PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Xigduo 5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje dapagliflozin-propandiol monohidrat v količini, ki ustreza 5 mg dapagliflozina, in 850 mg metforminijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Rjave, bikonveksne, 9,5 x 20 mm velike, ovalne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "5/850" na eni strani in "1067" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xigduo je indicirano pri odraslih, starih 18 let in več, ki imajo sladkorno bolezen tipa 2, kot dodatek dieti in telesni dejavnosti za izboljšanje urejenosti glikemije:
• pri bolnikih, ki niso zadostno urejeni z uporabo samega metformina v največjem odmerku, ki ga prenesejo,
• v kombinaciji z drugimi antidiabetiki, vključno z insulinom, pri bolnikih, ki niso zadostno urejeni z metforminom in temi zdravili (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1 za razpoložljive podatke o različnih kombinacijah),
• pri bolnikih, ki že prejemajo kombinacijo dapagliflozina in metformina v ločenih tabletah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje
Bolniki, ki niso zadostno urejeni z metforminom v monoterapiji ali metforminom v kombinaciji z drugimi antidiabetiki, vključno z insulinom
Priporočeni odmerek je ena tableta 2-krat na dan. Vsaka tableta vsebuje fiksni odmerek dapagliflozina in metformina (glejte poglavje 2). Bolniki, ki niso zadostno urejeni s samim metforminom ali metforminom v kombinaciji z drugimi antidiabetiki, vključno z insulinom, morajo dobiti celokupni dnevni odmerek zdravila Xigduo, ki ustreza odmerku dapagliflozina 10 mg in celokupnemu dnevnemu odmerku metformina oziroma že uporabljanemu njegovemu najbližjemu terapevtsko ustreznemu odmerku. Če se zdravilo Xigduo uporablja v kombinaciji z insulinom ali insulinskim sekretagogom, npr. s sulfonilsečnino, pride v poštev, za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo, zmanjšanje odmerka insulina ali sulfonilsečnine (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Bolniki, ki prehajajo z ločenih tablet dapagliflozina in metformina
Bolniki, ki prehajajo z ločenih tablet dapagliflozina (celokupni dnevni odmerek 10 mg) in metformina na zdravilo Xigduo, morajo dobiti enak dnevni odmerek dapagliflozina in metformina, kot ga že jemljejo, ali najbližji terapevtsko ustrezni odmerek metformina.

Posebne skupine bolnikov
Okvara ledvic
Bolnikom z blago okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Tega zdravila se ne sme uporabljati pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (bolniki z očistkom kreatinina [CrCl] < 60 ml/min ali ocenjeno hitrostjo glomerularne filtracije [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m^2, glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

Okvara jeter
Pri bolnikih z okvaro jeter se tega zdravila ne sme uporabljati (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Starejši bolniki (stari 65 let ali več)
Ker se metformin deloma izloča skozi ledvice in ker je verjetnost zmanjšanega delovanja ledvic pri starejših bolnikih večja, je treba to zdravilo z naraščajočo starostjo uporabljati previdno. Za preprečitev laktacidoze, povezane z metforminom, je treba kontrolirati delovanje ledvic, še zlasti pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.3 in 4.4). Upoštevati je treba tudi tveganje za pomanjkanje volumna med uporabo dapagliflozina (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zaradi omejenih terapevtskih izkušenj z dapagliflozinom pri bolnikih, starih 75 let ali več, uvedba zdravljenja v tej populaciji ni priporočljiva.

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost zdravila Xigduo pri otrocih in mladostnikih v starosti od 0 do < 18 let nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe
Zdravilo Xigduo je treba uporabljati dvakrat na dan in s hrano, da bi zmanjšali z metforminom povezane neželene učinke na prebavilih.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Xigduo je kontraindicirano pri bolnikih s:

- preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- diabetično ketoacidozo, diabetično predkomo,
- zmerno in hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min, eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2),
- akutnimi motnjami, ki lahko spremenijo delovanje ledvic, kot so npr.:
  - dehidracija,
  - huda okužba,
  - šok,
- akutnimi ali kroničnimi boleznimi, ki lahko povzročijo hipoksijo tkiv, kot so npr.:
  - srčno popuščanje ali respiratorna insuficienca,
  - nedaven miokardni infarkt,
  - šok,
- okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2),
- akutno intoksikacijo z alkoholom, alkoholizmom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno
Zdravila Xigduo se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali za zdravljenje diabetične ketoacidoze.

Laktacidoza
Laktacidoza je zelo redek, vendar resen presnovni zaplet, ki se lahko pojavi zaradi kopičenja metformina (ki je sestavina tega zdravila) in ga brez takojšnjega zdravljenja spremlja velika umrljivost. Pri sladkornih bolnikih, ki so prejemali metformin, se je laktacidoza pojavila predvsem pri bolnikih s pomembno odpovedjo ledvic. Incidenco laktacidoze je mogoče in jo je treba zmanjšati tudi z ocenitvijo drugih spremljajočih dejavnikov tveganja, npr. slabe urejenosti sladkorne bolezni, ketoze, dolgotrajnega postenja, čezmernega uživanja alkohola, insuficience jeter in vseh motenj, povezanih s hipoksijo.

