

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xigduo 5 mg/850 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xigduo je indikován k léčbě diabetu 2. typu u dospělých pacientů starších než 18 let jako doplněk k dietním a režimovým opatřením ke zlepšení kontroly glykémie

- u pacientů, u kterých není glykémie adekvátně upravena maximální tolerovanou dávkou samotného metforminu
- v kombinaci s dalšími léčivými přípravky snižujícími hladinu glukosy, včetně inzulínu, u pacientů, u kterých není glykémie adekvátně upravena metforminem a těmito léčivými přípravky (viz body 4.4, 4.5 a 5.1 o dostupných údajích o různých kombinacích)
- u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací dapagliflozin a metformin v jednotlivých tabletách.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pro pacienty, u kterých není glykémie adekvátně upravena metforminem v monoterapii nebo metforminem v kombinaci s dalšími léčivými přípravky snižujícími hladinu glukosy včetně inzulínu

Doporučená dávka je jedna tableta dvakrát denně. Jedna tableta obsahuje fixní kombinaci dapagliflozinu a metforminu (viz bod 2). Pacientům, u kterých není glykémie adekvátně upravena samotným metforminem nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky snižujícími hladinu glukosy, včetně inzulínu, se má podat celková denní dávka přípravku Xigduo ekvivalentní 10 mg dapagliflozinu plus celková denní dávka metforminu nebo nejbližší terapeuticky vhodná dávka, kterou již užívá. Pokud je přípravek Xigduo podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovým sekretagogem jako jsou např. deriváty sulfonylmočoviny, lze podat nižší dávku inzulínu nebo derivátu sulfonylmočoviny, aby se snížilo riziko hypoglykémie (viz body 4.5 a 4.8).

U pacientů převedených ze samostatných tablet s dapagliflozinem a metforminem

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

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. Tento léčivý přípravek se nesmí podávat pacientům se středně těžkou poruchou funkce ledvin (pacienti s clearance kreatininu [CrCl] < 60 ml/min nebo odhadovanou glomerulární filtrační rychlostí [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m², viz body 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti (> 65 let)

Vzhledem k tomu, že se metformin eliminuje částečně ledvinami a že starší pacienti mají vyšší pravděpodobnost snížené funkce ledvin, má být tento léčivý přípravek používán opatrně u pacientů s přibývajícím věkem. Zvláště u starších pacientů (viz body 4.3 a 4.4) je nezbytné monitorovat funkci ledvin jako preventivní opatření metforminem navozené laktátové acidózy. V úvahu je třeba vzít též riziko objemové deplece navozené dapagliflozinem (viz body 4.4 a 5.2). Vzhledem k omezeným klinickým zkušenostem s dapagliflozinem u pacientů starších než 75 let se u této populace nedoporučuje zahajovat léčbu.

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

Přípravek Xigduo je kontraindikován u pacientů s:

- hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- diabetickou ketoacidózou, diabetickým předkomatózním stavem;
- středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min; eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.2, 4.4 a 5.2);
- akutními stavy, které potenciálně predisponují k alteraci funkce ledvin jako je např.:
 - dehydratace,
 - závažná infekce,
 - šok,
- akutním nebo chronickým onemocněním, které může vést ke tkáňové hypoxii, jako je např.:
 - srdeční nebo respirační selhání,
 - nedávný infarkt myokardu,
 - šok;
- poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.4 a 5.2);
- akutní intoxikací alkoholem, alkoholismem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecná

Přípravek Xigduo se nemá používat u pacientů s diabetem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale závažná (vysoká mortalita, pokud není zahájena rychlá léčba) metabolická komplikace, která se může objevit v důsledku kumulace metforminu, složky tohoto léčivého přípravku. Hlášené případy laktátové acidózy u pacientů na metforminu se objevily především u pacientů s diabetem s významným selháním ledvin. Incidenci laktátové acidózy lze snížit a má se snížit též

posouzením dalších rizikových faktorů jako je špatně kontrolovaný diabetes mellitus, ketoacidóza, dlouhodobé hladovění, nadměrný příjem alkoholu, jaterní nedostatečnost a jakékoliv jiné stavy spojené s hypoxií.

Diagnóza

Na riziko laktátové acidózy je třeba myslet vždy, když se objeví nespecifické příznaky jako jsou svalové křeče doprovázené poruchami trávení, bolestmi břicha a těžkou astenií.

Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha a hypotermií následovanou komatem. Laboratorními diagnostickými nálezy jsou pokles pH krve, hladina laktátu v plazmě nad 5 mmol/l, zvýšená aniontová rezerva a poměr laktát/pyruvát. Pokud existuje podezření na metabolickou acidózu, je třeba léčbu tímto léčivým přípravkem ukončit a pacienta okamžitě hospitalizovat (viz bod 4.9).

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin

Účinnost dapagliflozinu, složky tohoto léčivého přípravku, je závislá na funkci ledvin, a účinnost je snížena u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a pravděpodobně neúčinkuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2). Metformin je navíc vylučován ledvinami, a tedy středně těžká až těžká porucha funkce ledvin zvyšuje riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4). Z tohoto důvodu se tento léčivý přípravek nesmí používat u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (pacienti s $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ nebo odhadovanou glomerulární filtrační rychlostí $[\text{eGFR}] < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; viz bod 4.3).

Doporučuje se monitorovat funkci ledvin následujícím způsobem:

- před zahájením léčby a dále nejméně jednou ročně (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2);
- před zahájením souběžné léčby přípravky, které snižují renální funkci a dále v pravidelných intervalech;
- při poklesu funkce ledvin ke středně těžké poruše funkce ledvin nejméně 2 až 4krát ročně. Pokud dojde k poklesu funkce ledvin pod $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ nebo $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, musí být léčba ukončena.

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

Použití u pacientů s rizikem objemové deplece, hypotenzí a/nebo elektrolytovou dysbalancí

Dapagliflozin zvyšuje, v důsledku svého mechanismu účinku, diurézu doprovázenou mírným snížením krevního tlaku (viz bod 5.1), které mohou být více vyjádřeny u pacientů s vysokou hladinou glukosy v krvi.

Tento léčivý přípravek se nedoporučuje podávat pacientům léčeným kličkovými diuretiky (viz bod 4.5) nebo s objemovou deplecí, např. v důsledku akutní nemoci (např. gastrointestinální nemocí).

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

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

Diabetická ketoacidóza

V klinických studiích a v peregistračním období byly u pacientů léčených inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), včetně život ohrožujících případů. V řadě případů byly klinické projevy atypické a doprovázené pouze mírně zvýšenými hodnotami glukózy

v krvi nižšími než 14 mmol/l (250 mg/100 ml). Není známo, zda je výskyt DKA pravděpodobnější u vyšších dávek dapagliflozinu.

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

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

Léčba má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo vážného akutního onemocnění. V obou případech lze léčbu dapagliflozinem opět zahájit, jakmile je stav pacienta stabilizovaný.

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

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

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

Bezpečnost a účinnost dapagliflozinu u pacientů s diabetem 1. typu nebyly stanoveny a dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. Omezené údaje z klinických studií naznačují, že u pacientů s diabetem 1. typu léčených inhibitory SGLT2 se DKA vyskytuje často.

Infekce močových cest

V celkové analýze po dobu až 24 týdnů byly infekce močových cest častěji hlášeny u dapagliflozinu ve srovnání s placebem (viz bod 4.8). Méně časté bylo hlášení pyelonefritidy a frekvence výskytu byla podobná jako u kontrol. Vylučování glukosy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest, a proto lze uvažovat o dočasném přerušení léčby po dobu léčby pyelonefritidy nebo urosepsy.

Starší pacienti (≥ 65 let)

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

U subjektů hodnocení ≥ 65 let byl vyšší podíl subjektů léčených dapagliflozinem, u kterých byly hlášeny nežádoucí účinky vztahující se k poškození ledvin nebo selhání ledvin, ve srovnání s placebem. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem vztahujícím se k funkci ledvin bylo zvýšení sérového kreatininu, většinou přechodné a reverzibilní (viz bod 4.8).

Starší pacienti mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece a současně je pravděpodobnější, že jsou léčeni diuretiky. U pacientů ≥ 65 let byl zaznamenán vyšší podíl subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin a u kterých se objevily nežádoucí účinky závislé na objemové depleci (viz bod 4.8).

Léčebné zkušenosti u pacientů ve věku 75 let a starších jsou omezené. Zahajování léčby v této populaci se nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Srdeční selhání

Zkušenosti z klinického hodnocení s dapagliflozinem ve třídě I-II podle NYHA jsou omezené a ve třídě III-IV podle NYHA neexistují žádné zkušenosti.

Použití u pacientů léčených pioglitazonem

Jako preventivní opatření se nedoporučuje podávat tento léčivý přípravek pacientům souběžně léčeným pioglitazonem, a to z důvodu souvislosti mezi pioglitazonem a karcinomem močového měchýře a to i přesto, že kauzální vztah mezi dapagliflozinem a karcinomem močového měchýře je nepravděpodobný (viz body 4.8 a 5.3). Dostupné epidemiologické údaje pro pioglitazon předpokládají malé zvýšení rizika karcinomu močového měchýře u pacientů s diabetem léčených pioglitazonem.

Zvýšený hematokrit

Při léčbě dapagliflozinem byl pozorován zvýšený hematokrit (viz bod 4.8); z tohoto důvodu se doporučuje věnovat zvýšenou pozornost pacientům s již zvýšeným hematokritem.

Kombinace, které nebyly studovány

Dapagliflozin nebyl studován v kombinaci s analogy „glucagon-like“ peptidu 1 (GLP-1).

Laboratorní vyšetření moči

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

Podávání kontrastních látek s obsahem jodu

Intravaskulární podávání kontrastních látek s obsahem jodu v radiologických studiích může vést k selhání ledvin. To může vést ke kumulaci metforminu, která může zvyšovat riziko laktátové acidózy. Z tohoto důvodu je třeba přerušit léčbu tímto léčivým přípravkem před nebo v době vyšetření a opětovně nasazení přípravku nemá nastat dříve než 48 hodin po vyšetření a pouze tehdy, když byla znovu posouzena funkce ledvin a je normální (viz bod 4.5).

