,3 % pacientov, ktorí dostávali dapagliflozín 10 mg a u 0,8 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Tieto reakcie boli častejšie u pacientov s východiskovou hodnotou eGFR ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % pri dapagliflozíne 10 mg oproti 9,3 % pri placebe).

Ďalšie hodnotenie pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce udalosti týkajúce sa obličiek, preukázalo, že väčšina z nich mala zmeny sérového kreatinínu $\leq 0,5$ mg/dl oproti východiskovej hodnote. Zvýšenia kreatinínu boli zvyčajne prechodné počas kontinuálnej liečby alebo reverzibilné po ukončení liečby.

Parathormón (PTH)

Pozorovalo sa malé zvýšenie hladín PTH v sére s väčším zvýšením u jedincov s vyššou základnou koncentráciou PTH. Meranie kostnej denzity u pacientov s normálnou alebo miernou poruchou funkcie obličiek nepreukázalo úbytok kostnej hmoty počas liečby po dobu dvoch rokov.

Malignity

Počas klinických skúšaní bol celkový podiel jedincov s malígnymi alebo nešpecifikovanými nádormi podobný u liečených dapagliflozínom (1,50 %) ako u liečených placebom/komparátorom (1,50 %), a údaje u zvierat nenaznačujú karcinogenitu alebo mutagenitu (pozri časť 5.3). Pri zvažovaní prípadov vyskytujúcich sa nádorov v rôznych orgánových systémoch bolo relatívne riziko spojené s dapagliflozínom viac ako 1 u niektorých typov nádorov (močový mechúr, prostata, prsník) a menej ako 1 pre iné (napr. krv a lymfatický, ovariálny, renálny trakt), ktorého výsledkom nebolo celkové zvýšenie rizika vzniku nádorov spojených s dapagliflozínom. Zvýšenie/zníženie rizika nebolo štatisticky významné v žiadnom z orgánových systémov. Vzhľadom na nedostatok nálezov nádorov v neklinických skúšaní rovnako, ako krátka latencia medzi prvou expozíciou lieku a diagnostikou nádoru, je považovaná príčinná súvislosť za nepravdepodobnú. Musí sa zvažovať s opatrnosťou vzhľadom na numerickú nerovnováhu nádorov prsníka, močového mechúra a prostaty, čo bude ďalej skúmané v postmarketingových štúdiách.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U jedincov vo veku ≥ 65 rokov sa hlásili nežiaduce reakcie súvisiace s poškodením funkcie obličiek alebo zlyhaním obličiek u 7,7 % jedincov liečených dapagliflozínom a u 3,8 % jedincov dostávajúcich placebo (pozri časť 4.4). Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou súvisiacou s funkciou obličiek bolo zvýšenie kreatinínu v sére. Väčšina týchto reakcií bola prechodná a reverzibilná. U jedincov vo veku ≥ 65 rokov boli nežiaduce reakcie deplécie objemu, najčastejšie hlásené ako hypotenzia, sa zaznamenali u 1,7 % jedincov liečených dapagliflozínom a u 0,8 % jedincov dostávajúcich placebo (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Odstránenie dapagliflozínu hemodialýzou sa nesledovalo. Najúčinnější spôsob odstránenia metformínu a laktátu je hemodialýza.

Dapagliflozín

Nepreukázala sa žiadna toxicita dapagliflozínu u zdravých jedincov užívajúcich jednotlivé dávky až do 500 mg perorálne (50-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí). Títo jedinci mali glukózu detegovateľnú v moči po dobu, ktorá závisela od dávky (najmenej 5 dní pri dávke 500 mg), bez hlásení dehydratácie, hypotenzie alebo nerovnováhy elektrolytov a bez klinicky významného účinku na QTc interval. Výskyt hypoglykémie bol podobný ako pri placebe. V klinických skúšaníach s podávaním dávok jedenkrát do 100 mg denne (10-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí) počas 2 týždňov zdravým jedincom a jedincom s diabetes mellitus typu 2, bol výskyt hypoglykémie v porovnaní s placebom mierne vyšší a nebol závislý od dávky. Výskyt nežiaducich udalostí vrátane dehydratácie alebo hypotenzie bol podobný ako pri placebe a nezistili sa žiadne klinicky významné zmeny výsledkov laboratórnych vyšetrení vrátane hodnôt elektrolytov v sére a biomarkerov funkcie obličiek v závislosti od dávky.

V prípade predávkovania je v závislosti od klinického stavu pacienta potrebné zahájiť vhodnú podpornú liečbu.

Metformín

Závažné predávkovanie metformínom (alebo koexistujúce riziká laktátovej acidózy) môže viesť k laktátovej acidóze. Laktátová acidóza je naliehavá medicínska udalosť, ktorá sa musí liečiť v nemocnici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, kombinácia perorálnych antidiabetík, ATC kód: A10BD15

Mechanizmus účinku

Xigduo kombinuje dve antihyperglykemické látky s rozdielnym a komplementárnym mechanizmom účinku na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov s diabetom typu 2: dapagliflozín, inhibitor sodíkglukózového kotransportéra 2 (SGLT2) a metformíniumchlorid, člen skupiny biguanidov.

Dapagliflozín

Dapagliflozín je vysoko účinným (K_i : 0,55 nM), selektívnym a reverzibilným inhibítorom sodíkglukózového kotransportéra 2 (SGLT2).

SGLT2 je selektívne exprimovaný v obličkách bez expresie zistovanej vo viac ako 70 ďalších tkanivách vrátane pečene, kostrového svalstva, adipózneho tkaniva, prsníka, močového mechúra a mozgu. SGLT2 je hlavným transportérom zodpovedným za reabsorpciu glukózy z glomerulárneho filtrátu späť do krvného obehu. Napriek prítomnosti hyperglykémie pri diabete typu 2 reabsorpcia prefiltrovanej glukózy naďalej pokračuje. Dapagliflozín zlepšuje plazmatickú hladinu glukózy nalačno aj po jedle znížením reabsorpcie glukózy obličkami, čo vedie k vylučovaniu glukózy močom. Toto vylučovanie glukózy (glykozúria) je pozorované po prvej dávke, pretrváva počas 24 hodinového intervalu dávkovania a udržiava sa počas trvania liečby. Množstvo glukózy odstránenej obličkami prostredníctvom tohto mechanizmu účinku závisí od koncentrácie glukózy v krvi a od GFR. V odpovedi na hypoglykémiu dapagliflozín nezhoršuje normálnu endogénnu tvorbu glukózy. Dapagliflozín pôsobí nezávisle od sekrécie a účinku inzulínu. V klinických skúšaníach s dapagliflozínom sa pozorovalo zlepšenie funkcie beta buniek hodnotením pomocou modelu homeostázy (Homeostasis Model Assessment- β , HOMA- β).

Vylučovanie glukózy močom (glykuréza) navodené dapagliflozínom súvisí s kalorickou stratou a so znížením telesnej hmotnosti. Inhibícia glukózy a kontraspportu sodíka dapagliflozínom je spojená s miernou diurézou a prechodnou natriúrezou.

Dapagliflozín neinhibuje iné transportéry dôležité pre transport glukózy do periférnych tkanív a je > 1 400-násobne selektívnejší pre SGLT2 ako pre SGLT1, hlavný transportér v čreve zodpovedný za absorpciu glukózy.

Metformín

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, ktorý znižuje bazálnu aj postprandiálnu plazmatickú glukózu. Nestimuluje sekréciu inzulínu a preto nespôsobuje hypoglykémiu.

Metformín môže účinkovať tromi mechanizmami:

- znížením tvorby hepatálnej glukózy inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy,
- zlepšením periférneho vychytávania a využitia glukózy vo svaloch miernym zvýšením citlivosti na inzulín,
- spomalením absorpcie glukózy v črevách.

Metformín stimuluje intracelulárnu syntézu glykogénu pôsobením na glykogénsyntázu. Metformín zvyšuje transportnú kapacitu špecifických typov membránových transportérov glukózy (GLUT-1 a GLUT-4).

Farmakodynamické účinky

Dapagliflozín

Po podaní dapagliflozínu sa u zdravých jedincov a u jedincov s diabetes mellitus typu 2 pozorovalo zvýšené množstvo glukózy v moči. Pri dávke dapagliflozínu 10 mg denne počas 12 týždňov u jedincov s diabetes mellitus typu 2 sa močom vylúčilo približne 70 g glukózy (čo zodpovedá 280 kcal/deň). U pacientov s diabetes mellitus typu 2, ktorým sa podával dapagliflozín 10 mg/deň až 2 roky, sa pozorovalo trvalé vylučovanie glukózy.

Pri dapagliflozíne malo vylučovanie glukózy močom za následok aj osmotickú diurézu a zvýšenie objemu moču u pacientov s diabetes mellitus typu 2. Zvýšenie objemu moču u pacientov s diabetes mellitus typu 2 liečených dapagliflozínom 10 mg zostalo zachované po 12 týždňoch a predstavovalo približne 375 ml/deň. Zvýšenie objemu moču sa spájalo s malým a prechodným zvýšením vylučovania sodíka močom, ktoré nesúviselo so zmenami koncentrácií sodíka v sére.

Prechodne (3 až 7 dní) sa zvýšilo aj vylučovanie kyseliny močovej močom a bolo sprevádzané pretrvávajúcim poklesom koncentrácie kyseliny močovej v sére. Po 24 týždňoch sa pokles koncentrácie kyseliny močovej v sére pohyboval v rozmedzí -48,3 až -18,3 mikromolov/l (-0,87 až -0,33 mg/dl).