Diagnoza
Na možnost laktacidoze je treba pomisliti v primeru nespecifičnih znakov, npr. mišičnih krčev s prebavnimi motnjami, bolečinami v trebuhu in hudo astenijo.

Za laktacidozo so značilne acidotična dispneja, bolečine v trebuhu in hipotermija, ki jim sledi koma. Diagnostični laboratorijski izvidi so znižan pH krvi, koncentracija laktata v plazmi nad 5 mmol/l, povečana anionska vrzel in zvišano razmerje laktat/piruvat. Če obstaja sum na metabolično acidozo, je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti in bolnika takoj hospitalizirati (glejte poglavje 4.9).

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic
Učinkovitost dapagliflozina, ki je sestavina tega zdravila, je odvisna od delovanja ledvic. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je njegova učinkovitost manjša, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa verjetno ni učinkovit (glejte poglavje 4.2). Poleg tega se metformin izloča skozi ledvice in zmerna do huda insuficienca ledvic poveča tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4). Zato se tega zdravila ne sme uporabljati pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (bolniki z očistkom kreatinina < 60 ml/min ali ocenjeno hitrostjo glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m^2; glejte poglavje 4.3).

Delovanje ledvic je priporočljivo kontrolirati takole:
- Pred uvedbo zdravljenja in nato vsaj enkrat na leto (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).
- Pred uvedbo sočasnih zdravil, ki lahko zmanjšajo delovanje ledvic, in redno pozneje.
- V primeru delovanja ledvic, ki se bliža zmerni okvari ledvic, vsaj 2- do 4-krat na leto. Če delovanje ledvic upade na CrCl < 60 ml/min ali eGFR na < 60 ml/min/1,73 m^2, je treba z zdravljenjem prekiniti.

Zmanjšano delovanje ledvic je pri starejših bolnikih pogosto in asimptomatsko. Posebna previdnost je potrebna v okoliščinah, ko bi se lahko pojavila okvara delovanja ledvic, npr. na začetku zdravljenja z antihipertenzivi ali diuretiki ali ob uvedbi zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID).

Uporaba pri bolnikih s tveganjem za pomanjkanje volumna, hipotenzijo in/ali neravnovesjem elektrolitov
Zaradi svojega mehanizma delovanja dapagliflozin poveča diurezo ob spremljajočem zmernem znižanju krvnega tlaka (glejte poglavje 5.1), ki je lahko izrazitejše pri bolnikih z visoko koncentracijo glukoze v krvi.

To zdravilo ni priporočljivo za bolnike, ki prejemajo diuretike zanke (glejte poglavje 4.5) ali imajo pomanjkanje volumna, npr. zaradi akutne bolezni (npr. zaradi bolezni prebavil).

Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih bi z dapagliflozinom povzročen padec krvnega tlaka lahko pomenil tveganje, npr. pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo, bolnikih, ki se zdravijo z antihipertenzivi in imajo hipotenzijo v anamnezi, ali pri starejših bolnikih.

Pri bolnikih, ki prejemajo to zdravilo, je v primeru sočasnih stanj, ki lahko povzročijo pomanjkanje volumna, priporočljivo skrbno spremljati volumsko stanje (npr. s kliničnim pregledom, meritvami krvnega tlaka, laboratorijskimi preiskavami, vključno s hematokritom) in elektrolite. Če se pri bolniku pojavi pomanjkanje volumna, je zdravljenje s tem zdravilom priporočljivo začasno prekiniti, dokler pomanjkanje ni odpravljeno (glejte poglavje 4.8).

Diabetična ketoacidoza
V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja so bili pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci SGLT2 (vključno z dapagliflozinom), opisani redki primeri diabetične ketoacidoze (DKA), med njimi tudi smrtno nevarni. V številnih primerih je bila klinična slika te motnje neznačilna in koncentracija glukoze v krvi je bila le zmerno zvišana, pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Ali je verjetnost za DKA med uporabo večjih odmerkov dapagliflozina večja, ni znano.

Če se pojavijo nespecifični simptomi, npr. navzea, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, težko dihanje, zmedenost, neobičajna utrujenost ali zaspanost, je treba upoštevati možnost, da gre za diabetično ketoacidozo. Če se pojavijo ti simptomi, je treba takoj preveriti, ali gre za ketoacidozo, in sicer ne glede na koncentracijo glukoze v krvi.

V primeru suma na DKA ali potrjene DKA je treba zdravljenje z dapagliflozinom takoj prekiniti.

Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, sprejetih v bolnišnico zaradi večjega kirurškega posega ali akutne resne bolezni. V obeh primerih je mogoče dapagliflozin znova uvesti, ko se bolnikovo stanje stabilizira.

Pred uvedbo dapagliflozina je treba v bolnikovi anamnezi oceniti dejavnike, ki bi lahko povečevali nagnjenost h ketoacidozi.