Chirurgický výkon

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek obsahuje metformin, léčba musí být přerušena 48 hodin před elektivním chirurgickým výkonem v celkové, spinální či epidurální anestezii. Léčbu lze opět zahájit nejdříve 48 hodin po chirurgickém výkonu nebo obnovení perorálního příjmu potravy a pouze tehdy, když byla znovu posouzena funkce ledvin a je normální.

Změna klinického statusu pacientů s dříve upraveným diabetem 2. typu

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

Dapagliflozin

Farmakodynamické interakce

Diuretika

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

Inzulin a inzulínová sekretagoga

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

Farmakokinetické interakce

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

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

Vliv jiných léčivých přípravků na dapagliflozin

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

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

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

Vliv dapagliflozinu na jiné léčivé přípravky

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

Další interakce

Vliv kouření, diety, rostlinných přípravků a alkoholu na farmakokinetiku dapagliflozinu nebyl studován.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Metformin

Kombinace, které se nedoporučují

Existuje zvýšené riziko laktátové acidózy při akutní intoxikaci alkoholem (zvláště v případě hladovění, malnutrice nebo poškození jater) v důsledku přítomnosti metforminu, léčivé látky tohoto léčivého přípravku (viz bod 4.4). Konzumace alkoholu a užívání léčivých přípravků s alkoholem se má vyloučit.

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

Intravaskulární podání kontrastních látek s obsahem jodu v radiologických studiích může vést k selhání ledvin s následnou kumulací metforminu a rizikem laktátové acidózy. Z tohoto důvodu se tento léčivý přípravek musí vysadit před nebo v době vyšetření a nasadit až 48 hodin po provedení vyšetření a pouze za předpokladu, že funkce ledvin byla znovu posouzena a je normální (viz bod 4.4).

Kombinace, které vyžadují opatrný přístup

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

Diuretika, zvláště kličková diuretika, mohou zvýšit riziko laktátové acidózy vzhledem k možnosti snížení funkce ledvin.

Inzulin a inzulínová sekretagoga

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

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

Tento léčivý přípravek se nemá podávat v průběhu kojení.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

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

Dapagliflozin plus metformin

Souhrn bezpečnostního profilu

V analýze 5 placebem kontrolovaných studií s dapagliflozinem přidaným k metforminu byly výsledky bezpečnosti podobné jako v předem specifikované souhrnné analýze 12 placebem kontrolovaných klinických studií s dapagliflozinem (viz Dapagliflozin, *Souhrn bezpečnostního profilu* níže). Ve skupině dapagliflozin plus metformin nebyly zjištěny žádné další nežádoucí účinky ve srovnání s nežádoucími účinky hlášenými pro jednotlivé složky. V oddělené souhrnné analýze dapagliflozinu přidaného k metforminu bylo 623 subjektů léčeno dapagliflozinem 10 mg přidaného k metforminu a 523 subjektů bylo léčeno placebem plus metformin.

Dapagliflozin

Souhrn bezpečnostního profilu

V předem specifikované souhrnné analýze 13 placebem kontrolovaných klinických studií bylo 2360 subjektů léčeno dapagliflozinem 10 mg a 2295 subjektům bylo podáváno placebo.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla hypoglykémie, která závisela na typu základní léčby v každé studii. Frekvence malých epizod hypoglykémie byla podobná ve všech léčebných skupinách, včetně placeba, s výjimkou studií s přidaným derivátem sulfonylmočoviny (SU) a přidaným inzulinem. Kombinovaná léčba s derivátem sulfonylmočoviny a přidaným inzulinem vykazovala vyšší frekvenci hypoglykémie (viz *Hypoglykémie* níže).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

Tabulka 1. Nežádoucí účinky dapagliflozinu a metforminu s okamžitým uvolňováním v klinickém hodnocení a peregistračním sledování^a

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
<i>Infekce a infestace</i>		Vulvovaginitida, balanitida a příbuzné infekce pohlavních orgánů ^{*,b,c} Infekce močových cest ^{*,b,d}	Plísňové infekce ^{**}		
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Hypoglykémie (v kombinaci se SU nebo inzulinem) ^b		Objemová deplece ^{b,c} Žízeň ^{**}	Diabetická ketoacidóza ^k	Laktátová acidóza Deficit vitamínu B ₁₂ ^{h,§}
<i>Poruchy nervového systému</i>		Poruchy chuti [§] Závrať			
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Gastrointestinální symptomy ^{i,§}		Zácpa ^{**} Sucho v ústech ^{**}		
<i>Poruchy jater a</i>					Poruchy

žlučových cest					funkce jater [§] Hepatitida [§]
Poruchy kůže a podkožní tkáně					Kopřivka [§] Erytém [§] Svědění [§]
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest zad [*]			
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie Polyurie ^{*,f}	Nykturie ^{**} Renální insuficience ^{**^b}		
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Vulvovaginální pruritus ^{**} Pruritus genitálu ^{**}		
Vyšetření		Zvýšený hematokrit ^g Snížená renální clearance kreatininu ^b Dyslipidémie ^j	Zvýšený kreatinin v krvi ^{**^b} Zvýšená močovina v krvi ^{**} Snížená tělesná hmotnost ^{**}		

^a Tabulka ukazuje nežádoucí účinky identifikované v až 24týdenních (krátkodobých) údajích bez ohledu na kompenzaci glykémie, kromě těch, které jsou označeny § a u kterých jsou nežádoucí účinky a kategorie frekvencí odvozeny od informací z SmPC pro metformin dostupných v Evropské unii.

^b Viz odpovídající podbod níže s dalšími informacemi.

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

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

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

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

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

^h Dlouhodobá léčba metforminem byla spojena se snížením absorpce vitamínu B₁₂, která může velmi vzácně vést ke klinicky významnému deficitu vitamínu B₁₂ (např. megaloblastická anémie).

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

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

^k Viz bod 4.4.

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dapagliflozin plus metformin

Hypoglykémie

Ve studiích s dapagliflozinem přidaným k metforminu byla frekvence menších hypoglykemických epizod v léčebných skupinách podobná ve skupině léčené dapagliflozinem 10 mg plus metformin (6,9 %) a ve skupině placebo plus metformin (5,5 %). Nebyla hlášena žádná větší příhoda hypoglykémie.

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

Dapagliflozin

Hypoglykémie

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

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

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

Objemová deplece

Nežádoucí účinky vztahující se k objemové depleci (zahrnující hlášení dehydratace, hypovolémie nebo hypotenze) byly hlášeny u 1,1 %, resp. 0,7 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Závažné nežádoucí účinky se objevily u < 0,2 % subjektů a byly stejnoměrně rozdělené mezi dapagliflozin 10 mg a placebo (viz bod 4.4).

Vulvovaginitida, balanitida a příbuzná infekční onemocnění pohlavních orgánů

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

Infekce močových cest

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

Zvýšený kreatinin

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

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

Parathormon (PTH)

Byl pozorován malý vzestup sérových hodnot PTH s tím, že vyšší vzestup byl pozorován u subjektů s vyššími bazálními koncentracemi PTH. Měření minerální kostní denzity u pacientů s normální nebo mírně poškozenou funkcí ledvin neukazuje na ztrátu kostní hmoty po dobu dvou let trvání léčby.

Malignity

V průběhu klinického hodnocení byl celkový podíl subjektů s maligními nebo nespecifikovanými nádory podobný mezi subjekty léčenými dapagliflozinem (1,50 %) a placebem/komparátorem (1,50 %) a ve studiích se zvířaty nebyl zaznamenán žádný náznak kancerogenity nebo mutagenity (viz bod 5.3). Při posuzování případů nádorů, které se objevily v různých orgánových systémech, bylo relativní riziko ve spojení s dapagliflozinem u některých nádorů (močového měchýře, prostaty, prsu) vyšší než 1 a u jiných nádorů (např. krevní a lymfatické, vaječníků, horních močových cest) nižší než 1 a nemělo za následek celkově zvýšené riziko nádorů ve spojení s dapagliflozinem. Zvýšené/snížené riziko nebylo statisticky významné u žádného orgánového systému. Pokud se uvažuje fakt, že nádory nebyly nalezeny v předklinických studiích, stejně tak jako krátká latence mezi první expozicí léčivu a diagnózou nádoru, je příčinná souvislost nepravděpodobná. Vzhledem k číselnému nepoměru je nutné nádory prsu, močového měchýře a prostaty posuzovat opatrně a budou dále zkoumány v peregistračních studiích.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (≥ 65 let)

U subjektů ≥ 65 let byly nežádoucí účinky závislé na snížené funkci ledvin nebo na selhání ledvin hlášeny u 7,7 % subjektů léčených dapagliflozinem a u 3,8 % subjektů, kterým bylo podáváno placebo (viz bod 4.4). Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem závislým na funkci ledvin byla zvýšená koncentrace sérového kreatininu. Většina těchto nežádoucích účinků byla přechodných a reverzibilních. Nežádoucí účinky závislé na objemové depleci u subjektů ≥ 65 let, nejčastěji hlášené jako hypotenze, byly hlášeny u 1,7 % subjektů léčených dapagliflozinem, resp. 0,8 % subjektů, kterým bylo podáváno placebo (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

Dapagliflozin

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

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

Metformin

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Dapagliflozin

Dapagliflozin je velmi účinný (K_i 0,55 nM) selektivní a reverzibilní inhibitor společného transportéru pro sodík a glukosu (SGLT2).