Farmakodynamika dapagliflozínu 5 mg podávaného dvakrát denne a dapagliflozínu 10 mg podávaného jedenkrát denne sa porovnávala u zdravých jedincov. Ustálená inhibícia reabsorpcie glukózy a množstvo glukózy vylúčené močom počas 24-hodinového obdobia boli pri oboch dávkovacích režimoch rovnaké.

Metformín

U ľudí má metformín, nezávisle od jeho účinku na glykémiu, priaznivé účinky na metabolizmus lipidov. Tieto účinky sa preukázali pri terapeutických dávkach v kontrolovaných strednodobých alebo dlhodobých klinických skúšaních: metformín znižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridov.

V klinických skúšaních bolo užívanie metformínu spojené buď s udržiavaním stabilnej váhy, alebo jej miernym znížením.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Súbežné podávanie dapagliflozínu a metformínu sa skúmalo u jedincov s diabetom typu 2, ktorí neboli dostatočne kontrolovaní metformínom samotným alebo v kombinácii s inhibítorom DPP-4 (sitagliptín), sulfonylureou alebo s inzulínom. Liečba dapagliflozínom plus metformín pri všetkých dávkach vyvoláva klinicky a štatisticky významné zlepšenia HbA1c a plazmatickej hladiny glukózy nalačno v porovnaní s placebo v kombinácii s metformínom. Tieto klinicky významné účinky na glykémiu pretrvávali počas dlhodobého horizontu rozšírenia až do 104 týždňov. Zníženia HbA1c sa pozorovali vo všetkých podskupinách vrátane pohlavia, veku, rasy, dĺžky trvania ochorenia a východiskovej hodnoty indexu telesnej hmotnosti (body mass index, BMI). Pri kombinovaných liečbach s dapagliflozínom a metformínom sa v 24. týždni tiež pozorovali klinicky a štatisticky významné zlepšenia v priemerných zmenách telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote v porovnaní s kontrolnou liečbou. Zníženia telesnej hmotnosti sa dlhodobo udržali až do 208 týždňov. Okrem toho sa liečba dapagliflozínom dvakrát denne ako prídavná liečba k metformínu preukázala ako účinná a bezpečná u jedincov s diabetom typu 2. Okrem toho sa uskutočnili dve 12-týždňové, placebo kontrolované štúdie u pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetom typu 2 a hypertenziou.

Kontrola glykémie

V 52-týždňovom aktívne kontrolovanom skúšaní non-inferiority (s 52 a 104-týždňovým obdobím predĺženia) sa hodnotil dapagliflozín 10 mg ako prídavná liečba k metformínu v porovnaní so sulfonylureou (glipizid) ako prídavnej liečbe k metformínu u jedincov s nedostatočnou kontrolou glykémie (HbA1c > 6,5 % a ≤ 10 %). Výsledky v porovnaní s glipizidom preukázali podobný priemerný pokles HbA1c od východiskovej hodnoty do 52. týždňa, čím sa preukázala non-inferiorita (tabuľka 2). V 104. týždni bola upravená hodnota priemernej zmeny HbA1c z východiskovej hodnoty -0,32 % pri dapagliflozíne a -0,14 % pri glipizide. V 208. týždni bola priemerná zmena od východiskovej hodnoty v HbA1c -0,10 % pre dapagliflozín a 0,20 % pre glipizid. V 52., 104. a 208. týždni sa v signifikantne menšom podiele jedincov v skupine liečenej dapagliflozínom (3,5 %, 4,3 % a 5,0 % v uvedenom poradí) objavila minimálne jedna príhoda hypoglykémie v porovnaní so skupinou liečenou glipizidom (40,8 %, 47 % a 50,0 % v uvedenom poradí). Podiel jedincov, ktorí v skúšaní zostali v 104. a 208. týždni, bol 56,2 % a 39,7 % pri skupine liečenej dapagliflozínom a 50,0 % a 34,6 % pri skupine liečenej glipizidom.

Tabuľka 2. Výsledky v 52. týždni (LOCF^a) v aktívne kontrolovanom skúšaní porovnávajúcim dapagliflozín s glipizidom ako prídavnej liečbe k metformínu

Parameter	Dapagliflozín + metformín	Glipizid + metformín
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Východisková hodnota (priemer)	7,69	7,74
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-0,52	-0,52
Odlíšnosť od glipizidu + metformín ^c (95 % IS)	0,00 ^d (-0,11; 0,11)	
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota (priemer)	88,44	87,60
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-3,22	1,44
Odlíšnosť od glipizidu + metformín ^c (95 % IS)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^aLOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu

^bRandomizovaní a liečení jedinci, u ktorých sa meranie účinnosti vykonalo na začiatku a najmenej jedenkrát po základnom hodnotení účinnosti

^cPriemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty

^dNon-inferiórne voči glipizid + metformín

*hodnota p < 0,0001

Dapagliflozín ako prídavná liečba buď k metformínom osamote, metformínu v kombinácii so sitagliptínom, sulfonylureou alebo s inzulínom (s ďalším perorálnymi antidiabetikami vrátane metformínu alebo bez nich) viedol k štatisticky významným priemerným zníženiam HbA1c v 24.

týždni v porovnaní s jedincami, ktorí dostávali placebo ($p < 0,0001$; tabuľka 3, 4 a 5). Dapagliflozín 5 mg dvakrát denne spôsobil štatisticky významné zníženia HbA1c v 16. týždni v porovnaní s jedincami, ktorí dostávali placebo ($p < 0,0001$; tabuľka 3).

V skúšaníach prídavnej kombinácie zníženia HbA1c pozorované v 24. týždni pretrvávali. Pri skúšaní prídavnej liečby k metformínu zníženia HbA1c pretrvávali počas 102. týždňa (upravený priemer zmeny od východiskovej hodnoty pri dapagliflozíne 10 mg $-0,78\%$ a $0,02\%$ pri placebe). V 48. týždni pri metformíne plus sitagliptín bola upravená priemerná zmena od východiskovej hodnoty $-0,44\%$ pri dapagliflozíne 10 mg a $0,15\%$ pri placebe. V 104. týždni pri inzulíne (s ďalšími perorálnymi antidiabetikami vrátane metformínu alebo bez nich) boli zníženia HbA1c $-0,71\%$ pri upravenej priemernej zmene od východiskovej hodnoty dapagliflozíne 10 mg a $-0,06\%$ pri placebe. V 48. a 104. týždni zostala dávka inzulínu stabilná v porovnaní s východiskovou hodnotou u jedincov liečených dapagliflozínom 10 mg, s priemernou dávkou 76 IU/deň. V skupine s placebom sa objavilo zvýšenie od východiskovej hodnoty o 10,5 IU/deň v 48. týždni a o 18,3 IU/deň v 104. týždni (stredná hodnota priemernej dávky 84 a 92 IU/deň). Podiel jedincov, ktorí zostali v skúšaní v 104. týždni, bol 72,4 % pri skupine liečenej dapagliflozínom 10 mg a 54,8 % pri skupine s placebom.

V separátnej analýze jedincov používajúcich inzulín plus metformín sa pozorovali podobné zníženia HbA1C ako boli pozorované v celej skúšanej populácii u jedincov liečených dapagliflozínom s inzulínom plus metformín. V 24. týždni bola zmena HbA1c od východiskovej hodnoty u jedincov liečených dapagliflozínom plus inzulín s metformínom $-0,93\%$.

Tabuľka 3. Výsledky (LOCF^a) placebom kontrolovaným skúšaním až do 24. týždňa dapagliflozínu ako prídavnej liečby v kombinácii s metformínom alebo s metformínom plus sitagliptín

N ^c	kombinácia s prídavnou liečbou					
	Metformín ¹		Metformín ^{1, b}		Metformín ¹ + sitagliptín ²	
	Dapagliflozín 10 mg QD	Placebo QD	Dapagliflozín 5 mg BID	Placebo BID	Dapagliflozín 10 mg QD	Placebo QD
	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Východisková hodnota (priemer)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Zmena od východiskovej hodnoty ^d	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Odlišnosť od placeba ^d (95 % IS)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,35* (-0,52; -0,18)		-0,40* (-0,58; -0,23)	
Jedinci (%) dosahujúci HbA1c < 7 %						
Upravené na východiskovú hodnotu	40,6**	25,9	38,2** (N = 90)	21,4 (N = 87)		
Telesná hmotnosť (kg)						
Východisková hodnota (priemer)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Zmena od východiskovej hodnoty ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Odlišnosť od placeba ^d (95 % IS)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,88*** (-2,52; -1,24)		-1,87* (-2,61; -1,13)	

Skratky: QD: jedenkrát denne; BID: dvakrát denne

¹metformín ≥ 1500 mg/deň

²sitagliptín 100 mg/deň

^aLOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu (pred záchranou liečbou u zachránených jedincov)

^bplacebom kontrolované 16-týždňové skúšanie

^cvšetci randomizovaní pacienti, ktorí užívali minimálne jednu dávku dvojito zaslepeného skúšaného lieku počas krátkodobého dvojito zaslepeného skúšania

^dpriemer najmenších štvorcov upravený na východiskovú hodnotu

*hodnota p < 0,0001 v porovnaní s placebom + perorálne antidiabetikum

**hodnota p < 0,05 v porovnaní s placebom + perorálne antidiabetikum

***percentuálne vyjadrenie zmeny v telesnej hmotnosti bolo analyzované ako kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ (p < 0,0001); absolútna zmena v telesnej hmotnosti (v kg) bola analyzovaná s nominálnou hodnotou p (p < 0,0001).