Med bolniki s potencialno večjim tveganjem za DKA so bolniki z majhno funkcijsko rezervo celic beta (npr. bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z nizko vrednostjo C-peptida ali latentno avtoimunsko sladkorno boleznijo odraslih (LADA - *latent autoimmune diabetes in adults*) ali bolniki z anamnezo pankreatitisa), bolniki z boleznimi, ki zmanjšajo uživanje hrane ali povzročijo hudo dehidracijo, bolniki po zmanjšanju odmerka insulina in bolniki s povečano potrebo po insulinu zaradi akutne bolezni, kirurškega posega ali zlorabe alkohola. Pri takšnih bolnikih je treba zaviralce SGLT2 uporabljati previdno.

Bolnikom, ki se jim je kdaj med zdravljenjem z zaviralcem SGLT2 pojavila DKA, zaviralca SGLT2 ni priporočljivo znova uvesti, razen če je ugotovljen in odpravljen kakšen drug nedvomen sprožilni dejavnik.

Varnost in učinkovitost dapagliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 nista ugotovljeni in dapagliflozina se ne sme uporabljati za zdravljenje takšnih bolnikov. Maloštevilni podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da je DKA pri zdravljenju bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 z zaviralci SGLT2 pogosta.

Okužbe sečil
Okužbe sečil so bile v kumulativni analizi obdobja do 24 tednov z dapagliflozinom pogostejše kot s placebom (glejte poglavje 4.8). Pielonefritis se je pojavljal občasno in s podobno pogostostjo kot v primerjalni skupini. Izločanje glukoze z urinom je lahko povezano z večjim tveganjem za okužbe sečil, zato je treba med zdravljenjem pielonefritisa ali urosepse razmisliti o začasni prekinitvi uporabe tega zdravila.

Starejši bolniki (stari 65 let ali več)
Pri starejših bolnikih je verjetnejša okvara ledvic in/ali zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili, ki lahko povzročijo spremembe v delovanju ledvic, na primer z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE-I –

angiotensin-converting enzyme inhibitors) in antagonisti angiotenzina II tipa I (ARB – *angiotensin II type 1 receptor blockers*). Za starejše bolnike veljajo enaka priporočila glede delovanja ledvic kot za preostale bolnike (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8 in 5.1).

Med preiskovanci, starimi 65 let ali več, je bil delež neželenih učinkov, povezanih z okvaro ali odpovedjo ledvic, večji med prejemniki dapagliflozina kot med prejemniki placeba. Najpogosteje opisani neželeni učinek, povezan z delovanjem ledvic, je bilo zvišanje kreatinina v serumu; to zvišanje je bilo večinoma prehodno in reverzibilno (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki imajo lahko večje tveganje za pomanjkanje volumna in večjo verjetnost, da se zdravijo z diuretiki. Med preiskovanci, starimi 65 let ali več, je bil delež neželenih učinkov, povezanih s pomanjkanjem volumna, večji med prejemniki dapagliflozina (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, starih 75 let in več, je terapevtskih izkušenj malo. V tej populaciji ni priporočljivo uvesti zdravljenja (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Srčno popuščanje
Izkušenj v razredih I in II po NYHA je malo, izkušenj iz kliničnih študij dapagliflozina v razredih III in IV po NYHA pa ni.

Uporaba pri bolnikih, zdravljenih s pioglitazonom
Vzročna povezanost med dapagliflozinom in rakom sečnega mehurja sicer ni verjetna (glejte poglavji 4.8 in 5.3), a kot previdnostni ukrep tega zdravila ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s pioglitazonom. Razpoložljivi epidemiološki podatki za pioglitazon nakazujejo majhno povečanje tveganja za raka sečnega mehurja pri sladkornih bolnikih, zdravljenih s pioglitazonom.

Povečanje hematokrita
Med zdravljenjem z dapagliflozinom so opažali povečanje hematokrita (glejte poglavje 4.8), zato je potrebna previdnost pri bolnikih, ki že imajo povečan hematokrit.

Neraziskane kombinacije
Dapagliflozin ni raziskan v kombinaciji z analogi glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1).

Laboratorijske preiskave urina
Zaradi mehanizma delovanja tega zdravila imajo bolniki, ki jemljejo to zdravilo, pozitiven izvid preiskave za glukozo v urinu.

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev
Intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev pri radioloških preiskavah lahko povzroči odpoved ledvic. Ta pa lahko povzroči kopičenje metformina, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo. Zato je treba z uporabo tega zdravila prekiniti pred preiskavo ali ob času preiskave. Zdravila se ne sme znova uvesti prej kot 48 ur pozneje in to šele potem, ko je bilo delovanje ledvic znova ocenjeno in se je izkazalo za normalno (glejte poglavje 4.5).

Kirurški poseg
To zdravilo vsebuje metformin, zato je zdravljenje treba prekiniti 48 ur pred elektivno operacijo, ki bo opravljena v splošni, spinalni ali epiduralni anesteziji. Zdravljenja se ne sme uvesti prej kot 48 ur po operaciji ali ponovni vzpostavitvi oralne prehrane in se ga lahko uvede samo, če je bilo vzpostavljeno normalno delovanje ledvic.