SGLT2 je selektivně exprimován v ledvinách. Jeho exprese nebyla prokázána v dalších více než 70 tkáních včetně jater, příčně pruhovaných svalů, tukové tkáně, prsou, močového měchýře a mozku. SGLT2 je hlavním transportérem zodpovědným za reabsorpci glukosy z glomerulárního filtrátu zpět do krevního oběhu. Reabsorpce glukosy z močového filtrátu probíhá i při hyperglykémii u diabetes mellitus 2. typu. Dapagliflozin zlepšuje plazmatické koncentrace glukosy jak na lačno, tak po jídle tím, že snižuje reabsorpci glukosy v ledvinách vedoucí k vylučování glukosy močí. Toto vylučování glukosy (glykosurický účinek) lze pozorovat po podání první dávky, přetrvává po celý 24hodinový dávkový interval a udržuje se po dobu trvání léčby. Množství glukosy odstraněné tímto mechanismem ledvinami závisí na koncentraci glukosy a GFR. Dapagliflozin nemá vliv na normální endogenní tvorbu glukosy jako reakci na hypoglykémii. Dapagliflozin účinkuje nezávisle na sekreci inzulínu a účinku inzulínu. V klinických studiích s dapagliflozinem bylo pozorováno zlepšení v modelu homeostázy hodnotícím funkci beta buněk (HOMA beta-cell).

Vylučování glukosy močí (glykosurie) navozené dapagliflozinem je spojeno se ztrátou energie a snížením tělesné hmotnosti. Inhibice společného transportéru pro sodík a glukosu dapagliflozinem je doprovázena mírnou diurézou a přechodnou natriúrézou.

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

Metformin

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

Metformin může působit třemi mechanismy:

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

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

Farmakodynamické účinky

Dapagliflozin

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

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

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

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

Metformin

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Souběžné podávání dapagliflozinu a metforminu bylo studováno u subjektů s diabetem 2. typu, u kterých nebyla glykémie adekvátně upravena samotným metforminem nebo v kombinaci metforminu s DPP-4 inhibitorem (sitagliptin), sulfonylmočovinou nebo s inzulinem. Léčba dapagliflozinem plus metformin ve všech dávkách měla ve srovnání s placebem plus metformin za následek klinicky relevantní a statisticky významné zlepšení HbA1c a hladiny plazmatické glukosy na lačno. Tyto klinicky relevantní účinky na glykémii byly trvalé v dlouhodobém sledování až 104 týdnů. Snížení HbA1c bylo pozorováno v podskupinách zahrnujících pohlaví, věk, rasu, trvání nemoci a výchozí hodnotu indexu tělesné hmotnosti (BMI). U léčebného režimu dapagliflozin a metformin ve srovnání s kontrolou bylo navíc v týdnu 24 pozorováno klinicky relevantní a statisticky významné zlepšení průměrné změny tělesné hmotnosti ve srovnání s výchozí hodnotou. Snížení tělesné hmotnosti bylo trvalé v dlouhodobém sledování až 208 týdnů. Podávání dapagliflozinu dvakrát denně přidaného k metforminu subjektům s diabetes mellitus 2. typu bylo účinné a bezpečné. Dále byly provedeny dvě 12týdenní, placebem kontrolované studie u pacientů s neadekvátně kontrolovaným diabetem a hypertenzí.

Kontrola glykémie

V 52týdenní studii non-inferiority s aktivní kontrolou (s 52týdenní a 104týdenní extenzí studie) byl hodnocen dapagliflozin 10 mg jako přídavná léčba k metforminu ve srovnání s derivátem sulfonylmočoviny (glipizid) přidané k metforminu u subjektů s nedostatečnou úpravou glykémie (HbA1c > 6,5 % a ≤ 10 %). Výsledky ukázaly podobné průměrné snížení HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou v týdnu 52 ve srovnání s glipizidem, tedy byla potvrzena non-inferiorita (Tabulka 2). V týdnu 104 byla upravená průměrná změna HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou -0,32 %, resp. -0,14 % pro dapagliflozin, resp. glipizid. V týdnu 208 byla upravená průměrná změna HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou -0,10 % pro dapagliflozin a 0,20 % pro glipizid. V týdnu 52, resp. 104, resp. 208 zaznamenal významně nižší podíl subjektů ve skupině léčené dapagliflozinem (3,5 %, resp. 4,3 %, resp. 5,0 %) alespoň jednu příhodu hypoglykémie ve srovnání se skupinou léčenou glipizidem (40,8 %, resp. 47 %, resp. 50,0 %). Podíl subjektů pokračujících ve studii ve 104. týdnu, resp. 208 týdnu byl 56,2 %, resp. 39,7 % ve skupině léčené dapagliflozinem a 50,0 %, resp. 34,6 % ve skupině léčené glipizidem.

Tabulka 2. Výsledky v 52. týdnu (LOCF^a) klinické studie s aktivní kontrolou srovnávající dapagliflozin a glipizid jako přídatnou léčbu k metforminu

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

^aLOCF: Poslední provedené sledování

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

^cPrůměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu

^dNení inferiorní vůči glipizid + metformin

^{*}hodnota $p < 0,0001$

V týdnu 24 bylo prokázáno statisticky významné průměrné snížení HbA1c po podávání dapagliflozinu jako přídatné léčby k samotnému metforminu, metforminu v kombinaci se sitagliptinem, sulfonylmočovinou nebo inzulinem (s dalšími perorálními antidiabetiky či bez nich, včetně metforminu) ve srovnání se subjekty, kterým bylo podáváno placebo ($p < 0,0001$; Tabulky 3, 4 a 5). Podávání dapagliflozinu 5 mg dvakrát denně vedlo ke statisticky významnému snížení HbA1c v týdnu 16 ve srovnání se subjekty, kterým bylo podáváno placebo ($p < 0,0001$; Tabulka 3).

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

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

Tabulka 3. Výsledky 24týdenních (LOCF^a) placebem kontrolovaných studií s dapagliflozinem přidáním k metforminu nebo metforminu a sitagliptinu

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

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

Zkratky: QD : jednou denně ; BID : dvakrát denně

¹Metformin \geq 1500 mg/den; ²sitagliptin 100 mg/den

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

^b16týdenní placebem kontrolovaná studie

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

^d průměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu

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

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

*** Procentuální změna tělesné hmotnosti byla analyzována jako klíčový sekundární cílový parametr

($p < 0,0001$) ; absolutní změna tělesné hmotnosti (v kg) byla analyzována s nominální hodnotou p ($p < 0,0001$).

Tabulka 4. Výsledky 24týdenní placebem kontrolované studie s dapagliflozinem přidaným ke kombinaci metformin a derivát sulfonylmočoviny

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

¹ Metformin (lékové formy s okamžitým uvolňováním nebo s prodlouženým uvolňováním) \geq 1500 mg/den plus maximální tolerovaná dávka, která musí být alespoň polovinou maximální dávky derivátu sulfonylmočoviny, po dobu nejméně 8 týdnů před zařazením.

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

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

^c Průměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu.

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

Tabulka 5. Výsledky ve 24. týdnu (LOCF^a) v placebem kontrolované klinické studii s dapagliflozinem v kombinaci s inzulinem (samotným nebo v kombinaci s perorálními antidiabetiky, včetně metforminu)

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

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

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

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

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

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

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

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

Hladina plazmatické glukosy na lačno

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

Postprandiální hladina glukosy

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

Tělesná hmotnost

Léčba dapagliflozinem přidaným k samotnému metforminu nebo metforminu plus sitagliptin, derivátu sulfonylmočoviny nebo inzulin (s nebo bez dalšího perorálního přípravku snižujícího hladinu glukosy, včetně metforminu) vedla ke statisticky významnému snížení tělesné hmotnosti po 24 týdnech ($p < 0,0001$,

Tabulky 3, 4 a 5). Tyto účinky byly trvalé v dlouhodobějších klinických studiích. Po 48 týdnech byl rozdíl mezi dapagliflozinem přidaným k metforminu plus sitagliptin ve srovnání s placebem $-2,07$ kg. Po 102 týdnech byl rozdíl pro dapagliflozin přidaný k metforminu ve srovnání s placebem, resp. přidaný k inzulinu $-2,14$, resp. $-2,88$ kg.

Podávání dapagliflozinu jako přídatné léčby k metforminu ve studii non-inferiority s aktivní kontrolou vedlo k významnému snížení tělesné hmotnosti o $-4,65$ kg po 52 týdnech ve srovnání s glipizidem ($p < 0,0001$, Tabulka 2), které bylo trvalé i po 104 týdnech, resp. 208 týdnech ($-5,06$ kg, resp. $-4,38$ kg).

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

Krevní tlak

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

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

Kardiovaskulární bezpečnost

V klinickém programu byla provedena metaanalýza kardiovaskulárních příhod. V klinickém programu mělo na počátku 34,4 % subjektů anamnézu kardiovaskulárního onemocnění (kromě hypertenze) a 67,9 % mělo hypertenzi. Kardiovaskulární příhody byly posuzovány nezávislou rozhodovací komisí. Primárním cílovým parametrem byla doba do výskytu první příhody definované jako: úmrtí z kardiovaskulárních příčin, cévní mozková příhoda, infarkt myokardu (IM) nebo hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris. U subjektů léčených dapagliflozinem se vyskytly primární epizody s frekvencí 1,62 % na pacienta za rok a ve skupině, které bylo podáváno placebo, s frekvencí 2,06 % na pacienta za rok. Poměr rizik při srovnání dapagliflozinu a komparátoru byl 0,79 (95% interval spolehlivosti [CI]: 0,58; 1,07), což ukazuje, že v této analýze není podávání dapagliflozinu pacientům s diabetem 2. typu spojeno se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Úmrtí z kardiovaskulárních příčin, IM a cévní mozková příhoda byly pozorovány s poměrem rizik 0,77 (95% CI: 0,54; 1,10).

Pacienti s bazální hodnotou HbA1c ≥ 9 %

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

Metformin

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

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

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Interakce s potravou

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

Pediatrická populace

U pediatrické populace nebyla farmakokinetika studována.