Tabuľka 4. Výsledky 24-týždňového placebom kontrolovaného skúšania dapagliflozínu v prídavnej kombinovanej liečbe s metformínom a sulfonylureou

	Prídavná kombinácia	
	Dapagliflozín 10 mg	Sulfonylurea + Metformín ¹ Placebo
N^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Východisková hodnota (priemer)	8,08	8,24
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-0,86	-0,17
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-0,69* (-0,89, -0,49)	
Jedinci (%) dosahujúci: HbA1c < 7 %		
Upravený podľa východiskovej hodnoty	31,8*	11,1
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota (priemer)	88,57	90,07
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-2,65	-0,58
Rozdiel oproti placebo ^c (95 % IS)	-2,07* (-2,79, -1,35)	

¹ Metformín (formulácie s okamžitým alebo predĺženým uvoľňovaním) \geq 1500 mg/deň plus maximálne tolerovaná dávka sulfonylurey, ktorá musí byť aspoň polovica maximálnej dávky po dobu najmenej 8 týždňov pred vstupom do štúdie.

^a Randomizovaní a liečení pacienti s východiskovou hodnotou a s najmenej jedným povýchodiskovým meraním účinnosti.

^b HbA1c analyzovaní LRM (Analýza longitudinálnych opakovaných meraní)

^c Priemer najmenších štvorcov upravený na východiskovú hodnotu

* p-hodnota < 0,0001 oproti placebo + perorálne antidiabetiká

Tabuľka 5. Výsledky v 24. týždni (LOCF^a) v placebom kontrolovanom skúšaní dapagliflozínu v kombinácii s inzulínom (osamote alebo s perorálnymi antidiabetikami vrátane metformínu)

Parameter	Dapagliflozín 10 mg + inzulín	Placebo + inzulín
	± perorálne antidiabetiká ²	± perorálne antidiabetiká ²
N ^b	194	193
HbA1c (%)		
Východisková hodnota (priemer)	8,58	8,46
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-0,90	-0,30
Odlíšnosť od placeba ^c (95 % IS)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota (priemer)	94,63	94,21
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-1,67	0,02
Odlíšnosť od placeba ^c (95 % IS)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Priemerná denná dávka inzulínu (IU)¹		
Východisková hodnota (priemer)	77,96	73,96
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-1,16	5,08
Odlíšnosť od placeba ^c (95 % IS)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Jedinci so znížením priemernej dennej dávky inzulínu o minimálne 10 % (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdií (pred dátumom prvej vzostupnej titrácie, ak bola potrebná)

^bvšetci randomizovaní jedinci, ktorí užívali minimálne jednu dávku dvojito zaslepeného skúšaného lieku počas krátkodobého obdobia dvojitého zaslepenia

^cpriemer najmenších štvorcov upravený na východiskovú hodnotu a prítomnosť perorálneho antidiabetika

*hodnota $p < 0,0001$ v porovnaní s placebom + inzulín ± perorálne antidiabetikum

**hodnota $p < 0,05$ v porovnaní s placebom + inzulín ± perorálne antidiabetikum

¹vzostupná titrácia inzulínových režimov (vrátane inzulínu s krátkodobým účinkom, stredne dlhým účinkom a bazálneho inzulínu) bola dovolená v prípade, ak jedinci splnili vopred definované kritéria FPG

²päťdesiat percent jedincov používalo liečbu inzulínom v monoterapii na začiatku; 50 % užívalo 1 alebo 2 perorálne antidiabetiká ako prídavok k inzulínu: v druhej skupine užívalo 80 % metformín osamote, 12 % užívalo metformín plus liečbu sulfonylureou a zvyšok pacientov užíval iné perorálne antidiabetiká.

Plazmatická hladina glukózy nalačno

Liečba dapagliflozínom ako prídavnej liečby buď k metformínu osamote (dapagliflozín 10 mg QD alebo dapagliflozín 5 mg BID) alebo metformínu plus sitagliptín, sulfonylurea alebo inzulínu viedla k štatisticky významným zníženiam v plazmatickej hladine glukózy nalačno (-1,90 až -1,20 mmol/l [-34,2 až -21,7 mg/dl]) v porovnaní s placebom (-0,58 až 0,18 mmol/l [-10,4 až 3,3 mg/dl]) v 16. týždni (5 mg BID) alebo 24. týždni. Tento účinok sa pozoroval v 1. týždni liečby a v predĺžených skúšaní sa udržal až do 104. týždňa.

Hladina glukózy po jedle

Liečba dapagliflozínom 10 mg ako prídavnej liečby k sitagliptínu plus metformín viedla k zníženiam v hladinám glukózy po jedle po 2 hodinách v 24. týždni a zníženia sa udržali až do 48. týždňa.

Telesná hmotnosť

Dapagliflozín ako prídavná liečba k metformínu osamote alebo k metformínu plus sitagliptín, sulfonylurea alebo k inzulínu (s ďalšími perorálnymi antidiabetikami vrátane metformínu alebo bez nich) viedla k štatisticky významnému zníženiu telesnej hmotnosti až do 24. týždňa ($p < 0,0001$, tabuľka 3, 4 a 5). Tieto účinky pretrvávali v dlhodobých skúšaní. V 48. týždni bola odlišnosť pri dapagliflozíne ako prídavnej liečby k metformínu plus sitagliptín v porovnaní s placebom -2,07 kg. V 102. týždni bola odlišnosť pri dapagliflozíne ako prídavnej liečby k metformínu v porovnaní s placebom -2,14 alebo ako prídavnej liečby k inzulínu v porovnaní s placebom -2,88 kg.

Ako prídavná liečba k metformínu v aktívne kontrolovanom skúšaní non-inferiority, dapagliflozín viedol k štatisticky významnej zmene v telesnej hmotnosti v porovnaní s glipizidom o -4,65 kg v 52. týždni ($p < 0,0001$, tabuľka 2), ktorá v 104. a 208. týždni pretrvávala (-5,06 kg a -4,38 kg v uvedenom poradí).

24-týždňové skúšanie u 182 jedincov s diabetom, u ktorých sa na zhodnotenie zloženia tela použila dvojenergetická röntgenová absorpciometria (DXA), sa pri dapagliflozíne 10 mg plus metformín v porovnaní s placebom plus metformín preukázalo skôr zníženie telesnej hmotnosti a množstva telesného tuku, na základe merania pomocou DXA, ako chudého tkaniva alebo úbytku tekutín. Liečba dapagliflozínom 10 mg plus metformín preukázala početný úbytok viscerálneho adipózneho tkaniva v porovnaní s liečbou placebom plus metformín v podskúšaní s použitím zobrazovania pomocou magnetickej rezonancie.

Krvný tlak

Vo vopred špecifikovanej združenej analýze 13 placebom kontrolovaných skúšaní viedla liečba dapagliflozínom 10 mg k zmene v systolickom krvnom tlaku z východiskovej hodnoty o -3,7 mmHg a diastolického krvného tlaku o -1,8 mmHg v porovnaní s -0,5 mmHg pri systolickom a -0,5 mmHg diastolickom krvnom tlaku v skupine s placebom v 24. týždni. Rovnaké poklesy sa pozorovali až do 104. týždňa.

V dvoch 12-týždňových, placebom kontrolovaných štúdiách bolo liečených dapagliflozínom 10 mg alebo placebom celkovo 1 062 pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetom typu 2 a hypertenziou (aj napriek predchádzajúcej stabilnej liečbe ACE-I alebo ARB v jednej štúdií a ACE-I alebo ARB plus jedno ďalšie antihypertenzívum v druhej štúdií). V 12. týždni u oboch štúdií dapagliflozín v dávke 10 mg spolu so zvyčajným antidiabetikom vyvolali zlepšenie HbA1c a znížili placebom korigovaný systolický krvný tlak v priemere o 3,1 a 4,3 mmHg, v uvedenom poradí.

Kardiovaskulárna bezpečnosť

V klinickom programe sa vykonala meta-analýza kardiovaskulárnych udalostí. V klinickom programe bolo 34,4 % jedincov s kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze (okrem hypertenzie) na začiatku a 67,9 % malo hypertenziu. Kardiovaskulárne epizódy boli posudzované nezávislou posudkovou komisiou. Primárnym cieľovým ukazovateľom bol čas do výskytu prvej udalosti jedného z nasledovných výsledkov: kardiovaskulárna smrť, cievná mozgová príhoda, infarkt myokardu (IM) alebo hospitalizácia pre nestabilnú angínu. Primárne epizódy sa objavili v miere 1,62 % na jeden patientsky rok u jedincov liečených dapagliflozínom a 2,06 % u jedincov s liečbou porovnávaným liekom na jeden patientsky rok. Pomer rizika porovnávaní dapagliflozín s porovnávaným liekom bol 0,79 (95 % interval spoľahlivosti [IS]: 0,58; 1,07), naznačujúci, že v tejto analýze sa dapagliflozín nespájal so zvýšením kardiovaskulárneho rizika u pacientov s diabetes mellitus typu 2. Kardiovaskulárna smrť, IM a cievná mozgová príhoda sa pozorovali pri pomere rizika 0,77 (95 % IS: 0,54; 1,10).