Sprememba kliničnega stanja bolnikov s predhodno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2
To zdravilo vsebuje metformin. Zato je treba bolnika s sladkorno boleznijo tipa 2, ki je bil pred tem z metforminom dobro urejen, pa se mu pojavijo laboratorijske nepravilnosti ali klinična bolezen (zlasti

nejasna in slabo opredeljena bolezen), takoj pregledati glede znakov ketoacidoze ali laktacidoze. Takšen pregled mora vključevati določitev serumskih elektrolitov in ketonov, glukoze v krvi in, če je indicirano, pH krvi ter koncentracije laktata, piruvata in metformina v krvi. Če se pojavi kakršna koli oblika acidoze, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti in uvesti ustrezne korektivne ukrepe.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri zdravih preiskovancih sočasna uporaba večkratnih odmerkov dapagliflozina in metformina ne spremeni pomembno ne farmakokinetike dapagliflozina ne metformina.

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Xigduo niso izvedli. Naslednje navedbe temeljijo na informacijah, ki so na voljo za posamezni zdravilni učinkovini.

Dapagliflozin
Farmakodinamično medsebojno delovanje
Diuretiki
To zdravilo lahko pripomore k diuretičnemu učinku tiazidnih diuretikov in diuretikov zanke ter lahko poveča tveganje za dehidracijo in hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

Insulin in insulinski sekretagogi
Insulin in insulinski sekretagogi, kot so sulfonilsečnine, povzročajo hipoglikemijo. Zato bo morda, za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo, potreben manjši odmerek insulina ali insulinskega sekretagoga, če je uporabljen v kombinaciji z dapagliflozinom (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Farmakokinetično medsebojno delovanje
Presnova dapagliflozina poteka predvsem z glukuronidno konjugacijo, ki poteka z UDP-glukuronoziltransferazo 1A9 (UGT1A9).

V študijah *in vitro* dapagliflozin ni niti zaviral citokroma P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, niti induciral CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4. Zato ni pričakovati, da bi to zdravilo spremenilo presnovni očistek sočasno uporabljenih zdravil, ki jih presnavljajo ti encimi.

Vpliv drugih zdravil na dapagliflozin
Študije medsebojnega delovanja pri zdravih preiskovancih, opravljene v glavnem po raziskovalnem načrtu z enim odmerkom, kažejo, da pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, voglibos, hidroklorotiazid, bumetanid, valsartan ali simvastatin ne spremenijo farmakokinetike dapagliflozina.

Po sočasnem jemanju dapagliflozina in rifampicina (induktorja različnih aktivnih prenašalcev in encimov za presnovo zdravil), so zabeležili 22 % zmanjšanje sistemske izpostavljenosti (AUC) dapagliflozinu, vendar brez klinično pomembnega vpliva na 24-urno izločanje glukoze v urinu. Prilagoditev odmerjanja ni potrebna. Klinično pomembnega učinka pri uporabi z drugimi induktorji (npr. karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom) ni pričakovati.

Po sočasni uporabi dapagliflozina in mefenaminske kisline (zaviralca UGT1A9), so zabeležili 55 % povečanje sistemske izpostavljenosti dapagliflozinu, vendar brez klinično pomembnega učinka na 24-urno izločanje glukoze v urinu. Prilagoditev odmerjanja ni potrebna.

Vpliv dapagliflozina na druga zdravila
V študijah medsebojnega delovanja pri zdravih preiskovancih, ki so bile v glavnem izvedene po raziskovalnem načrtu z enim odmerkom, dapagliflozin ni spremenil farmakokinetike pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroklorotiazida, bumetanida, valsartana, digoksina (ki je substrat P-gp) ali varfarina (S-varfarina, ki je substrat CYP2C9); prav tako ni spremenil antikoagulantnih učinkov varfarina,

merjenih z INR. Kombinacija enkratnega odmerka 20 mg dapagliflozina in simvastatina (substrata CYP3A4) je povzročila 19 % povečanje AUC simvastatina in 31 % povečanje AUC simvastatinske kisline. Povečanje izpostavljenosti simvastatinu in simvastatinski kislini ne velja za klinično pomembno.

Druga medsebojna delovanja
Vplivi kajenja, prehrane, zeliščnih pripravkov in alkohola na farmakokinetiko dapagliflozina niso raziskani.

Pediatrična populacija
Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Metformin
Nepriporočljive kombinacije
Zaradi vsebnosti metformina v tem zdravilu obstaja večje tveganje za laktacidozo v primeru akutne intoksikacije z alkoholom (zlasti v primeru postenja, podhranjenosti ali okvare jeter) (glejte poglavje 4.4). Izogibati se je treba uživanju alkohola ali zdravil, ki vsebujejo alkohol.

Kationske snovi, ki se izločajo z ledvično tubularno sekrecijo (npr. cimetidin) lahko medsebojno delujejo z metforminom, tako da tekmujejo za skupne ledvične tubularne prenašalne sisteme. Študija pri sedmih normalnih zdravih prostovoljcih je pokazala, da je cimetidin v odmerku 400 mg dvakrat na dan povečal sistemsko izpostavljenost (AUC) metforminu za 50 % in njegovo C_{max} za 81 %. Zato je treba v primeru sočasne uporabe kationskih zdravil, ki se izločajo z ledvično tubularno sekrecijo, natančno kontrolirati urejenost glikemije, odmerek prilagoditi v okviru priporočenega odmerjanja in razmisliti o spremembah zdravljenja sladkorne bolezni.

Intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev pri radioloških preiskavah lahko povzroči odpoved ledvic ter s tem kopičenje metformina in tveganje za laktacidozo. Zato je treba z uporabo tega zdravila prekiniti pred preiskavo ali ob času preiskave. Zdravila se ne sme znova uvesti prej kot 48 ur pozneje in to šele potem, ko je bilo delovanje ledvic znova ocenjeno in se je izkazalo za normalno (glejte poglavje 4.4).

Kombinacije, ki zahtevajo previdnost
Glukokortikoidi (uporabljeni sistemsko ali lokalno), agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemičen učinek. Bolnika je treba s tem seznaniti in potrebne so pogostejše kontrole glukoze v krvi, zlasti na začetku zdravljenja s takšnimi zdravili. Če je potrebno, je treba odmerek antidiabetika, med zdravljenjem z drugim zdravilom in po njegovi prekinitvi, prilagoditi.

Diuretiki, zlasti diuretiki zanke, lahko povečajo tveganje za laktacidozo, ker lahko zmanjšajo delovanje ledvic.

Insulini in insulinski sekretagogi
Insulin in insulinski sekretagogi, kot so sulfonilsečnine, povzročajo hipoglikemijo. Zato bo morda, za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo, potreben manjši odmerek insulina ali insulinskega sekretagoga, če je uporabljen v kombinaciji z metforminom (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
O uporabi zdravila Xigduo ali dapagliflozina pri nosečnicah ni podatkov. Študije na podganah, ki so prejemale dapagliflozin, so pokazale toksične učinke na razvijajoče se ledvice v obdobju, ki ustreza drugemu in tretjemu trimesečju nosečnosti pri človeku (glejte poglavje 5.3). Zato tega zdravila ni priporočljivo uporabljati v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti. Maloštevilni podatki uporabe metformina pri nosečnicah ne kažejo večjega tveganja za prirojene malformacije. Študije metformina na

živalih ne kažejo učinkov na nosečnost, embrionalni ali fetalni razvoj, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Ko bolnica načrtuje nosečnost in med nosečnostjo je priporočljivo, da se sladkorna bolezen ne zdravi s tem zdravilom ampak naj se za vzdrževanje krvnega sladkorja čim bližje normalnim vrednostim uporabi insulin in s tem zmanjša tveganje za pojav malformacij ploda, ki so povezane z nenormalnimi vrednostmi sladkorja v krvi.

Dojenje
Ni znano, ali se to zdravilo ali dapagliflozin (in/ali njuni presnovki) pri človeku izločajo v materino mleko. Farmakodinamični in toksikološki podatki za živali, ki so na voljo, kažejo izločanje dapagliflozina oz. njegovih presnovkov v mleko ter farmakološke učinke pri dojenih mladičih (glejte poglavje 5.3). Metformin se v majhni količini izloča v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Tega zdravila se med obdobjem dojenja ne sme uporabljati.

Plodnost
Vpliv tega zdravila ali dapagliflozina na plodnost pri človeku ni raziskan. Pri podganjih samcih in samicah dapagliflozin v nobenem testiranem odmerku ni vplival na plodnost. Študije na živalih niso pokazale, da bi imel metformin toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Dapagliflozin in metformin nimata vpliva ali imata le zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnike je treba opozoriti na tveganje za hipoglikemijo, če je to zdravilo uporabljeno v kombinaciji z drugimi antidiabetiki za katere je znano, da povzročajo hipoglikemijo.

4.8 Neželeni učinki

Zdravilo Xigduo je dokazano bioekvivalentno s sočasno uporabljenima dapagliflozinom in metforminom (glejte poglavje 5.2). Terapevtskih kliničnih preskušanj s tabletami zdravila Xigduo niso izvedli.

Dapagliflozin skupaj z metforminom
Povzetek varnostnih značilnosti
V analizi 5 s placebom kontroliranih študij dapagliflozina, dodanega metforminu, so bili rezultati glede varnosti podobni kot v vnaprej opredeljeni kumulativni analizi 12 s placebom kontroliranih študij dapagliflozina (glejte Dapagliflozin, *Povzetek varnostnih značilnosti*, spodaj). V skupini, ki je prejemala kombinacijo dapagliflozina in metformina, niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov poleg tistih, ki so bili opisani z vsakim posameznim od njiju. V ločeni kumulativni analizi dapagliflozina, dodanega metforminu, so 623 preiskovancev zdravili z 10 mg dapagliflozina, dodanega metforminu, 523 pa s kombinacijo placeba in metformina.

Dapagliflozin
Povzetek varnostnih značilnosti
Vnaprej opredeljena kumulativna analiza 13 s placebom kontroliranih študij je zajela 2.360 preiskovancev, zdravljenih z 10 mg dapagliflozina, in 2.295 preiskovancev, ki so prejemali placebo.