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

Dapagliflozin

Absorpce

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

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

Eliminace

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

Linearita

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

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti (≥ 65 let)

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

Pohlaví

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

Rasa

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

Tělesná hmotnost

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

Pediatrická populace

U pediatrické populace nebyla farmakokinetika studována.

Metformin

Absorpce

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

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Souběžné podávání dapagliflozinu a metforminu

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

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

Dapagliflozin

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

Reprodukční a vývojová toxicita

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

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

V jiné studii zaměřené na prenatální a postnatální vývoj byly podávány dávky březím samicím od 6. gestačního dne až do 21. postnatálního dne a mláďata byla nepřímo exponována v děloze a v průběhu

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

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

Metformin

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Hyprolosa (E463)

Mikrokrytalická celulóza (E460(i))

Magnesium-stearát (E470b)

Sodná sůl karboxymethylškrobu typu A

Potahová vrstva

Polyvinylalkohol (E1203)

Makrogol 3350 (E1520(iii))

Mastek (E553b)

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE/Al blistr.

Velikosti balení:

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

60 x 1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech.

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

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

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

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

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

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

16. ledna 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xigduo 5 mg/1000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje dapagliflozinum propandiolum monohydricum ekvivalentní dapagliflozinum 5 mg a metforminum hydrochloridum 1000 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Žluté bikonvexní oválné potahované tablety o rozměrech 10,5 x 21,5 mm s vyraženým „5/1000“ na jedné straně a „1069“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xigduo je indikován k léčbě diabetu 2. typu u dospělých pacientů starších než 18 let jako doplněk k dietním a režimovým opatřením ke zlepšení kontroly glykémie

- u pacientů, u kterých není glykémie adekvátně upravena maximální tolerovanou dávkou samotného metforminu
- v kombinaci s dalšími léčivými přípravky snižujícími hladinu glukosy, včetně inzulínu, u pacientů, u kterých není glykémie adekvátně upravena metforminem a těmito léčivými přípravky (viz body 4.4, 4.5 a 5.1 o dostupných údajích o různých kombinacích)
- u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací dapagliflozin a metformin v jednotlivých tabletách.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pro pacienty, u kterých není glykémie adekvátně upravena metforminem v monoterapii nebo metforminem v kombinaci s dalšími léčivými přípravky snižujícími hladinu glukosy včetně inzulínu

Doporučená dávka je jedna tableta dvakrát denně. Jedna tableta obsahuje fixní kombinaci dapagliflozinu a metforminu (viz bod 2). Pacientům, u kterých není glykémie adekvátně upravena samotným metforminem nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky snižujícími hladinu glukosy, včetně inzulínu, by se má podat celková denní dávka přípravku Xigduo ekvivalentní 10 mg dapagliflozinu plus celková denní dávka metforminu nebo nejbližší terapeuticky vhodná dávka, kterou již užívá. Pokud je přípravek Xigduo podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovým sekretagogem jako je např. derivát sulfonylmočoviny, lze podat nižší dávku inzulínu nebo derivátu sulfonylmočoviny, aby se snížilo riziko hypoglykémie (viz body 4.5 a 4.8).

U pacientů převedených ze samostatných tablet s dapagliflozinem a metforminem

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

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. Tento léčivý přípravek se nesmí podávat pacientům se středně těžkou poruchou funkce ledvin (pacienti s clearance kreatininu [CrCl] < 60 ml/min nebo odhadovanou glomerulární filtrační rychlostí [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m², viz body 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti (> 65 let)

Vzhledem k tomu, že se metformin eliminuje částečně ledvinami a že starší pacienti mají vyšší pravděpodobnost snížené funkce ledvin, má být tento léčivý přípravek používán opatrně u pacientů s přibývajícím věkem. Zvláště u starších pacientů (viz body 4.3 a 4.4) je nezbytné monitorovat funkci ledvin jako preventivní opatření metforminem navozené laktátové acidózy. V úvahu je třeba vzít též riziko objemové deplece navozené dapagliflozinem (viz body 4.4 a 5.2). Vzhledem k omezeným klinickým zkušenostem s dapagliflozinem u pacientů starších než 75 let se u této populace nedoporučuje zahajovat léčbu.

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

Přípravek Xigduo je kontraindikován u pacientů s:

- hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- diabetickou ketoacidózou, diabetickým předkomatózním stavem;
- středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min; eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.2, 4.4 a 5.2);
- akutními stavy, které potenciálně predisponují k alteraci funkce ledvin jako je např.:
 - dehydratace,
 - závažná infekce,
 - šok,
- akutním nebo chronickým onemocněním, které může vést ke tkáňové hypoxii, jako je např.:
 - srdeční nebo respirační selhání,
 - nedávný infarkt myokardu,
 - šok;
- poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.4 a 5.2);
- akutní intoxikací alkoholem, alkoholismem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecná

Přípravek Xigduo se nemá používat u pacientů s diabetem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale závažná (vysoká mortalita, pokud není zahájena rychlá léčba) metabolická komplikace, která se může objevit v důsledku kumulace metforminu, složky tohoto léčivého přípravku. Hlášené případy laktátové acidózy u pacientů na metforminu se objevily především u pacientů s diabetem s významným selháním ledvin. Incidenci laktátové acidózy lze snížit a má se snížit též

posouzením dalších rizikových faktorů jako je špatně kontrolovaný diabetes mellitus, ketoacidóza, dlouhodobé hladovění, nadměrný příjem alkoholu, jaterní nedostatečnost a jakékoliv jiné stavy spojené s hypoxií.

Diagnóza

Na riziko laktátové acidózy je třeba myslet vždy, když se objeví nespecifické příznaky jako jsou svalové křeče doprovázené poruchami trávení, bolestmi břicha a těžkou astenií.

Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha a hypotermií následovanou komatem. Laboratorními diagnostickými nálezy jsou pokles pH krve, hladina laktátu v plazmě nad 5 mmol/l, zvýšená aniontová rezerva a poměr laktát/pyruvát. Pokud existuje podezření na metabolickou acidózu, je třeba léčbu tímto léčivým přípravkem ukončit a pacienta okamžitě hospitalizovat (viz bod 4.9).

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin

Účinnost dapagliflozinu, složky tohoto léčivého přípravku, je závislá na funkci ledvin, a účinnost je snížena u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a pravděpodobně neúčinkuje u pacientů se závažnou renální insuficiencí (viz bod 4.2). Metformin je navíc vylučován ledvinami, a tedy středně těžká až těžká porucha funkce ledvin zvyšuje riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4). Z tohoto důvodu se tento léčivý přípravek nesmí používat u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (pacienti s $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ nebo odhadovanou glomerulární filtrační rychlostí $[\text{eGFR}] < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; viz bod 4.3).

Doporučuje se monitorovat funkci ledvin následujícím způsobem:

- před zahájením léčby a dále nejméně jednou ročně (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2);
- před zahájením souběžné léčby přípravky, které snižují renální funkci a dále v pravidelných intervalech;
- při poklesu funkce ledvin ke středně těžké poruše funkce ledvin nejméně 2 až 4krát ročně. Pokud dojde k poklesu funkce ledvin pod $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ nebo $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, musí být léčba ukončena.

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

Použití u pacientů s rizikem objemové deplece, hypotenzí a/nebo elektrolytovou dysbalancí

Dapagliflozin zvyšuje, v důsledku svého mechanismu účinku, diurézu doprovázenou mírným snížením krevního tlaku (viz bod 5.1), které mohou být více vyjádřeny u pacientů s vysokou hladinou glukosy v krvi.

Tento léčivý přípravek se nedoporučuje podávat pacientům léčeným kličkovými diuretiky (viz bod 4.5) nebo s objemovou deplecí, např. v důsledku akutní nemoci (např. gastrointestinální nemocí).

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

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

Diabetická ketoacidóza

V klinických studiích a v peregistračním období byly u pacientů léčených inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), včetně život ohrožujících případů. V řadě případů byly klinické projevy atypické a doprovázené pouze mírně zvýšenými hodnotami glukózy

v krvi nižšími než 14 mmol/l (250 mg/100 ml). Není známo, zda je výskyt DKA pravděpodobnější u vyšších dávek dapagliflozinu.

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

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

Léčba má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo vážného akutního onemocnění. V obou případech lze léčbu dapagliflozinem opět zahájit, jakmile je stav pacienta stabilizovaný.

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

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

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

Bezpečnost a účinnost dapagliflozinu u pacientů s diabetem 1. typu nebyly stanoveny a dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. Omezené údaje z klinických studií naznačují, že u pacientů s diabetem 1. typu léčených inhibitory SGLT2 se DKA vyskytuje často.

Infekce močových cest

V celkové analýze po dobu až 24 týdnů byly infekce močových cest častěji hlášeny u dapagliflozinu ve srovnání s placebem (viz bod 4.8). Méně časté bylo hlášení pyelonefritidy a frekvence výskytu byla podobná jako u kontrol. Vylučování glukosy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest, a proto lze uvažovat o dočasném přerušení léčby po dobu léčby pyelonefritidy nebo urosepsy.

Starší pacienti (≥ 65 let)

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

U subjektů hodnocení ≥ 65 let byl vyšší podíl subjektů léčených dapagliflozinem, u kterých byly hlášeny nežádoucí účinky vztahující se k poškození ledvin nebo selhání ledvin, ve srovnání s placebem. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem vztahujícím se k funkci ledvin bylo zvýšení sérového kreatininu, většinou přechodné a reverzibilní (viz bod 4.8).

Starší pacienti mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece a současně je pravděpodobnější, že jsou léčeni diuretiky. U pacientů ≥ 65 let byl zaznamenán vyšší podíl subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin a u kterých se objevily nežádoucí účinky závislé na objemové depleci (viz bod 4.8).

Léčebné zkušenosti u pacientů ve věku 75 let a starších jsou omezené. Zahajování léčby v této populaci se nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Srdeční selhání

Zkušenosti z klinického hodnocení s dapagliflozinem ve třídě I-II podle NYHA jsou omezené a ve třídě III-IV podle NYHA neexistují žádné zkušenosti.