Pacienti s východiskovou hodnotou HbA1c \geq 9 %

Vo vopred špecifikovanej analýze jedincov s východiskovou hodnotou HbA1c \geq 9,0 % viedla liečba dapagliflozínom 10 mg k štatisticky významným zníženiam HbA1c v 24. týždni ako prídavku k metformínu (upravená priemerná zmena od východiskovej hodnoty: -1,32 % pre dapagliflozín a -0,53 % pre placebo).

Metformín

Prospektívna randomizovaná štúdia (UKPDS) preukázala dlhodobý prínos intenzívnej kontroly glukózy pri diabete typu 2. Analýza výsledkov u pacientov s nadváhou liečených metformínom po zlyhaní liečby samotnou diétou preukázala:

- signifikantné zníženie absolútneho rizika akejkoľvek komplikácie súvisiacej s diabetom v skupine s metformínom (29,8 prípadov/1 000 patientskych rokov) oproti skupine so samotnou diétou (43,3 prípadov/1 000 patientskych rokov), $p = 0,0023$ a oproti skupinám s kombinovanou liečbou sulfonylureou a monoterapiou inzulínom (40,1 prípadov/1 000 patientskych rokov), $p = 0,0034$;
- signifikantné zníženie absolútneho rizika akejkoľvek mortality súvisiacej s diabetom: metformín 7,5 prípadov/1 000 patientskych rokov, samotná diéta 12,7 prípadov/1 000 patientskych rokov, $p = 0,017$;
- signifikantné zníženie absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 prípadov/1 000 patientskych rokov oproti samotnej diéte 20,6 prípadov/1 000 patientskych rokov, ($p = 0,011$) a oproti skupinám s kombinovanou liečbou sulfonylureou a monoterapiou inzulínom 18,9 prípadov/1 000 patientskych rokov ($p = 0,021$);
- signifikantné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 prípadov/1 000 patientskych rokov, samotná diéta 18 prípadov/1 000 patientskych rokov, ($p = 0,01$).

Pediatická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Xigduo vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pre diabetes mellitus typu 2 (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kombinované tablety Xigduo sú považované za bioekvivalentné so súbežným podávaním zodpovedajúcich dávok dapagliflozínu a metformíniumchloridu podávaných spolu vo forme jednotlivých tabliet.

Porovnávali sa farmakokinetiky dapagliflozínu 5 mg dvakrát denne a dapagliflozínu 10 mg jedenkrát denne u zdravých jedincov. Podávanie dapagliflozínu 5 mg dvakrát denne poskytlo podobné celkové expozície (AUC_{ss}) počas 24 hodín ako dapagliflozín 10 mg podávaný jedenkrát denne. Tak ako sa očakávalo, podávanie dapagliflozínu 5 mg dvakrát denne viedlo k nižším maximálnym plazmatickým koncentráciám (C_{max}) a vyšším minimálnym plazmatickým koncentráciám dapagliflozínu (C_{min}) v porovnaní s podávaním dapagliflozínu 10 mg jedenkrát denne.

Interakcia s jedlom

Podávanie tohto lieku zdravým dobrovoľníkom po jedle s vysokým obsahom tuku v porovnaní s podávaním nalačno viedlo k rovnakému rozsahu expozície dapagliflozínu aj metformínu. Strava oneskorila dosiahnutie maximálnej koncentrácie o 1 až 2 hodiny a znížila maximálnu plazmatickú koncentráciu dapagliflozínu o 29 % a metformínu o 17 %. Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné.

Pediatická populácia

Farmakokinetika v pediatickej populácii sa neskúmala.

Nasledujúce informácie odrážajú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv v tomto lieku.

Dapagliflozín

Absorpcia

Dapagliflozín sa rýchlo a dobre absorboval po perorálnom podaní. Maximálne plazmatické koncentrácie dapagliflozínu (C_{max}) sa zvyčajne dosiahli do 2 hodín od podania nalačno. Geometrický priemer hodnôt C_{max} a AUC_{τ} dapagliflozínu v rovnovážnom stave po podávaní jednej 10 mg dávky denne bol 158 ng/ml a 628 ng h/ml v uvedenom poradí. Absolútna biologická dostupnosť dapagliflozínu po perorálnom podaní dávky 10 mg je 78 %.

Distribúcia

Dapagliflozín sa približne z 91 % viaže na bielkoviny. Väzba na bielkoviny ostala pri rôznych chorobných stavoch nezmenená (napr. pri poruche funkcie obličiek alebo pečene). Priemerný distribučný objem dapagliflozínu v rovnovážnom stave bol 118 litrov.

Biotransformácia

Dapagliflozín sa extenzívne metabolizuje, hlavne za vzniku dapagliflozín 3-O-glukuronidu, ktorý je inaktívnym metabolitom. Dapagliflozín 3-O-glukuronid alebo ďalšie metabolity sa nepodieľajú na účinkoch znižujúcich hladinu glukózy. Tvorba dapagliflozín 3-O-glukuronidu je sprostredkovaná UGT1A9, enzýmom, ktorý sa nachádza v pečeni a v obličkách a metabolizácia sprostredkovaná CYP bola u ľudí nepatrná.

Eliminácia

Po perorálnom podaní jednej dávky dapagliflozínu 10 mg zdravým jedincom bol priemerný terminálny polčas dapagliflozínu v plazme ($t_{1/2}$) 12,9 hodín. Priemerný celkový systémový klírens dapagliflozínu podaného intravenózne bol 207 ml/min. Dapagliflozín a súvisiace metabolity sa eliminujú hlavne vylučovaním močom s menej ako 2 % nezmeneného dapagliflozínu. Po podaní 50 mg dávky [^{14}C]-dapagliflozínu sa vylúčilo 96 %, 75 % v moči a 21 % v stolici. V stolici sa približne 15 % dávky vylúčilo v nezmenenej forme.

Linearita

Expozícia dapagliflozínu sa zvyšovala úmerne so zvyšujúcou sa dávkou v rozmedzí 0,1 až 500 mg a jeho farmakokinetika sa pri opakovanom dennom podávaní až 24 týždňov s časom nezmenila.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

V rovnovážnom stave (20 mg dapagliflozínu jedenkrát denne počas 7 dní) bola priemerná systémová expozícia dapagliflozínu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (určené meraním plazmatického klírens iohexolu) o 32 %, 60 % a 87 % vyššia ako u pacientov s diabetes mellitus typu 2 s normálnou funkciou obličiek. 24-hodinové vylučovanie glukózy močom v rovnovážnom stave značne záviselo od funkcie obličiek a u jedincov s diabetes mellitus typu 2 s normálnou funkciou obličiek sa vylúčilo 85 g glukózy/deň, u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek 52 g/deň, so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek 18 g/deň a so závažnou poruchou funkcie obličiek 11 g/deň. Vplyv hemodialýzy na expozíciu dapagliflozínu nie je známy.

Porucha funkcie pečene

U jedincov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou pečene (Child-Pughovej triedy A a B) boli priemerné hodnoty dapagliflozínu C_{max} o 12 % a AUC o 36 % vyššie ako u zdravých jedincov párových kontrol. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné. U jedincov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pughova trieda C) boli priemerné hodnoty dapagliflozín C_{max} o 40 % a AUC o 67 % vyššie ako u zdravých pacientov párových kontrol.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Zvýšenie expozície v závislosti od veku nie je klinicky významné u jedincov do 70 rokov. Zvýšenú expozíciu je však možné očakávať kvôli zníženej funkcii obličiek súvisiacej s vekom. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vytvorenie záverov o expozícii u pacientov vo veku > 70 rokov.

Pohlavie

Priemerná AUC_{ss} dapagliflozínu bola u žien bola odhadnutá o 22 % vyššia ako u mužov.

Rasová príslušnosť

V systémovej expozícii medzi belochmi, černochoami a aziatmi nie sú klinicky významné rozdiely.

Telesná hmotnosť

Zistilo sa že expozícia dapagliflozínu sa znižuje so zvyšujúcou hmotnosťou. Preto pacienti s nízkou hmotnosťou môžu mať o niečo vyššiu expozíciu a pacienti s vyššou hmotnosťou o niečo nižšiu expozíciu. Rozdiely v expozícii sa nepovažujú za klinicky významné.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika sa v pediatrickej populácii nesledovala.

Metformín

Absorpcia

Po podaní perorálnej dávky metformínu sa T_{max} dosiahne za 2,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť 500 mg alebo 850 mg tablety metformínu je u zdravých jedincov približne 50-60 %. Po perorálnej dávke bolo v stolici vylúčených 20-30 % neabsorbovanej frakcie.

Po perorálnom podaní je absorpcia metformínu saturateľná a neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu je nelineárna. Pri obvyklých dávkach a dávkovacích schémach metformínu sa rovnovážne plazmatické koncentrácie dosiahnu za 24-48 hodín a sú zvyčajne nižšie ako 1 µg/ml. V kontrolovaných klinických skúškach maximálne plazmatické hladiny (C_{max}) metformínu neprekročili 4 µg/ml, a to ani pri maximálnych dávkach.

Distribúcia

Väzba na plazmatické proteíny je zanedbateľná. Metformín preniká do erytrocytov. Maximálna koncentrácia v krvi je nižšia než maximálna plazmatická koncentrácia a dochádza k nej približne v rovnakom čase. Červené krvinky najpravdepodobnejšie predstavujú sekundárny distribučný kompartment. Priemerný V_d sa pohyboval medzi 63-276 l.