Najpogosteje zabeleženi neželeni učinek je bila hipoglikemija. Odvisna je bila od vrste osnovnega zdravljenja, uporabljenega v posamezni študiji. Pogostnost blagih hipoglikemij je bila med skupinami podobna, vključno s placebom, z izjemo študij zdravljenja z dodatkom sulfonilsečnin in dodatkom insulina. Pri kombiniranih zdravljenjih s sulfonilsečnino in dodatkom insulina je bil delež hipoglikemij večji (glejte *Hipoglikemija*, spodaj).

Seznam neželenih učinkov v preglednici
V s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih kombinacije dapagliflozina in metformina, kliničnih preskušanjih dapagliflozina, kliničnih preskušanjih metformina in med obdobjem po odobritvi dovoljenja za promet so ugotovili naslednje neželene učinke. Za nobenega ni bilo ugotovljeno, da bi bil povezan z odmerkom. Spodaj našteti neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti in organskem sistemu. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1. Neželeni učinki dapagliflozina in metformina s takojšnjim sproščanjem na podlagi kliničnih preskušanj in postmarketinških podatkov[a]

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Infekcijske in parazitske bolezni		vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil[*,b,c] okužba sečil[*,b,d]	glivična okužba[**]		
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija (med uporabo s sulfonilsečninami ali insulinom)[b]		pomanjkanje volumna[b,e] žeja[**]	diabetična ketoacidoza[k]	laktacidoza pomanjkanje vitamina B_{12}[h,§]
Bolezni živčevja		motnje okušanja[§] omotica			
Bolezni prebavil	gastrointestinalni simptomi[i,§]		zaprtost[**] suha usta[**]		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					motnje delovanja jeter[§] hepatitis[§]
Bolezni kože in podkožja					urtikarija[§] eritem[§] srbenje[§]
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu[*]			
Bolezni sečil		dizurija[*] poliurija[*,f]	nikturija[**] okvara ledvic[**,b]		
Motnje reprodukcije in dojk			vulvovaginalno srbenje[**] srbenje spolovil[**]		
Preiskave		zvišan hematokrit[g] zmanjšan ledvični očistek kreatinina[b] dislipidemija[j]	zvišanje kreatinina v krvi[**,b] zvišanje sečnine v krvi[**]		

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
			zmanjšanje telesne mase**		

[a]Preglednica prikazuje neželene učinke na podlagi do 24-tedenskih (kratkoročnih) podatkov, ne glede na glikemično reševanje, razen kjer je označeno s § – v teh primerih temeljijo neželeni učinki in kategorije pogostnosti na informacijah iz povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za metformin, dostopnih v Evropski uniji.
[b]Za dodatne informacije glejte ustrezno podpoglavje spodaj.
[c]Vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil vključuje npr. definirane prednostne izraze: vulvovaginalna glivična okužba, okužba nožnice, balanitis, glivična okužba spolovil, vulvovaginalna kandidoza, vulvovaginitis, balanitis candida, genitalna kandidoza, okužba spolovil, okužba spolovil pri moškem, okužba spolnega uda, vulvitis, bakterijski vaginitis, absces vulve.
[d]Okužbe sečil obsegajo naslednje prednostne izraze, naštete v zaporedju opisanih pogostnosti: okužba sečil, cistitis, okužba sečil z Escherichio, okužba genitourinarnega trakta, pielonefritis, trigonitis, uretritis, okužba ledvic in prostatitis.
[e]Pomanjkanje volumna vključuje npr. definirane prednostne izraze: dehidracija, hipovolemija, hipotenzija.
[f]Poliurija vključuje prednostne izraze: polakisurija, poliurija, zmanjšano izločanje urina.
[g]Povprečni odstotek spremembe hematokrita od izhodišča je bil 2,30 % z 10 mg dapagliflozina in -0,33 % s placebom. Vrednosti hematokrita > 55 % so bile zabeležene pri 1,3 % preiskovancev, zdravljenih z 10 mg dapagliflozina, in pri 0,4 % tistih, ki so prejemali placebo.
[h]Dolgotrajno zdravljenje z metforminom je bilo povezano z zmanjšanjem absorpcije vitamina B12; to lahko zelo redko povzroči klinično pomembno pomanjkanje vitamina B12 (npr. megaloblastno anemijo).
[i]Gastrointestinalni simptomi, npr. navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba apetita, se najpogosteje pojavijo med uvedbo zdravljenja in večinoma spontano minejo.
[j]Povprečni odstotek spremembe od izhodišča za 10 mg dapagliflozina v primerjavi s placebom je bil: celotni holesterol 2,5 % v prim. z 0,0 %, holesterol HDL 6,0 % v prim. z 2,7 %, holesterol LDL 2,9 % v prim. z -1,0 %, trigliceridi -2,7 % v prim. z -0,7 %.
[k]Glejte poglavje 4.4
*Opisano pri ≥ 2 % preiskovancev ter pri ≥ 1 % več in pri vsaj 3 preiskovancih več med uporabo 10 mg dapagliflozina kot med uporabo placeba.
**Po navedbi raziskovalca morda povezano, verjetno povezano ali povezano s preizkušanim zdravilom ter opisano pri ≥ 0,2 % preiskovancev ter pri ≥ 0,1 % več in pri vsaj 3 preiskovancih več med uporabo 10 mg dapagliflozina kot med uporabo placeba.