Použití u pacientů léčených pioglitazonem

Jako preventivní opatření se nedoporučuje podávat tento léčivý přípravek pacientům souběžně léčeným pioglitazonem, a to z důvodu souvislosti mezi pioglitazonem a karcinomem močového měchýře a to i přesto, že kauzální vztah mezi dapagliflozinem a karcinomem močového měchýře je nepravděpodobný (viz body 4.8 a 5.3). Dostupné epidemiologické údaje pro pioglitazon předpokládají malé zvýšení rizika karcinomu močového měchýře u pacientů s diabetem léčených pioglitazonem.

Zvýšený hematokrit

Při léčbě dapagliflozinem byl pozorován zvýšený hematokrit (viz bod 4.8); z tohoto důvodu se doporučuje věnovat zvýšenou pozornost pacientům s již zvýšeným hematokritem.

Kombinace, které nebyly studovány

Dapagliflozin nebyl studován v kombinaci s analogy „glucagon-like“ peptidu 1 (GLP-1).

Laboratorní vyšetření moči

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

Podávání kontrastních látek s obsahem jodu

Intravaskulární podávání kontrastních látek s obsahem jodu v radiologických studiích může vést k selhání ledvin. To může vést ke kumulaci metforminu, která může zvyšovat riziko laktátové acidózy. Z tohoto důvodu je třeba přerušit léčbu tímto léčivým přípravkem před nebo v době vyšetření a opětovně nasazení přípravku nemá nastat dříve než 48 hodin po vyšetření a pouze tehdy, když byla znovu posouzena funkce ledvin a je normální (viz bod 4.5).

Chirurgický výkon

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek obsahuje metformin, léčba musí být přerušena 48 hodin před elektivním chirurgickým výkonem v celkové, spinální či epidurální anestezii. Léčbu lze opět zahájit nejdříve 48 hodin po chirurgickém výkonu nebo obnovení perorálního příjmu potravy a pouze tehdy, když byla znovu posouzena funkce ledvin a je normální.

Změna klinického statusu pacientů s dříve upraveným diabetem 2. typu

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

Dapagliflozin

Farmakodynamické interakce

Diuretika

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

Inzulin a inzulinová sekretagoga

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

Farmakokinetické interakce

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

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

Vliv jiných léčivých přípravků na dapagliflozin

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

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

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

Vliv dapagliflozinu na jiné léčivé přípravky

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

Další interakce

Vliv kouření, diety, rostlinných přípravků a alkoholu na farmakokinetiku dapagliflozinu nebyl studován.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Metformin

Kombinace, které se nedoporučují

Existuje zvýšené riziko laktátové acidózy při akutní intoxikaci alkoholem (zvláště v případě hladovění, malnutrice nebo poškození jater) v důsledku přítomnosti metforminu, léčivé látky tohoto léčivého přípravku (viz bod 4.4). Konzumace alkoholu a užívání léčivých přípravků s alkoholem se má vyloučit.

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

Intravaskulární podání kontrastních látek s obsahem jodu v radiologických studiích může vést k selhání ledvin s následnou kumulací metforminu a rizikem laktátové acidózy. Z tohoto důvodu se tento léčivý přípravek musí vysadit před nebo v době vyšetření a nasadit až 48 hodin po provedení vyšetření a pouze za předpokladu, že funkce ledvin byla znovu posouzena a je normální (viz bod 4.4).

Kombinace, které vyžadují opatrný přístup

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

Diuretika, zvláště kličková diuretika, mohou zvýšit riziko laktátové acidózy vzhledem k možnosti snížení funkce ledvin.

Inzulin a inzulínová sekretagoga

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

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

Tento léčivý přípravek se nemá podávat v průběhu kojení.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

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

Dapagliflozin plus metformin

Souhrn bezpečnostního profilu

V analýze 5 placebem kontrolovaných studií s dapagliflozinem přidaným k metforminu byly výsledky bezpečnosti podobné jako v předem specifikované souhrnné analýze 12 placebem kontrolovaných klinických studií s dapagliflozinem (viz Dapagliflozin, *Souhrn bezpečnostního profilu* níže). Ve skupině dapagliflozin plus metformin nebyly zjištěny žádné další nežádoucí účinky ve srovnání s nežádoucími účinky hlášenými pro jednotlivé složky. V oddělené souhrnné analýze dapagliflozinu přidaného k metforminu bylo 623 subjektů léčeno dapagliflozinem 10 mg přidaného k metforminu a 523 subjektů bylo léčeno placebem plus metformin.

Dapagliflozin

Souhrn bezpečnostního profilu

V předem specifikované souhrnné analýze 13 placebem kontrolovaných klinických studií bylo 2360 subjektů léčeno dapagliflozinem 10 mg a 2295 subjektům bylo podáváno placebo.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla hypoglykémie, která závisela na typu základní léčby v každé studii. Frekvence malých epizod hypoglykémie byla podobná ve všech léčebných skupinách, včetně placeba, s výjimkou studií s přidaným derivátem sulfonylmočoviny (SU) a přidaným inzulinem. Kombinovaná léčba s derivátem sulfonylmočoviny a přidaným inzulinem vykazovala vyšší frekvenci hypoglykémie (viz *Hypoglykémie* níže).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

Tabulka 1. Nežádoucí účinky dapagliflozinu a metforminu s okamžitým uvolňováním v klinickém hodnocení a peregistračním sledování^a

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
<i>Infekce a infestace</i>		Vulvovaginitida, balanitida a příbuzné infekce pohlavních orgánů ^{*,b,c} Infekce močových cest ^{*,b,d}	Plísňové infekce ^{**}		
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Hypoglykémie (v kombinaci se SU nebo inzulinem) ^b		Objemová deplece ^{b,c} Žízeň ^{**}	Diabetická ketoacidóza ^k	Laktátová acidóza Deficit vitamínu B ₁₂ ^{h,§}
<i>Poruchy nervového systému</i>		Poruchy chuti [§] Závrať			
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Gastrointestinální symptomy ^{i,§}		Zácpa ^{**} Sucho v ústech ^{**}		
<i>Poruchy jater a</i>					Poruchy

žlučových cest					funkce jater [§] Hepatitida [§]
Poruchy kůže a podkožní tkáně					Kopřivka [§] Erytém [§] Svědění [§]
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest zad [*]			
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie Polyurie ^{*,f}	Nykturie ^{**} Renální insuficience ^{**,b}		
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Vulvovaginální pruritus ^{**} Pruritus genitálu ^{**}		
Vyšetření		Zvýšený hematokrit Snížená renální clearance kreatininu ^b Dyslipidémie ^j	Zvýšený kreatinin v krvi ^{**,b} Zvýšená močovina v krvi ^{**} Snížená tělesná hmotnost ^{**}		

^a Tabulka ukazuje nežádoucí účinky identifikované v až 24týdenních (krátkodobých) údajích bez ohledu na kompenzaci glykémie, kromě těch, které jsou označeny § a u kterých jsou nežádoucí účinky a kategorie frekvencí odvozeny od informací z SmPC pro metformin dostupných v Evropské unii.

^b Viz odpovídající podbod níže s dalšími informacemi.

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

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

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

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

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

^h Dlouhodobá léčba metforminem byla spojena se snížením absorpce vitamínu B₁₂, která může velmi vzácně vést ke klinicky významnému deficitu vitamínu B₁₂ (např. megaloblastická anémie).

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

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

^k Viz bod 4.4.

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dapagliflozin plus metformin

Hypoglykémie

Ve studiích s dapagliflozinem přidaným k metforminu byla frekvence menších hypoglykemických epizod v léčebných skupinách podobná ve skupině léčené dapagliflozinem 10 mg plus metformin (6,9 %) a ve skupině placebo plus metformin (5,5 %). Nebyla hlášena žádná větší příhoda hypoglykémie.

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

Dapagliflozin

Hypoglykémie

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

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

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

Objemová deplece

Nežádoucí účinky vztahující se k objemové depleci (zahrnující hlášení dehydratace, hypovolémie nebo hypotenze) byly hlášeny u 1,1 %, resp. 0,7 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Závažné nežádoucí účinky se objevily u < 0,2 % subjektů a byly stejnoměrně rozdělené mezi dapagliflozin 10 mg a placebo (viz bod 4.4).

Vulvovaginitida, balanitida a příbuzná infekční onemocnění pohlavních orgánů

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

Infekce močových cest

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

Zvýšený kreatinin

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

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

Parathormon (PTH)

Byl pozorován malý vzestup sérových hodnot PTH s tím, že vyšší vzestup byl pozorován u subjektů s vyššími bazálními koncentracemi PTH. Měření minerální kostní denzity u pacientů s normální nebo mírně poškozenou funkcí ledvin neukazuje na ztrátu kostní hmoty po dobu dvou let trvání léčby.

Malignity

V průběhu klinického hodnocení byl celkový podíl subjektů s maligními nebo nespecifikovanými nádory podobný mezi subjekty léčenými dapagliflozinem (1,50 %) a placebem/komparátorem (1,50 %) a ve studiích se zvířaty nebyl zaznamenán žádný náznak kancerogenity nebo mutagenity (viz bod 5.3). Při posuzování případů nádorů, které se objevily v různých orgánových systémech, bylo relativní riziko ve spojení s dapagliflozinem u některých nádorů (močového měchýře, prostaty, prsu) vyšší než 1 a u jiných nádorů (např. krevní a lymfatické, vaječníků, horních močových cest) nižší než 1 a nemělo za následek celkově zvýšené riziko nádorů ve spojení s dapagliflozinem. Zvýšené/snížené riziko nebylo statisticky významné u žádného orgánového systému. Pokud se uvažuje fakt, že nádory nebyly nalezeny v předklinických studiích, stejně tak jako krátká latence mezi první expozicí léčivu a diagnózou nádoru, je příčinná souvislost nepravděpodobná. Vzhledem k číselnému nepoměru je nutné nádory prsu, močového měchýře a prostaty posuzovat opatrně a budou dále zkoumány v peregistračních studiích.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (≥ 65 let)

U subjektů ≥ 65 let byly nežádoucí účinky závislé na snížené funkci ledvin nebo na selhání ledvin hlášeny u 7,7 % subjektů léčených dapagliflozinem a u 3,8 % subjektů, kterým bylo podáváno placebo (viz bod 4.4). Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem závislým na funkci ledvin byla zvýšená koncentrace sérového kreatininu. Většina těchto nežádoucích účinků byla přechodných a reverzibilních. Nežádoucí účinky závislé na objemové depleci u subjektů ≥ 65 let, nejčastěji hlášené jako hypotenze, byly hlášeny u 1,7 % subjektů léčených dapagliflozinem, resp. 0,8 % subjektů, kterým bylo podáváno placebo (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

Dapagliflozin

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

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

Metformin

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Dapagliflozin

Dapagliflozin je velmi účinný (K_i 0,55 nM) selektivní a reverzibilní inhibitor společného transportéru pro sodík a glukosu (SGLT2).