Biotransformácia

Metformín sa vylučuje nezmenený močom. U ľudí neboli identifikované žiadne metabolity.

Eliminácia

Renálny klírens metformínu je > 400 ml/min, čo poukazuje na to, že metformín je eliminovaný glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnej dávke je zjavný konečný polčas eliminácie približne 6,5 hodiny.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so zníženou funkciou obličiek (na základe merania klírnsu kreatinínu) je renálny klírens znížený proporcionálne ku klírnsu kreatinínu, a preto je polčas eliminácie predĺžený, čo vedie k zvýšeným hladinám metformínu v plazme.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Súbežné podávanie dapagliflozínu a metformínu

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Nasledujúce informácie odrážajú predklinické údaje o bezpečnosti jednotlivých liečiv v lieku Xigduo.

Dapagliflozín

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a fertility neodhalili žiadne osobitné

riziko pre ľudí. Dapagliflozín nevyvolal nádory ani u myši alebo potkanov pri žiadnej z dávok hodnotených v rámci dvojročných štúdií karcinogenity.

Reprodukčná toxicita a toxicita vývinu

Priame podávanie dapagliflozínu dojčným mláďatám potkanov a nepriama expozícia v pokročilej brezivosti (v období zodpovedajúcom druhému a tretiemu trimestru gravidity vzhľadom na dozrievanie obličiek u ľudí) a laktácie sú spojené so zvýšeným výskytom a/alebo závažnosťou dilatácie obličkovej panvičky a dilatácie tubulov u potomstva.

V skúšaní juvenilnej toxicity, v ktorej sa dapagliflozín podával priamo mladým potkanom od 21. do 90. dňa po narodení, sa zaznamenala dilatácia obličkovej panvičky a tubulov pri všetkých hladinách dávok; expozície mláďat pri najnižšej testovanej dávke boli ≥ 15 -násobkom maximálnej odporúčanej dávky u ľudí. Tieto zistenia súviseli so zvýšením hmotnosti obličiek závislým od dávky a s makroskopickým zväčšením obličiek pozorovaným pri všetkých dávkach. Dilatácia obličkovej panvičky a tubulov pozorovaná u mláďat v priebehu približne 1 mesiaca zotavovania sa nezvrátila úplne.

V separátnom skúšaní prenatálneho a postnatálneho vývoja sa dapagliflozín podával brezivým samiciam potkanov od gestačného dňa 6 po postnatálny deň 21 a mláďatá boli lieku nepriamo vystavené *in utero* a počas laktácie. (Vykonalo sa satelitné skúšanie na stanovenie expozície dapagliflozínu v mlieku a u mláďat). Zistil sa zvýšený výskyt alebo závažnosť dilatácie obličkovej panvičky u dospelých potomkov liečených samíc, hoci iba pri najvyšších testovaných dávkach (expozície pre samice-matky predstavovali 1415-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí a pre mláďatá 137-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí). Ďalšia vývinová toxicita bola obmedzená na zníženie telesnej hmotnosti mláďat v závislosti od dávky a pozorovala sa iba pri dávkach ≥ 15 mg/kg/deň (expozícia mláďat ≥ 29 násobne vyššia ako hodnoty u ľudí pri maximálnych odporúčaných dávkach). Toxicita pre brezivé samice bola zrejma iba pri najvyšších testovaných dávkach a bola obmedzená na prechodné zníženie telesnej hmotnosti a spotrebu potravy pri danej dávke. Hladina, pri ktorej nebol pozorovaný žiadny nežiaduci účinok (NOAEL) na vývinovú toxicitu, najnižšia testovaná dávka, súvisí so systémovou expozíciou brezivých samíc mnohonásobnej dávke, ktorá je približne 19-násobkom hodnoty u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke.

V ďalších skúšaniach zameraných na embryofetálny vývin potkanov a králikov sa dapagliflozín podával v obdobiach predstavujúcich hlavné obdobia organogenézy u každého z druhov. Pri žiadnej testovanej dávke sa nezistila toxicita pre brezivé samice králikov ani toxicita ovplyvňujúca vývin králikov; najvyššia testovaná dávka súvisí so systémovou expozíciou pri približne 1191-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí. U potkanov dapagliflozín nevykazoval ani embryoletálny ani teratogénny účinok pri expozícii do 1441-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí.

Metformín

Predklinické údaje pre metformín na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Hydroxypropylcelulóza (E463)

Mikrokryštalická celulóza (E460(i))

Magnéziumstearát (E470b)

Sodná soľ karboxymetyľškrobu typu A

Filmový obal:

Polyvinylalkohol (E1203)

Makrogol 3350 (E1520(iii))

Mastenec (E553b)

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PCTFE/Alu blister.

Veľkosti balenia:

14, 28, 56 a 60 filmom obalených tabliet v blistroch bez perforácie.

60 x 1 filmom obalená tableta v blistroch s perforáciou umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky.

Viacnásobné balenie obsahujúce 196 (2 balenia po 98) filmom obalených tabliet v blistroch bez perforácie.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obalené tablety

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

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

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

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

EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 tableta (jednotlivá dávka)

EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) tabliet (viacnásobné balenie)

Xigduo 5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

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

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

EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 tabliet
EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 tabliet
EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) tabliet (viacnásobné balenie)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. januára 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Nemecko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA – S BLUE BOXOM

1. NÁZOV LIEKU

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obalené tablety
dapagliflozín/metformíniumchlorid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
60 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xigduo 5 mg/850 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA – SÚČASŤ VIACNÁSOBNÉHO BALENIA – S BLUE BOXOM

1. NÁZOV LIEKU

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obalené tablety
dapagliflozín/metformíniumchlorid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Viacnásobné balenie: 196 (2 balenia po 98) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/900/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xigduo 5 mg/850 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNEJ ŠKATULI

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA – SÚČASŤ VIACNÁSOBNÉHO BALENIA – BEZ BLUE BOXU

1. NÁZOV LIEKU

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obalené tablety
dapagliflozín/metformíniumchlorid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

98 filmom obalených tabliet. Súčasť viacnásobného balenia, nemôže sa vydávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/900/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xigduo 5 mg/850 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA – S BLUE BOXOM

1. NÁZOV LIEKU

Xigduo 5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety
dapagliflozín/metformíniumchlorid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu a 1 000 mg metformíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
60 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

xigduo 5 mg/1000 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA – SÚČASŤ VIACNÁSOBNÉHO BALENIA - S BLUE BOXOM

1. NÁZOV LIEKU

Xigduo 5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety
dapagliflozín/metformíniumchlorid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu a 1 000 mg metformíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Viacnásobné balenie: 196 (2 balenia po 98) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/900/012

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xigduo 5 mg/1000 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNEJ ŠKATULI

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA – SÚČASŤ VIACNÁSOBNÉHO BALENIA – BEZ BLUE BOXU

1. NÁZOV LIEKU

Xigduo 5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety
dapagliflozín/metformíniumchlorid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu a 1 000 mg metformíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

98 filmom obalených tabliet. Súčasť viacnásobného balenia, nemôže sa vydávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/900/012

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xigduo 5 mg/1000 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH
BLISTRE (S PERFORÁCIOU)

1. NÁZOV LIEKU

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obalené tablety
dapagliflozin/metformin HCl

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH

BLISTRE (BEZ PERFORÁCIE)

1. NÁZOV LIEKU

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obalené tablety
dapagliflozin/metformin HCl

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Blister s 10 tabletami: {Symbol slnko/mesiac}

Blister so 14 tabletami: Pon. Ut. St. Štv. Pia. So. Ne.

{Symbol slnko/mesiac}

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH
BLISTRE (S PERFORÁCIOU)

1. NÁZOV LIEKU

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

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH

BLISTRE (BEZ PERFORÁCIE)

1. NÁZOV LIEKU

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

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Blister s 10 tabletami: {Symbol slnko/mesiac}

Blister so 14 tabletami: Pon. Ut. St. Štv. Pia. So. Ne.

{Symbol slnko/mesiac}

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obalené tablety Xigduo 5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety dapagliflozín/metformíniumchlorid

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Xigduo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xigduo
3. Ako užívať Xigduo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xigduo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Xigduo a na čo sa používa

Tento liek obsahuje dve odlišné liečivá nazývané dapagliflozín a metformín. Obe patria do skupiny liečiv nazývaných perorálne antidiabetiká.

Tento liek sa používa u dospelých pacientov (vo veku 18 rokov a starších) na liečbu cukrovky nazývanej „diabetes mellitus typu 2“ a ktorá zvyčajne začína v staršom veku. Ak máte cukrovku typu 2, váš pankreas nevytvára dostatočné množstvo inzulínu alebo vaše telo nie je schopné správne využiť vytvorený inzulín. To vedie k vysokej hladine cukru (glukózy) v krvi. Dapagliflozín účinkuje tak, že odstráni prebytočný cukor z vášho tela močom a zníži množstvo cukru vo vašej krvi. Metformín účinkuje hlavne inhibíciou tvorby glukózy v pečeni.