Opis izbranih neželenih učinkov

Dapagliflozin skupaj z metforminom

Hipoglikemija

V študijah dapagliflozina v kombinaciji z metforminom so bile blage hipoglikemije podobno pogoste v skupini, zdravljeni z 10 mg dapagliflozina skupaj z metforminom (6,9 %), kot v skupini, ki je prejemala placebo in metformin (5,5 %). Hudih hipoglikemij niso zabeležili.

V študiji dodatka metforminu in sulfonilsečnini, v obdobju do 24 tednov, so blage hipoglikemije zabeležili pri 12,8 % preiskovancev, ki so prejemali 10 mg dapagliflozina skupaj z metforminom in sulfonilsečnino, ter pri 3,7 % preiskovancev, ki so prejemali placebo skupaj z metforminom in sulfonilsečnino. Hudih hipoglikemij niso zabeležili.

Dapagliflozin

Hipoglikemija

Pogostnost hipoglikemij je bila odvisna od vrste osnovnega zdravljenja v posamezni študiji.

V študijah dapagliflozina kot dodatka metforminu ali kot dodatka sitagliptinu (z metforminom ali brez njega) je bila pogostnost blagih hipoglikemij med terapevtskimi skupinami podobna (< 5 %), vključno s placebom do 102 tedna zdravljenja. V vseh študijah je bilo hudih hipoglikemij malo, njihova pogostost pa je bila med skupinami, zdravljenimi z dapagliflozinom oziroma s placebom, primerljiva. V študiji z dodatkom insulinskemu zdravljenju so opažali večje deleže hipoglikemij (glejte poglavje 4.5).

V študiji dodatka k insulinu do 104 tedne so hude hipoglikemije do 24. oziroma 104. tedna zabeležili pri 0,5 % oziroma 1,0 % prejemnikov kombinacije 10 mg dapagliflozina in insulina ter pri 0,5 % prejemnikov kombinacije placeba in insulina. Do 24. oziroma 104. tedna so blage hipoglikemije zabeležili pri 40,3 % oziroma 53,1 % prejemnikov kombinacije 10 mg dapagliflozina in insulina ter pri 34,0 % oziroma 41,6 % prejemnikov kombinacije placeba in insulina.

Pomanjkanje volumna
O učinkih, povezanih s pomanjkanjem volumna (vključno z dehidracijo, hipovolemijo ali hipotenzijo) so poročali pri 1,1 % oseb, ki so prejemale 10 mg dapagliflozina, in 0,7 % oseb, ki so prejemale placebo. Resni neželeni učinki so se pojavili pri < 0,2 % oseb in so bili med skupinama z 10 mg dapagliflozina in s placebom uravnoteženi (glejte poglavje 4.4).

Vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil
Vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil so bile opisane pri 5,5 % oseb, ki so prejemale 10 mg dapagliflozina, in pri 0,6 % oseb, ki so prejemale placebo. Večina okužb je bila blagih do zmernih in preiskovanci so se odzvali na začetno standardno zdravljenje in okužbe so le redko povzročile prekinitev zdravljenja z dapagliflozinom. Te okužbe so bile pogostejše pri ženskah (8,4 % z dapagliflozinom in 1,2 % s placebom), osebe z anamnezo pa so imele večjo verjetnost za ponavljajoče se okužbe.

Okužbe sečil
Okužbe sečil so bile pogosteje opisane z dapagliflozinom kot s placebom (4,7 % v primerjavi s 3,5 %; glejte poglavje 4.4). Večina okužb je bila blagih do zmernih in preiskovanci so se odzvali na začetno standardno zdravljenje in okužbe so le redko povzročile prekinitev zdravljenja z dapagliflozinom. Te okužbe so bile pogostejše pri ženskah, osebe z anamnezo pa so imele večjo verjetnost za ponavljajoče se okužbe.

Zvišan kreatinin
Neželene učinke, povezane z zvišanjem kreatinina, so združili v skupino (npr. zmanjšan ledvični očistek kreatinina, okvara ledvic, zvišan kreatinin v krvi in zmanjšana hitrost glomerularne filtracije). Ta skupina učinkov je bila opisana pri 3,2 % bolnikov, ki so prejemali 10 mg dapagliflozina, in pri 1,8 % tistih, ki so prejemali placebo.Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali blago okvaro ledvic (izhodiščna ocenjena hitrost glomerularne filtracije [eGFR] ≥ 60 ml/min/1,73 m2) je bila ta skupina učinkov opisana pri 1,3 % bolnikov, ki so prejemali 10 mg dapagliflozina, in pri 0,8 % tistih, ki so prejemali placebo.Te reakcije so bile pogostejše pri bolnikih z izhodiščno ocenjeno hitrostjo glomerularne filtracije [eGFR] ≥ 30 in < 60 ml/min/1,73 m2 (18,5 % z 10 mg dapagliflozina in 9,3 % s placebom).

Dodatne ocene bolnikov, ki so imeli z ledvicami povezane neželene učinke, so pokazale, da se je večini kreatinin v serumu spremenil za ≤ 0,5 mg/dl v primerjavi z izhodiščem. Zvišanja kreatinina so bila med stalnim zdravljenjem na splošno prehodna in po prenehanju zdravljenja reverzibilna.