SGLT2 je selektivně exprimován v ledvinách. Jeho exprese nebyla prokázána v dalších více než 70 tkáních včetně jater, příčně pruhovaných svalů, tukové tkáně, prsou, močového měchýře a mozku. SGLT2 je hlavním transportérem zodpovědným za reabsorpci glukosy z glomerulárního filtrátu zpět do krevního oběhu. Reabsorpce glukosy z močového filtrátu probíhá i při hyperglykémii u diabetes mellitus 2. typu. Dapagliflozin zlepšuje plazmatické koncentrace glukosy jak na lačno, tak po jídle tím, že snižuje reabsorpci glukosy v ledvinách vedoucí k vylučování glukosy močí. Toto vylučování glukosy (glykosurický účinek) lze pozorovat po podání první dávky, přetrvává po celý 24hodinový dávkový interval a udržuje se po dobu trvání léčby. Množství glukosy odstraněné tímto mechanismem ledvinami závisí na koncentraci glukosy a GFR. Dapagliflozin nemá vliv na normální endogenní tvorbu glukosy jako reakci na hypoglykémii. Dapagliflozin účinkuje nezávisle na sekreci inzulínu a účinku inzulínu. V klinických studiích s dapagliflozinem bylo pozorováno zlepšení v modelu homeostázy hodnotícím funkci beta buněk (HOMA beta-cell).

Vylučování glukosy močí (glykosurie) navozené dapagliflozinem je spojeno se ztrátou energie a snížením tělesné hmotnosti. Inhibice společného transportéru pro sodík a glukosu dapagliflozinem je doprovázena mírnou diurézou a přechodnou natriurézou.

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

Metformin

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

Metformin může působit třemi mechanismy:

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

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

Farmakodynamické účinky

Dapagliflozin

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

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

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

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

Metformin

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Souběžné podávání dapagliflozinu a metforminu bylo studováno u subjektů s diabetes mellitus 2. typu, u kterých nebyla glykémie adekvátně upravena samotným metforminem nebo v kombinaci metforminu s DPP-4 inhibítorem (sitagliptin), derivátem sulfonylmočoviny nebo s inzulínem. Léčba dapagliflozinem plus metformin ve všech dávkách měla ve srovnání s placebem plus metformin za následek klinicky relevantní a statisticky významné zlepšení HbA1c a hladiny plazmatické glukosy na lačno. Tyto klinicky relevantní účinky na glykémii byly trvalé v dlouhodobém sledování až 104 týdnů. Snížení HbA1c bylo pozorováno v podskupinách zahrnujících pohlaví, věk, rasu, trvání nemoci a výchozí hodnotu indexu tělesné hmotnosti (BMI). U léčebného režimu dapagliflozin a metformin ve srovnání s kontrolou bylo navíc v týdnu 24 pozorováno klinicky relevantní a statisticky významné zlepšení průměrné změny tělesné hmotnosti ve srovnání s výchozí hodnotou. Snížení tělesné hmotnosti bylo trvalé v dlouhodobém sledování až 208 týdnů. Podávání dapagliflozinu dvakrát denně přidaného k metforminu subjektům s diabetem 2. typu bylo účinné a bezpečné. Dále byly provedeny dvě 12týdenní placebem kontrolované studie u pacientů s neadekvátně kontrolovaným diabetem a hypertenzí.

Kontrola glykémie

V 52týdenní studii non-inferiority s aktivní kontrolou (s 52týdenní a 104týdenní extenzí studie) byl hodnocen dapagliflozin 10 mg jako přídavná léčba k metforminu ve srovnání s derivátem sulfonylmočoviny (glipizid) přidané k metforminu u subjektů s nedostatečnou úpravou glykémie (HbA1c > 6,5 % a ≤ 10 %). Výsledky ukázaly podobné průměrné snížení HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou v týdnu 52 ve srovnání s glipizidem, tedy byla potvrzena non-inferiorita (Tabulka 2). V týdnu 104 byla upravená průměrná změna HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou -0,32 %, resp. -0,14 % pro dapagliflozin, resp. glipizid. V týdnu 208 byla upravená průměrná změna HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou -0,10 % pro dapagliflozin a 0,20 % pro glipizid. V týdnu 52, resp. 104, resp. 208 zaznamenal významně nižší podíl subjektů ve skupině léčené dapagliflozinem (3,5 %, resp. 4,3 %, resp. 5,0 %) alespoň jednu příhodu hypoglykémie ve srovnání se skupinou léčenou glipizidem (40,8 %, resp. 47 %, resp. 50,0 %). Podíl subjektů pokračujících ve studii ve 104. týdnu, resp. 208. týdnu byl 56,2 %, resp. 39,7 % ve skupině léčené dapagliflozinem a 50,0 %, resp. 34,6 % ve skupině léčené glipizidem.

Tabulka 2. Výsledky v 52. týdnu (LOCF^a) klinické studie s aktivní kontrolou srovnávající dapagliflozin a glipizid jako přídatnou léčbu k metforminu

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

^aLOCF: Poslední provedené sledování

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

^cPrůměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu

^dNení inferiorní vůči glipizid + metformin

*hodnota $p < 0,0001$

V týdnu 24 bylo prokázáno statisticky významné průměrné snížení HbA1c po podávání dapagliflozinu jako přídatné léčby k samotnému metforminu, metforminu v kombinaci se sitagliptinem, derivátem sulfonylmočoviny nebo inzulinem (s dalšími perorálními antidiabetiky či bez nich, včetně metforminu) ve srovnání se subjekty, kterým bylo podáváno placebo ($p < 0,0001$; Tabulky 3, 4 a 5). Podávání dapagliflozinu 5 mg dvakrát denně vedlo ke statisticky významnému snížení HbA1c v týdnu 16 ve srovnání se subjekty, kterým bylo podáváno placebo ($p < 0,0001$; Tabulka 3).

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

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

Tabulka 3. Výsledky 24týdenních (LOCF^a) placebem kontrolovaných studií s dapagliflozinem přidáním k metforminu nebo metforminu a sitagliptinu

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

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

Zkratky: QD : jednou denně ; BID : dvakrát denně

¹Metformin \geq 1500 mg/den; ²sitagliptin 100 mg/den

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

^b16týdenní placebem kontrolovaná studie

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

^d průměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu

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

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

*** Procentuální změna tělesné hmotnosti byla analyzována jako klíčový sekundární cílový parametr

($p < 0,0001$) ; absolutní změna tělesné hmotnosti (v kg) byla analyzována s nominální hodnotou p ($p < 0,0001$).

Tabulka 4. Výsledky 24týdenní placebem kontrolované studie s dapagliflozinem přidaným ke kombinaci metformin a derivát sulfonylmočoviny

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

¹ Metformin (lékové formy s okamžitým uvolňováním nebo s prodlouženým uvolňováním) \geq 1500 mg/den plus maximální tolerovaná dávka, která musí být alespoň polovinou maximální dávky sulfonylmočoviny, po dobu nejméně 8 týdnů před zařazením.

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

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

^c Průměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu.

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

Tabulka 5. Výsledky ve 24. týdnu (LOCF^a) v placebem kontrolované klinické studii s dapagliflozinem v kombinaci s inzulinem (samotným nebo v kombinaci s perorálními antidiabetiky, včetně metforminu)

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

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

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

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

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

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

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

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

Hladina plazmatické glukosy na lačno

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

Postprandiální hladina glukosy

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

Tělesná hmotnost

Léčba dapagliflozinem přidaným k samotnému metforminu nebo metforminu plus sitagliptin, sulfonylmočovina nebo inzulin (s nebo bez dalšího perorálního přípravku snižujícího hladinu glukosy, včetně metforminu) vedla ke statisticky významnému snížení tělesné hmotnosti po 24 týdnech ($p < 0,0001$,

Tabulky 3, 4 a 5). Tyto účinky byly trvalé v dlouhodobějších klinických studiích. Po 48 týdnech byl rozdíl mezi dapagliflozinem přidaným k metforminu plus sitagliptin ve srovnání s placebem $-2,07$ kg. Po 102 týdnech byl rozdíl pro dapagliflozin přidaný k metforminu ve srovnání s placebem, resp. přidaný k inzulinu $-2,14$, resp. $-2,88$ kg.

Podávání dapagliflozinu jako přídatné léčby k metforminu ve studii non-inferiority s aktivní kontrolou vedlo k významnému snížení tělesné hmotnosti o $-4,65$ kg po 52 týdnech ve srovnání s glipizidem ($p < 0,0001$, Tabulka 2), které bylo trvalé i po 104 týdnech, resp. 208 týdnech ($-5,06$ kg, resp. $-4,38$ kg).