- Toto sú lieky na liečbu cukrovky (diabetu), ktoré sa užívajú ústami.
- Tento liek sa užíva v kombinácii s diétou a cvičením.
- Tento liek sa používa, keď sa nedarí kontrolovať cukrovku inými liekmi na liečbu cukrovky spoločne s diétou a cvičením.
- Lekár vás môže požiadať, aby ste užívali tento liek samotný alebo s inými liekmi na liečbu cukrovky. To môže byť ďalší liek užívaný ústami a/alebo inzulín podávaný injekciou.
- Ak už užívate dapagliflozín a metformín ako samostatné tablety, lekár vás môže požiadať, aby ste začali užívať tento liek. Aby ste zabránili predávkovaniu, nepokračujte v užívaní tabliet dapagliflozínu a metformínu, ak užívate tento liek.

Je dôležité, aby ste dodržiavali pokyny lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry týkajúce sa úpravy stravovania a cvičenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xigduo

Neužívajte Xigduo

- ak ste alergický na dapagliflozín, metformín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste niekedy mali diabetickú kómu.
- ak máte nekontrolovanú cukrovku, napríklad so závažnou hyperglykémiou (vysoká hladina glukózy v krvi), nevoľnosťou, vracaním, hnačkou, rýchlym úbytkom telesnej hmotnosti, laktátovou acidózou (pozri „Riziko laktátovej acidózy“ nižšie) alebo ketoacidózou. Ketoacidóza je stav, pri ktorom sa látky nazývané „ketolátky“ hromadia v krvi a môžu viesť k diabetickej prekóme. Príznaky zahŕňajú bolesť žalúdka, rýchle a hlboké dýchanie, ospalosť alebo nezvyčajný sladký zápach dychu.
- ak máte závažne zníženú funkciu obličiek.
- ak máte závažnú infekciu.
- ak ste stratili priveľa vody z organizmu (dehydratácia), napr. pri dlhotrvajúcej alebo závažnej hnačke, alebo keď ste vracali niekoľkokrát za sebou.
- ak ste nedávno mali srdcový infarkt myokardu alebo vám zlyhalo srdce alebo máte závažné problémy s krvným obehom, alebo máte ťažkosti s dýchaním.
- ak máte problémy s pečeňou.
- ak nadmerne pijete alkohol, buď každý deň alebo len z času na čas (pozrite si, prosím, časť „Xigduo a alkohol“).

Neužívajte tento liek, ak sa vás čokoľvek z vyššie uvedeného týka.

Upozornenia a opatrenia

Riziko laktátovej acidózy

Xigduo môže spôsobiť veľmi zriedkavý, ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza, najmä, ak vaše obličky nepracujú správne. Riziko vzniku laktátovej acidózy je zvýšené aj pri nekontrolovanej cukrovke, závažných infekciách, dlhotrvajúcom hladovaní alebo požívaní alkoholu, pri dehydratácii (pozri ďalšie informácie nižšie), pri problémoch s pečeňou a akýchkoľvek stavoch, pri ktorých má niektorá časť tela znížený prísun kyslíka (ako napríklad akútne závažné srdcové ochorenie).

Ak sa na vás vzťahuje niektoré z vyššie uvedeného, kontaktujte svojho lekára, aby vám dal ďalšie pokyny.

Krátkodobo prestaňte užívať Xigduo, ak trpíte stavom, ktorý môže byť spojený s dehydratáciou (výrazná strata telesných tekutín), ako napríklad silné vracanie, hnačka, horúčka, vystavenie sa teplu alebo ak pijete menej tekutín ako obvykle. Kontaktujte lekára, aby vám dal ďalšie pokyny.

Okamžite prestaňte užívať Xigduo a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu, ak spozorujete niektoré príznaky laktátovej acidózy, pretože tento stav môže spôsobiť kómu.

Príznaky laktátovej acidózy zahŕňajú:

- vracanie,
- bolesť žalúdka (bolesť brucha),
- svalové kŕče,
- celkový pocit nepohodlia so silnou únavou,
- ťažkosti s dýchaním,
- znížená telesná teplota a srdcový pulz.

Laktátová acidóza je vážny zdravotný stav a musí sa liečiť v nemocnici.

Predtým, ako začnete užívať Xigduo a počas liečby, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru:

- ak máte cukrovku typu 1 – typ cukrovky, ktorý sa zvyčajne začne v mladom veku, keď telo neprodukuje žiadny inzulín.

- ak zaznamenáte rýchle chudnutie, nevoľnosť alebo vracanie, bolesti brucha, nadmerný smäd, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť, nezvyčajnú ospalosť alebo únavu, sladkú vôňu vo vašom dychu, sladkú alebo kovovú chuť v ústach alebo iný zápach moču alebo potu, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu. Tieto príznaky môžu byť prejavom „diabetickej ketoacidózy“ problému, ktorý môžete dostať pri cukrovke z dôvodu zvýšených hladín „ketolátok“ vo vašom moči alebo v krvi, čo sa zistí pri vyšetreniach. Riziko vzniku diabetickej ketoacidózy sa môže zvýšiť pri dlhodobom hladovaní, nadmernom požívaní alkoholu, dehydratácii (strate vody z tela), pri náhlom znížení dávky inzulínu alebo zvýšenej potrebe inzulínu kvôli závažnej operácii alebo pri závažnom ochorení.
- ak máte problémy s obličkami. Váš lekár skontroluje funkciu vašich obličiek.
- ak máte veľmi vysokú hladinu glukózy v krvi, ktorá môže spôsobiť dehydratáciu (stratíte veľmi veľa telesných tekutín). Možné príznaky dehydratácie sú uvedené na začiatku časti 4. Ak máte niektoré z týchto príznakov, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete užívať tento liek.
- ak užívate lieky na zníženie krvného tlaku (antihypertenzíva) a v minulosti ste mali nízky krvný tlak (hypotenzia). Ďalšie informácie sú uvedené nižšie v časti „Iné lieky a Xigduo“.
- ak ste mali v minulosti závažné ochorenie srdca, alebo ste prekonali cievnu mozgovú príhodu.
- ak často trpíte infekciami močových ciest. Tento liek môže spôsobiť infekcie močových ciest a váš lekár vás môže chcieť starostlivejšie sledovať. Ak sa u vás vyvinie závažná infekcia, váš lekár môže zvážiť dočasnú zmenu liečby.
- ak máte 75 rokov alebo ste starší, nesmiete začať užívať tento liek. Je to preto, lebo môžete byť náchylnejší na niektoré vedľajšie účinky.
- ak užívate ďalší liek na cukrovku, ktorý obsahuje „pioglitazón“, nesmiete začať užívať tento liek.
- ak máte zvýšený počet červených krviniek v krvi, ktorý vám zistia z vyšetrení.

Ak potrebujete podstúpiť veľký chirurgický zákrok, v čase zákroku a určitý čas po zákroku musíte prestať užívať Xigduo. Váš lekár rozhodne, kedy musíte prerušiť a kedy opäť začať liečbu s Xigduom.

Rovnako ako u všetkých pacientov s cukrovkou je dôležité pravidelne si kontrolovať chodidlá a dodržiavať všetky ostatné pokyny týkajúce sa starostlivosti o chodidlá, ktoré vám odporučil váš lekár.

Ak sa vás čokoľvek z vyššie uvedeného týka (alebo ak si nie ste istý) povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre predtým, ako začnete užívať tento liek.

Funkcia obličiek

Počas liečby liekom Xigduo váš lekár skontroluje funkciu vašich obličiek minimálne raz ročne alebo častejšie, ak ste staršia osoba a/alebo ak sa vaša funkcia obličiek zhoršuje.

Glukóza v moči

Váš moč bude počas užívania tohto lieku pozitívny na testovanie cukru kvôli spôsobu, akým tento liek účinkuje.

Deti a dospelujúci

Tento liek sa neodporúča podávať deťom a dospelujúcim vo veku do 18 rokov, pretože sa u týchto pacientov neskúmal.

Iné lieky a Xigduo

Ak je potrebné do vášho krvného obehu vstreknúť kontrastnú látku, ktorá obsahuje jód, napríklad pri vykonaní röntgenového vyšetrenia alebo pri snímaní, musíte prestať užívať Xigduo pred alebo v čase podania injekcie. Váš lekár rozhodne, kedy musíte prerušiť a kedy opäť začať liečbu s Xigduom.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Môže byť potrebné, aby vám častejšie vyšetrili hladinu glukózy v krvi a funkciu obličiek alebo váš lekár bude musieť upraviť dávku Xigdua. Je obzvlášť dôležité, aby ste oznámili nasledovné:

- ak užívate lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču (diuretiká). Lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať tento liek. Možné príznaky nadmernej straty tekutín z tela sú uvedené na začiatku časti 4. „Možné vedľajšie účinky“.
- ak užívate ďalšie lieky, ktoré znižujú množstvo cukru v krvi ako je inzulín alebo sulfonylurea. Lekár vám môže naordinovať zníženie dávky týchto liekov, aby zabránil veľmi nízkej hladine cukru v krvi (hypoglykémii).
- ak užívate cimetidín, liek používaný na liečbu problémov so žalúdkom.
- ak užívate bronchodilatátory (beta2-agonisty) používané na liečbu astmy.
- ak užívate kortikosteroidy používané na liečbu zápalových ochorení ako sú astma a artritída.
- ak užívate lieky na liečbu bolesti a zápalov (NSAID – nesteroidové protizápalové lieky a inhibítory COX-2, ako napríklad ibuprofén a celekoxib).
- ak užívate niektoré lieky na liečbu vysokého krvného tlaku (inhibítory ACE a antagonisty receptora angiotenzínu II).