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

Krevní tlak

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

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

Kardiovaskulární bezpečnost

V klinickém programu byla provedena metaanalýza kardiovaskulárních příhod. V klinickém programu mělo na počátku 34,4 % subjektů anamnézu kardiovaskulárního onemocnění (kromě hypertenze) a 67,9 % mělo hypertenzi. Kardiovaskulární příhody byly posuzovány nezávislou rozhodovací komisí. Primárním cílovým parametrem byla doba do výskytu první příhody definované jako: úmrtí z kardiovaskulárních příčin, cévní mozková příhoda, infarkt myokardu (IM) nebo hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris. U subjektů léčených dapagliflozinem se vyskytly primární epizody s frekvencí 1,62 % na pacienta za rok a ve skupině, které bylo podáváno placebo, s frekvencí 2,06 % na pacienta za rok. Poměr rizik při srovnání dapagliflozinu a komparátoru byl 0,79 (95% interval spolehlivosti [CI]: 0,58; 1,07), což ukazuje, že v této analýze není podávání dapagliflozinu pacientům s diabetes mellitus 2. typu spojeno se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Úmrtí z kardiovaskulárních příčin, IM a cévní mozková příhoda byly pozorovány s poměrem rizik 0,77 (95% CI: 0,54; 1,10).

Pacienti s bazální hodnotou HbA1c ≥ 9 %

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

Metformin

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

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

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Interakce s potravou

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

Pediatrická populace

U pediatrické populace nebyla farmakokinetika studována.

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

Dapagliflozin

Absorpce

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

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

Eliminace

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

Linearita

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

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti (≥ 65 let)

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

Pohlaví

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

Rasa

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

Tělesná hmotnost

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

Pediatrická populace

U pediatrické populace nebyla farmakokinetika studována.

Metformin

Absorpce

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

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Souběžné podávání dapagliflozinu a metforminu

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

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

Dapagliflozin

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

Reprodukční a vývojová toxicita

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

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

V jiné studii zaměřené na prenatální a postnatální vývoj byly podávány dávky březím samicím od 6. gestačního dne až do 21. postnatálního dne a mláďata byla nepřímo exponována v děloze a v průběhu

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

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

Metformin

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Hyprolosa (E463)

Mikrokrytalická celulóza (E460(i))

Magnesium-stearát (E470b)

Sodná sůl karboxymethylškrobu typu A

Potahová vrstva

Polyvinylalkohol (E1203)

Makrogol 3350 (E1520(iii))

Mastek (E553b)

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE/Al blister.

Velikosti balení:

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

60 x 1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech.

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

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

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

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

EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 tableta (jednodávkové balení)

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) tablet (vícenásobné balení)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

16. ledna 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Německo

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

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

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

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

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

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

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

Použitelné do:

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xigduo 5 mg/850 mg

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

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

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

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

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

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

Použitelné do:

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/900/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xigduo 5 mg/850 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INTERMEDIÁRNÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA – SOUČÁST VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ – BEZ BLUE BOX

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/900/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xigduo 5 mg/850 mg

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

Xigduo 5 mg/1000 mg potahované tablety
dapagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 1000 mg.

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

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

Použitelné do:

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xigduo 5 mg/1000 mg

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

Xigduo 5 mg/1000 mg potahované tablety
dapagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 1000 mg.

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

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

Použitelné do:

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/900/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xigduo 5 mg/1000 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INTERMEDIÁRNÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA – SOUČÁST VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ – BEZ BLUE BOX

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xigduo 5 mg/1000 mg potahované tablety
dapagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 1000 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/900/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

xigduo 5 mg/1000 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR (PERFOROVANÝ)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xigduo 5 mg/850 mg tablety
dapagliflozin/metformin HCl

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR (NEPERFOROVANÝ)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xigduo 5 mg/850 mg tablety
dapagliflozin/metformin HCl

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Blistr po 10 tabletách: {symbol slunce/měsíce}

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

{Symbol slunce/měsíce}

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR (PERFOROVANÝ)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xigduo 5 mg/1000 mg tablety
dapagliflozin/metformin HCl

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR (NEPERFOROVANÝ)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xigduo 5 mg/1000 mg tablety
dapagliflozin/metformin HCl

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Blistr po 10 tabletách: {symbol slunce/měsíce}

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

{Symbol slunce/měsíce}

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Xigduo 5 mg/850 mg potahované tablety **Xigduo 5 mg/1000 mg potahované tablety** dapagliflozinum/metformini hydrochloridum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Xigduo a k čemu se používá

Tento léčivý přípravek obsahuje dvě různé léčivé látky nazývané dapagliflozin a metformin. Obě léčivé látky patří do skupiny léčiv označovaných jako perorální antidiabetika (podávaná ústy).

Tento léčivý přípravek se používá k léčbě diabetes mellitus 2. typu (cukrovka) u dospělých pacientů (ve věku 18 roků a starších). Tato cukrovka se obvykle objevuje ve vyšším věku. Jestliže máte diabetes mellitus 2. typu, slinivka břišní nevytváří dostatek inzulínu nebo Vaše tělo neumí správně využít vytvořený inzulín. To vede k vysokým hladinám cukru v krvi. Dapagliflozin odstraňuje nadbytečné množství cukru z krve močí a snižuje množství cukru v krvi. Metformin působí hlavně tak, že zastavuje tvorbu glukosy v játrech.

- Tyto léčivé přípravky k léčbě diabetes mellitus se podávají ústy.
- Tento léčivý přípravek se užívá v kombinaci s dietou a pohybovou aktivitou.
- Tento léčivý přípravek se používá tehdy, když Vaše cukrovka není dostatečně upravena jinými léky k léčbě cukrovky spolu s dietou a pohybovou aktivitou.
- Tento léčivý přípravek můžete na pokyn svého lékaře užívat buďto samotný nebo současně s dalšími léky k léčbě cukrovky. Může to být další lék podávaný ústy a/nebo inzulín podávaný injekcí.
- Pokud již užíváte dapagliflozin a metformin v samostatných tabletách, může na pokyn Vašeho lékaře dojít ke změně na tento léčivý přípravek. Neužívejte dále jednotlivé tablety s dapagliflozinem a metforminem, aby nedošlo k předávkování.

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

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

Neužívejte přípravek Xigduo

- jestliže jste alergický(á) na dapagliflozin, metformin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste někdy měl(a) diabetické koma.
- jestliže jste měl(a) “diabetickou ketoacidózu”, problém, který může u cukrovky nastat. Známkami onemocnění jsou rychlý úbytek tělesné hmotnosti, pocit na zvracení nebo zvracení, bolest břicha, zrychlené a hluboké dýchání, ospalost, sladká vůně Vámi vydechovaného vzduchu, sladká nebo kovová chuť v ústech nebo změněný pach moče nebo potu.
- jestliže máte problémy s ledvinami.
- jestliže máte těžkou infekci.
- jestliže jste ztratil(a) hodně tělesných tekutin (dehydratace), např. v důsledku dlouhodobého a úporného průjmu, nebo pokud jste zvracel(a) několikrát za sebou.
- jestliže jste nedávno prodělal(a) srdeční infarkt nebo Vám selhává srdce nebo máte vážné problémy s krevním oběhem nebo potíže s dýcháním.
- jestliže máte problémy s játry.
- jestliže konzumujete velké množství alkoholu, denně nebo jenom občas (prosím, viz bod “Xigduo a alkohol”).

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

Upozornění a opatření

Před užitím tohoto přípravku se poraďte se svým lékařem, nebo lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- jestliže máte diabetes mellitus 1. typu – typ cukrovky, která se objevuje obvykle v mládí a kdy tělo nevytváří žádný inzulín.
- jestliže u Vás dojde k rychlému úbytku tělesné hmotnosti, pocitu na zvracení nebo zvracení, bolí Vás břicho, máte nadměrnou žízeň, zrychlené a zhluboka dýcháte, jste zmateni, jste neobvykle ospalí nebo unavení, objeví se sladký pach Vašeho dechu, cítíte sladkou nebo kovovou chuť v ústech nebo pozorujete odlišný zápach Vaší moče nebo potu, poraďte se ihned s Vaším lékařem nebo zajděte přímo do nejbližší nemocnice. Tyto příznaky mohou být známkami “diabetické ketoacidózy” – komplikace cukrovky v důsledku zvýšených hladin “ketolátů” ve Vaší krvi nebo moči, které se zjistí laboratorním vyšetřením. Riziko rozvoje diabetické ketoacidózy může být zvýšené při dlouhodobém hladovění, nadměrné konzumaci alkoholu, odvodnění organismu, náhlém snížení dávky inzulínu nebo zvýšené potřebě inzulínu v případě velkého chirurgického zákroku nebo vážném onemocnění.
- jestliže zaznamenáte “laktátovou acidózu”: metformin, jedna z léčivých látek tohoto léčivého přípravku, může vzácně vyvolat závažný nežádoucí účinek nazývaný “laktátová acidóza” (tvorba kyseliny mléčné v krvi), který může vést k úmrtí. Známky “laktátové acidózy” zahrnují pocit na zvracení nebo zvracení, bolest žaludku, svalové křeče, velkou únavu, nebo obtížné dýchání. Laktátová acidóza je neodkladnou lékařskou komplikací, kterou je nutné léčit v nemocnici. Ihned přestaňte užívat tento léčivý přípravek a kontaktujte lékaře nebo jděte rovnou do nejbližší nemocnice (viz bod 4). Vezměte si balení tohoto léku s sebou.
- jestliže máte problémy s ledvinami. Váš lékař bude kontrolovat funkci ledvin.
- jestliže máte velmi vysokou hladinu glukosy v krvi, která může vyvolat dehydrataci (ztrátu velkého množství vody z těla). Možné známky dehydratace jsou vyjmenovány v bodě 4. Pokud máte některé z těchto projevů, poraďte se s lékařem dříve než začnete užívat tento léčivý přípravek.
- jestliže užíváte léky ke snížení krevního tlaku nebo jste měl(a) nízký krevní tlak. Více informací najdete níže v bodě “Další léčivé přípravky a přípravek Xigduo”.
- jestliže máte závažnou poruchu funkce srdce nebo jste měl(a) cévní mozkovou příhodu (mrtvici).
- jestliže se u Vás objeví pocit na zvracení, zvracení nebo máte horečku nebo nemůžete pít či přijímat potravu. Všechny tyto okolnosti mohou způsobit dehydrataci. Lékař Vám může doporučit, abyste přestal(a) užívat tento léčivý přípravek, dokud nedojde k obnovení normálního stavu a předešlo se dehydrataci.