Xigduo a alkohol

Vyhňte sa nadmernej konzumácii alkoholu, ak užívate Xigduo, pretože to môže zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ak otehotníte, prestaňte užívať tento liek, pretože sa neodporúča počas druhého a tretieho trimestra (posledných šesť mesiacov) tehotenstva. Poraďte sa so svojim lekárom o najlepšom spôsobe kontroly hladiny cukru vo vašej krvi počas tehotenstva.

Ak by ste chceli dojčiť alebo dojčíte, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Neužívajte tento liek, ak dojčíte. Nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka u ľudí.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Užívanie tohto lieku s inými liekmi, ktoré znižujú množstvo cukru vo vašej krvi ako je inzulín alebo sulfonylurea, môže spôsobiť veľmi nízku hladinu cukru v krvi (hypoglykémii), ktorá môže vyvolať príznaky ako sú slabosť, závrat, zvýšené potenie, rýchly tlkot srdca, zmenu videnia alebo ťažkosti so sústredením sa a môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje, ak začnete pociťovať tieto príznaky.

3. Ako užívať Xigduo

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko lieku užiť

- Množstvo tohto lieku, ktoré budete užívať sa mení v závislosti od vášho stavu a od dávok metformínu a/alebo od dávok jednotlivých tabliet dapagliflozínu a metformínu, ktoré práve užívate. Váš lekár vám presne povie, akú silu tohto lieku budete užívať.
- Odporúčaná dávka je jedna tableta dvakrát denne.

Ako užívať tento liek

- Tabletu prehltnite celú a zapite polovicou pohára vody.
- Tabletu užite s jedlom. Toto zníži riziko vedľajších účinkov na žalúdok.
- Tabletu užite dvakrát denne, jednu ráno (raňajky) a jednu večer (večera).

Lekár vám môže predpísať tento liek spolu s ďalšími liekmi na zníženie hladiny cukru v krvi. Môžu to byť lieky užívané ústami alebo inzulín podávaný injekciou. Nezabudnite užiť tento a ďalšie lieky tak,

ako vám lekár povedal. Toto vám pomôže dosiahnuť najlepšie výsledky v prospech vášho zdravotného stavu.

Diéta a cvičenie

Kvôli udržaniu cukrovky pod kontrolou je aj naďalej potrebné, aby ste dodržiavali diétu a venovali sa pohybovým aktivitám, a to aj vtedy, keď užívate tento liek. Je dôležité, aby ste sa riadili pokynmi lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. Ak dodržiavate diabetickú diétu zameranú na kontrolu telesnej hmotnosti, je zvlášť dôležité, aby ste v nej počas užívania tohto lieku pokračovali.

Ak užijete viac lieku Xigduo, ako máte

Ak užijete viac tabliet lieku Xigduo ako máte, môže sa u vás vyvinúť laktátová acidóza. Príznaky laktátovej acidózy zahŕňajú: nevoľnosť alebo silné nutkanie na vracanie, vracanie, bolesť žalúdka, svalové kŕče, veľkú únavu alebo ťažkosti s dýchaním. Ak sa vám to stane, budete potrebovať okamžitú liečbu v nemocnici, keďže laktátová acidóza môže viesť ku kóme. Ihneď prestaňte užívať tento liek a okamžite kontaktujte lekára alebo najbližšiu nemocnicu (pozri časť 2). Balenie lieku si vezmite so sebou.

Ak zabudnete užiť Xigduo

Neužívajte dvojnásobnú dávku tohto lieku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Xigduo

Neprestaňte užívať tento liek bez predchádzajúcej konzultácie s lekárom. Hladina cukru v krvi sa vám bez tohto lieku môže zvýšiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Prestaňte užívať Xigduo a čo najskôr navštívte lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných alebo potenciálne závažných vedľajších účinkov:

- **Laktátová acidóza**, pozorovaná veľmi zriedkavo (môže postihovať menej ako 1 používateľa z 10 000)

Xigduo môže spôsobiť veľmi zriedkavý, ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“). Ak sa tak stane, **okamžite prestaňte užívať Xigduo a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu**, pretože laktátová acidóza môže spôsobiť kómu.

- **Dehydratácia: strata nadmerného množstva tekutín z tela**, pozorovaná menej často (môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Toto sú príznaky dehydratácie:

- veľmi suché alebo lepkavé pery, pocit veľkého smädu,
- pocit veľkej ospalosti alebo únavy,
- vylučovanie malého množstva moču alebo žiadne vylučovanie moču,
- zrýchlený srdcový tep.

- **Infekcia močových ciest**, pozorovaná často (môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Toto sú príznaky závažnej infekcie močových ciest:

- horúčka a/alebo triaška,
- pocit pálenia pri močení,
- bolesť v chrbte alebo v boku.

Ak spozorujete krv v moči (menej častý vedľajší účinok), ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Ak sa u vás prejaví niektorý z nasledovných vedľajších účinkov, ihneď kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu:

- diabetická ketoacidóza pozorovaná zriedkavo (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)
Toto sú prejavy diabetetickej ketoacidózy (pozri tiež časť 2 „Upozornenia a opatrenia“):

- zvýšené hladiny „ketolátok“ v moči alebo v krvi
- rýchle chudnutie
- nevoľnosť alebo vracanie
- bolesti brucha
- nadmerný smäd
- rýchle a hlboké dýchanie
- zmätenosť
- nezvyčajná ospalosť alebo únava
- sladký zápach z úst, sladká či kovová chuť v ústach alebo nezvyčajný zápach moču alebo potu.

Tieto príznaky sa môžu vyskytnúť bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi. Váš lekár môže rozhodnúť o dočasnom alebo trvalom ukončení liečby Xigduom.

Ihneď navštívte svojho lekára, ak máte niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- **Nízke hladiny cukru v krvi (hypoglykémia)**, pozorovaná veľmi často (môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb) - ak užívate tento liek so sulfonylureou alebo s inými liekmi, ktoré znižujú množstvo cukru vo vašej krvi ako je inzulín.

Toto sú príznaky nízkej hladiny cukru v krvi:

- tras, potenie, pocit silnej úzkosti, zrýchlený srdcový tep,
- pocit hladu, bolesť hlavy, zmenené videnie,
- zmena nálady alebo zmätenosť.

Lekár vám povie, ako sa lieči nízka hladina cukru v krvi a čo máte robiť, ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z príznakov uvedených vyššie.

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- nevoľnosť, vracanie
- hnačka alebo bolesť žalúdka
- strata chuti do jedla

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- pohlavná infekcia (kandidóza) penisu alebo pošvy (prejavy môžu zahŕňať podráždenie, svrbenie, nezvyčajný výtok alebo zápach)
- bolesť chrbta
- častejšie močenie ako je obvyklé alebo potreba častejšieho močenia
- zmeny v množstve cholesterolu alebo tukov v krvi (zistené v testoch)
- zmeny v množstve červených krviniek v krvi (zistené v testoch)
- zmeny chuti
- závrat

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- smäd
- zápcha
- nepríjemný pocit pri močení
- prebúdzanie sa z nočného spánku kvôli močeniu
- sucho v ústach
- zníženie hmotnosti
- zmeny vo výsledkoch laboratórnych vyšetrení krvi (napr. kreatinínu alebo urey)
- zníženie funkcie obličiek

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- znížené hladiny vitamínu B12 v krvi
- abnormality vo výsledkoch funkčných vyšetrení pečene, zápal pečene (hepatitída)
- začervenanie kože (erytém), svrbenie alebo svrbiaca vyrážka (žihľavka)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Xigduo

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri alebo na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Xigduo obsahuje

- Liečivá sú dapagliflozín a metformíniumchlorid (metformín HCl). Každá filmom obalená tableta Xigduo 5 mg/850 mg obsahuje monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu. Každá filmom obalená tableta Xigduo 5 mg/1 000 mg obsahuje monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu a 1 000 mg metformíniumchloridu.

- Ďalšie zložky sú:
 - jadro tablety: hydroxypropylcelulóza (E463), mikrokryštalická celulóza (E460(i)), magnéziumstearát (E470b), sodná soľ karboxymetylškrobu.
 - filmový obal: polyvinylalkohol (E1203), makrogol 3350 (E1520(iii)), mastenec (E553b), oxid titaničitý (E171), oxidy železité (E172).

Ako vyzerá Xigduo a obsah balenia

- Xigduo 5 mg/850 mg sú hnedé, bikonvexné, 9,5 x 20 mm oválne filmom obalené tablety s vyrytým označením „5/850“ na jednej strane a „1067“ na druhej strane.
- Xigduo 5 mg/1 000 mg sú žlté, bikonvexné, 10,5 x 21,5 mm oválne filmom obalené tablety s vyrytým označením „5/1000“ na jednej strane a „1069“ na druhej strane.

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obalené tablety a Xigduo 5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety sú dostupné v PVC/PCTFE/Alu blistroch. Veľkosti balenia sú 14, 28, 56 a 60 filmom obalených tabliet v blistroch bez perforácie, 60 x 1 filmom obalená tableta v blistroch s perforáciou umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky a viacnásobné balenie obsahujúce 196 (2 balenia po 98) filmom obalených tabliet v blistroch bez perforácie.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobcovia

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Nemecko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Príloha IV
Vedecké závery

Vedecké závery

Inhibítory sodík-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) sa používajú spolu s diétou a cvičením u pacientov s cukrovkou typu 2 buď v monoterapii, alebo v kombinácii s inými liekmi proti cukrovke.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre kanagliflozín informoval v marci 2016 agentúru EMA o približne 2-násobnom zvýšení amputácií dolnej končatiny u pacientov liečených kanagliflozínom v porovnaní s placebom v prebiehajúcej štúdií CANVAS skúmajúcej kardiovaskulárne udalosti, sponzorovanej držiteľom povolenia na uvedenie na trh. Okrem toho sa na základe analýzy prebiehajúcej renálnej štúdie CANVAS-R s podobnou populáciou ako v štúdií CANVAS preukázala numerická nerovnováha, pokiaľ ide o udalosti amputácie.