- jestliže se u Vás opakují infekce močových cest. Tento léčivý přípravek může vyvolat infekce močových cest, a proto Vás může ošetřující lékař pečlivě sledovat. Lékař může navrhnout dočasnou změnu Vaší léčby, aby předešel vývoji závažné infekce.
- jestliže jste starší než 75 let, nemáte užívat tento léčivý přípravek.
- jestliže užíváte další léky k léčbě cukrovky obsahující “pioglitazon”, nemáte užívat tento léčivý přípravek.
- jestliže máte větší množství červených krvinek v krvi zjištěné vyšetřením krve.
- jestliže se u Vás plánuje operační zákrok v anestezii. Užívání léčivého přípravku Xigduo je třeba přerušit alespoň 48 hodin před plánovaným chirurgickým zákrokem v celkové anestezii a užívání přípravku Xigduo obnovit nejdříve 48 hodin po zákroku. Řiďte se radami lékaře předtím než přerušíte či obnovíte užívání přípravku.
- jestliže se u Vás plánuje injekční podání léčivého přípravku označovaného jako kontrastní látka, která obsahuje jód, např. před rentgenovým nebo CT vyšetřením. Je třeba tuto okolnost oznámit ošetřujícímu lékaři a přerušit užívání tohoto léčivého přípravku určitou dobu před a dva a více dnů poté, v závislosti na funkci ledvin. Zeptejte se svého lékaře, kdy můžete znovu zahájit léčbu.

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

Funkce ledvin

Funkci ledvin je nutné zkontrolovat před zahájením léčby tímto léčivým přípravkem a nejméně jednou ročně v průběhu léčby tímto přípravkem.

Glukosa v moči

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

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a přípravek Xigduo

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Lékaře informujte zvláště o následujícím:

- jestliže užíváte léky k odstranění vody z těla (diuretika). Váš lékař může chtít, abyste přerušil(a) užívání tohoto léčivého přípravku. Možné projevy ztráty příliš velkého množství tekutin z těla jsou vyjmenovány v bodě 4 “Možné nežádoucí účinky”.
- jestliže užíváte další léky ke snížení množství cukru v krvi jako je inzulin nebo léky s obsahem sulfonylmočoviny. Lékař Vám může poradit, abyste snížil(a) dávku těchto dalších léků, aby se předešlo příliš nízké hladině cukru v krvi (hypoglykémie).
- jestliže užíváte cimetidin, přípravek k léčbě problémů se žaludkem.
- jestliže užíváte bronchodilatancia (beta-2 agonisté) k léčbě astmatu.
- jestliže užíváte kortikoidy, které se užívají k léčbě zánětlivých onemocnění jako je astma a artritida (zánět kloubů).

Přípravek Xigduo a alkohol

Nekonzumujte alkohol, včetně léků s obsahem alkoholu, pokud užíváte tento léčivý přípravek, neboť alkohol může zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4 “Možné nežádoucí účinky”).

Těhotenství a kojení

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

Poradte se s lékařem, pokud si přejete kojit či kojíte předtím, než začnete užívat tento léčivý přípravek. V průběhu kojení byste neměla užívat tento léčivý přípravek. Není známo, zda tento přípravek přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

3. Jak se přípravek Xigduo užívá

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

Kolik tablet užívat

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

Užívání tohoto přípravku

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

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

Dieta a pohybová aktivita

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

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

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xigduo, než jste měl(a), může se objevit laktátová acidóza. Známkami laktátové acidózy jsou pocit na zvracení nebo zvracení, bolest břicha, svalové křeče, velká únava nebo obtížné dýchání. Pokus se Vám to přihodí, můžete potřebovat neodkladnou lékařskou pomoc, neboť

laktátová acidóza může vést ke komatu (ztrátě vědomí). Přestaňte ihned užívat tento léčivý přípravek a volejte ihned lékaři nebo jděte rovnou do nemocnice (viz bod 4). Vezměte s sebou balení přípravku.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Xigduo

Nezdvojnásobujte následující dávku tohoto léčivého přípravku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Xigduo

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Pokud si všimnete kteréhokoliv z následujících závažných nebo případně závažných nežádoucích účinků, navštivte co nejdříve lékaře.

- **Laktátová acidóza.** Metformin, jedna z léčivých látek tohoto léčivého přípravku, může vyvolat velmi vzácný (může se vyskytnout až u 1 z 10000 pacientů), avšak závažný nežádoucí účinek nazývaný "laktátová acidóza". Jedná se o tvorbu kyseliny mléčné v krvi, která může vést k úmrtí. Laktátová acidóza je neodkladnou lékařskou komplikací a musí být léčena v nemocnici. Zvláště ovlivňuje pacienty s poruchou funkce ledvin.

Známky "laktátové acidózy" jsou:

- pocit na zvracení a zvracení
- zvracení a bolest břicha
- svalové křeče
- velká únava
- obtížné dýchání

Pokud se Vám to přihodí, může být potřebná neodkladná lékařská péče v nemocnici, neboť laktátová acidóza může vést ke komatu (ztrátě vědomí). Ihned přestaňte užívat tento léčivý přípravek a volejte lékaře nebo jděte rovnou do nejbližší nemocnice. Balení tohoto přípravku vezměte s sebou.

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

- **Dehydratace,** ztráta velkého množství tělesných tekutin pozorovaná méně často (může se objevit až u 1 ze 100 pacientů)

Toto jsou známky dehydratace:

- sucho v ústech nebo spleená ústa, pocit velké žízně
- pocit velké ospalosti nebo únavy
- velmi malá či žádná tvorba moče
- rychlá srdeční akce.

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

Toto jsou známky závažné infekce močových cest:

- horečka a/nebo zimnice

- pocit pálení při močení
- bolest zad nebo v bocích.

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

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

- diabetická ketoacidóza pozorovaná vzácně (může se objevit až u 1 pacienta z 1000)
- Toto jsou známky diabetické ketoacidózy (viz též bod 2 Upozornění a opatření):
- zvýšené hladiny „ketolátek“ ve Vaší moči nebo krvi
 - rychlý úbytek tělesné hmotnosti
 - pocit nucení na zvracení nebo zvracení
 - bolest břicha
 - velká žízeň
 - zrychlené a hluboké dýchání
 - zmatenost
 - neobvyklá ospalost nebo únava
 - sladký pach dechu, sladká nebo kovová chuť v ústech nebo změněný pach Vaší moče nebo potu
- Tyto známky se mohou objevit bez ohledu na hladinu glukosy v krvi. Váš lékař může rozhodnout, že dočasně nebo trvale přeruší Vaši léčbu přípravkem Xigduo.

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

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

Toto jsou známky nízké hladiny cukru v krvi:

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

Váš lékař Vás poučí jakým způsobem řešit nízkou hladinu cukru v krvi a co dělat, pokud se dostaví kterýkoliv z příznaků uvedených výše.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté (mohou se objevit u více než 1 pacienta z 10)

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

Časté (mohou se objevit až u 1 pacienta z 10)

- infekce pohlavních orgánů (moučnivka) - penisu nebo pochvy (může se projevit podrážděním, svěděním, neobvyklým výtokem nebo zápachem)
- bolest zad
- tvorba většího množství moče než je obvyklé nebo potřeba častějšího močení
- změny množství cholesterolu a tuků v krvi (při vyšetření)
- změny množství červených krvinek v krvi (při vyšetření)
- změny chuti
- závratě

Méně časté (mohou se objevit až u 1 pacienta ze 100)

- žízeň
- zácpa
- probouzení ze spánku v průběhu noci kvůli potřebě močení

- sucho v ústech
- pokles tělesné hmotnosti
- změny laboratorních hodnot vyšetření krve (kreatinin nebo močovina)
- snížení funkce ledvin

Velmi vzácné (mohou se objevit až u 1 pacienta z 10000)

- snížení hladiny vitamínu B₁₂ v krvi
- abnormální funkční jaterní testy, zánět jater (hepatitida)
- zčervenání kůže (erytém), svědění nebo svědivá vyrážka (podobná kopřivce)

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Xigduo uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru nebo krabičce za Použitelné do:/EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Xigduo obsahuje

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

Jedna tableta Xigduo 5 mg/1000 mg potahované tablety (tablety) obsahuje dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 1000 mg.

- Dalšími složkami jsou:
 - Jádru tablety: hyprolosa (E463), mikrokrytalická celulóza (E460(i)), magnesium-stearát (E470b), sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A).
 - Potahová vrstva: polyvinylalkohol (E1203), makrogol 3350 (E1520(iii)), mastek (E553b), oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172) (jen Xigduo 5 mg/850 mg).

Jak přípravek Xigduo vypadá a co obsahuje toto balení

- Xigduo 5 mg/850 mg jsou oválné hnědé potahované tablety o rozměrech 9,5 x 20 mm. Na jedné straně označené „5/850“ a „1067“ na straně druhé.
- Xigduo 5 mg/1000 mg jsou oválné žluté potahované tablety o rozměrech 10,5 x 21,5 mm, Na jedné straně označené „5/1000“ a „1069“ na straně druhé.

Léčivé přípravky Xigduo 5 mg/850 mg potahované tablety a Xigduo 5 mg/1000 mg potahované tablety jsou dostupné v blistrech z PVC/Aclar/Al. Velikosti balení jsou 14, 28, 56 a 60 potahovaných tablet v neperforovaných blistrech, 60 x 1 potahovaných tablet v perforovaných jednodávkových blistrech a vícenásobné balení obsahující 196 (2 balení po 98) potahovaných tablet v neperforovaných blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Německo

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd

Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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