Čo sa týka informácií, ktoré prijala agentúra EMA, Nezávislý výbor pre monitorovanie údajov (IDMC) pre štúdie CANVAS a CANVAS-R, ktorý má prístup ku všetkým nezaslepeným kardiovaskulárnym výsledkom a údajom o bezpečnosti odporučil, aby štúdia pokračovala, zaviedli sa opatrenia na minimalizovanie tohto potenciálneho rizika a účastníci boli primerane informovaní o tomto riziku.

Európska komisia (EK) začala 15. apríla 2016 postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004. Výbor PRAC bol požiadaný, aby posúdil vplyv pomeru prínosu a rizika liekov obsahujúcich kanagliflozín s cieľom stanoviť, či ide o účinok typický pre triedu liekov. Takisto bol požiadaný, aby do 31. marca 2017 vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť a či sú potrebné predbežné opatrenia na zaistenie bezpečného a účinného používania týchto liekov.

Dňa 2. mája 2016 bola distribuovaná priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi (DHPC) s cieľom informovať zdravotníckych pracovníkov, že v klinickom skúšaní s kanagliflozínom sa pozoroval dvojnásobne vyšší výskyt amputácie dolnej končatiny (najmä palca). Bola tiež zdôraznená potreba informovať pacientov o dôležitosti bežnej preventívnej starostlivosti o nohy. V tomto oznámení boli tiež zdravotnícki pracovníci požiadaní, aby zvážili prerušenie liečby u pacientov, u ktorých sa vyskytli udalosti predchádzajúce amputácii.

Výbor PRAC tiež usúdil, že účinok typický pre triedu liekov sa nemôže vylúčiť, keďže všetky inhibítory SGLT2 majú rovnaký mechanizmus účinku a vzhľadom na to, že potenciálny mechanizmus vedúci k zvýšenému riziku amputácie nie je známy a základná príčina špecifická len pre lieky obsahujúce kanagliflozín sa v súčasnosti nemôže identifikovať. Preto Európska komisia požiadala 6. júla 2016 o rozšírenie súčasného postupu tak, aby zahŕňal všetky povolené lieky z triedy inhibítorov SGLT2.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Výbor PRAC vzal na vedomie všetky dostupné údaje a dospel k názoru, že pribúdajúce údaje o amputácii v skúšaní CANVAS a CANVAS-R potvrdzujú zvýšené riziko amputácie súvisiace s kanagliflozínom. Je nepravdepodobné, že rozdiel v riziku amputácie pozorovaný v súvislosti s kanagliflozínom v porovnaní s placebom je náhodné zistenie. Výbor PRAC tiež usúdil, že údaje o udalostiach amputácie z klinických skúšaní a dohľadu nad liekmi po uvedení na trh pre lieky obsahujúce dapagliflozín a empagliflozín buď nie sú k dispozícii v rovnakom rozsahu ako pre lieky obsahujúce kanagliflozín, alebo v zbere údajov boli určité nedostatky.

Výbor PRAC dospel tiež k názoru, že v súčasnosti nemožno identifikovať základnú príčinu pozorovanej nerovnováhy v riziku amputácie, ktoré by sa mohlo konkrétne pripísať liekom obsahujúcim kanagliflozín a nie iným liekom z tejto triedy. Všetci členovia tejto triedy majú rovnaký

spôsob účinku a základný mechanizmus, špecifický pre kanagliflozín, nie je potvrdený. Preto ešte stále nebol objasnený mechanizmus účinku, na základe ktorého by sa dali identifikovať rizikovní pacienti.

Výbor PRAC poznamenal, že zvýšené riziko amputácie je doteraz zjavné len v prípade kanagliflozínu, ale jedna rozsiahla štúdia s kanagliflozínom skúmajúca kardiovaskulárne výsledky (DECLARE) stále prebieha a udalosti amputácie neboli systematicky zachytené v dokončenej rozsiahlej štúdii s empagliflozínom skúmajúcej kardiovaskulárne výsledky (EMPA-REG). Preto v súčasnosti nemožno stanoviť, či zvýšené riziko amputácie je alebo nie je účinok typický pre triedu liekov.

Vzhľadom na všetky predložené údaje a vzhľadom na uvedené skutočnosti preto výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre uvedené lieky ostáva pozitívny, ale usúdil, že sú potrebné zmeny v informácii o lieku pre všetky povolené inhibítory SGLT2, pričom sa majú pridať informácie týkajúce sa rizika amputácie dolnej končatiny, ako aj ďalšie farmakovigilančné činnosti, ktoré sa majú odzrkadliť v RMP. Dokončenie štúdií CANVAS a CANVAS-R sa plánuje v roku 2017 a dokončenie štúdií CREDENCE a DECLARE sa plánuje v roku 2020. Finálna analýza týchto štúdií po odslepení poskytne ďalšie informácie o pomere prínosu a rizika inhibítorov SGLT2, najmä o riziku amputácie dolnej končatiny.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Keďže:

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre lieky uvedené v prílohe A,
- výbor PRAC preskúmal celkové údaje, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s rizikom amputácie dolnej končatiny u pacientov liečených inhibítormi sodíku-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) na ochorenie diabetes mellitus typu 2,
- výbor PRAC usúdil, že dostupné údaje o amputácii v skúšaniach CANVAS a CANVAS-R potvrdzujú, že liečba kanagliflozínom môže prispieť k zvýšenému riziku amputácie dolnej končatiny, hlavne palca,
- výbor PRAC dospel tiež k názoru, že mechanizmus účinku umožňujúci pochopiť, ktorým pacientom hrozí riziko, stále nie je jasný,
- Výbor PRAC dospel k názoru, že v súčasnosti nemožno identifikovať základnú príčinu pozorovanej nerovnováhy v riziku amputácie, ktoré by sa mohlo konkrétne pripísať liekom obsahujúcim kanagliflozín a nie iným liekom z tejto triedy,
- Výbor PRAC poznamenal, že údaje o udalostiach amputácie z klinických skúšaní a dohľadu nad liekmi po uvedení na trh pre lieky obsahujúce dapagliflozín a empagliflozín buď nie sú k dispozícii v rovnakom rozsahu ako pre lieky obsahujúce kanagliflozín, alebo v zbere údajov o týchto udalostiach boli určité nedostatky,
- výbor PRAC preto usúdil, že riziko môže predstavovať možný účinok typický pre triedu liekov,
- keďže okrem všeobecných rizikových faktorov pre amputáciu, ktoré potenciálne prispievajú k týmto udalostiam, nemohli byť identifikované konkrétne rizikové faktory, výbor PRAC odporučil, aby pacienti boli informovaní o bežnej preventívnej starostlivosti o nohy a udržiavaní primeranej hydratácie v rámci všeobecného odporúčania na prevenciu amputácie,
- výbor PRAC preto dospel k názoru, že riziko amputácie dolnej končatiny má byť uvedené v informácii o lieku pre všetky lieky uvedené v prílohe A s upozornením, ktoré zdravotníckemu pracovníkovi a pacientom zdôrazňuje dôležitosť bežnej preventívnej starostlivosti o nohy.

Upozornenie týkajúce sa kanagliflozínu tiež zahŕňa informáciu, že u pacientov, u ktorých sa vyskytli udalosti predchádzajúce amputácii, možno zvážiť prerušenie liečby. V informáciách o lieku pre kanagliflozín sa tiež uvádza amputácia dolnej končatiny (hlavne palca) ako nežiaduci účinok,

- výbor PRAC tiež usúdil, že je potrebné získať ďalšie informácie o udalostiach amputácie prostredníctvom príslušných formulárov prípadových hlásení (CRF) pre klinické skúšania, dotazníkov týkajúcich sa sledovania pre prípady po uvedení na trh, použitia spoločného zoznamu preferovaných výrazov (PT) podľa databázy MedDRA pre udalosti predchádzajúce amputácii a príslušných meta-analýz rozsiahlych štúdií vrátane štúdií skúmajúcich kardiovaskulárne výsledky. Preto sa majú aktualizovať všetky plány RMP prostredníctvom predloženia žiadosti o príslušnú zmenu najneskôr jeden mesiac po vydaní rozhodnutia Európskej komisie.

Preto výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce inhibítora SGLT2 identifikované v prílohe A ostáva priaznivý s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku a ďalších farmakovigilančných činnostiach, ktoré sa majú odzrkadľovať v pláne RMP.

Výbor PRAC preto odporučil, že je potrebná zmena podmienok vydania povolenia na uvedenie na trh pre uvedené lieky z prílohy A, a príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa sú uvedené v prílohe III k odporúčaniam výboru PRAC.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Celkový záver

Výbor CHMP preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance a Synjardy ostáva priaznivý s podmienkou zmien v informáciách o lieku opísaných vyššie.

Výbor CHMP preto odporúča zmenu podmienok vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance a Synjardy.