Paratiroidni hormon (PTH)
Opažali so majhna zvišanja koncentracije PTH v serumu; zvišanja so bila večja pri preiskovancih z večjo izhodiščno koncentracijo PTH. Merjenja mineralne gostote kosti pri bolnikih z normalno ali blago okvaro ledvic v dveletnem obdobju zdravljenja niso pokazala izgube kostne mase.

Malignomi
Med kliničnimi preskušanji je bil celotni delež oseb z malignimi ali nespecificiranimi tumorji med tistimi, ki so prejemali dapagliflozin (1,50 %), in tistimi, ki so prejemali placebo/primerjalno zdravilo (1,50 %), podoben. Podatki, dobljeni na živalih, niso pokazali signalov kancerogenosti ali mutagenosti (glejte poglavje 5.3). Pri obravnavi primerov tumorjev v različnih organskih sistemih je bilo relativno tveganje z dapagliflozinom večje od 1 za nekatere tumorje (sečnega mehurja, prostate, dojke) in manjše od 1 za druge (npr. krvi in limfatičnega sistema, jajčnikov, sečil), tako da celotno tveganje za tumorje v povezavi

z dapagliflozinom ni bilo povečano. Povečanje/zmanjšanje tveganja ni bilo statistično značilno v nobenem od organskih sistemov. Glede na pomanjkanje izsledkov glede tumorjev v predkliničnih študijah in zaradi kratke latence med prvo izpostavljenostjo zdravilu in diagnozo tumorja vzročna povezanost ni verjetna. Ker je treba številčno neravnovesje tumorjev dojke, mehurja in prostate obravnavati previdno, ga bodo še naprej preučevali v študijah po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom.

Posebne skupine bolnikov
Starejši bolniki (stari 65 let ali več)
Pri preiskovancih, starih 65 let ali več, so neželene učinke, povezane z okvaro ali odpovedjo ledvic, zabeležili pri 7,7 % tistih, ki so prejemali dapagliflozin, in pri 3,8 % tistih, ki so prejemali placebo (glejte poglavje 4.4). Najpogosteje opisani neželeni učinek, povezan z delovanjem ledvic, je bilo zvišanje kreatinina v serumu. Večina teh učinkov je bila prehodnih in reverzibilnih. Pri preiskovancih, starih 65 let ali več, so neželeni učinek pomanjkanja volumna (najpogosteje opisan kot hipotenzija) zabeležili pri 1,7 % tistih, ki so prejemali dapagliflozin, in pri 0,8 % tistih, ki so prejemali placebo (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Odstranjevanje dapagliflozina s hemodializo ni raziskano. Najučinkovitejši način za odstranitev metformina in laktata je hemodializa.

Dapagliflozin
Enkratni peroralni odmerki dapagliflozina do 500 mg (to je 50-kratni največji priporočeni odmerek za človeka) pri zdravih osebah niso povzročili toksičnih učinkov. Ti preiskovanci so imeli v obdobju, ki je bilo odvisno od odmerka (vsaj 5 dni po odmerku 500 mg), v urinu zaznavno glukozo, brez dehidracije, hipotenzije ali neravnovesja elektrolitov in brez klinično pomembnega vpliva na interval QTc. Incidenca hipoglikemij je bila podobna kot pri placebu. V kliničnih študijah, v katerih so zdravim osebam in bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 dva tedna dajali odmerke do 100 mg enkrat na dan (to je 10-kratni največji priporočeni odmerek za človeka), je bila incidenca hipoglikemij rahlo večja kot s placebom in ni bila povezana z odmerkom. Deleži neželenih učinkov, vključno z dehidracijo in hipotenzijo, so bili podobni kot s placebom. Ugotovili niso nobenih klinično pomembnih z odmerkom povezanih sprememb laboratorijskih parametrov, vključno z elektroliti v serumu in biološkimi označevalci delovanja ledvic.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti ustrezno podporno zdravljenje, kot ga narekuje bolnikovo klinično stanje.

Metformin
Velik čezmeren odmerek ali sočasna tveganja metformina lahko povzročijo laktacidozo. Laktacidoza je nujno stanje, ki ga je treba zdraviti v bolnišnici.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov, oznaka ATC: A10BD15

Mehanizem delovanja
Zdravilo Xigduo je kombinacija dveh antihiperglikemičnih učinkovin z različnima in komplementarnima mehanizmoma delovanja, ki izboljšata urejenost glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: dapagliflozina, zaviralca natrij-glukoznega soprenašalca 2 (SGLT2 – *sodium glucose co-transporter 2*), in metforminijevega klorida, ki spada v skupino bigvanidov.

Dapagliflozin
Dapagliflozin je zelo močan (K_i: 0,55 nM), selektiven in reverzibilen zaviralec natrij-glukoznega soprenašalca 2 (SGLT2).

SGLT2 je selektivno izražen v ledvicah in brez zaznavne izraženosti v več kot 70 drugih tkivih, vključno z jetri, skeletnimi mišicami, maščobnim tkivom, dojkami, sečnim mehurjem in možgani. SGLT2 je glavni prenašalec, odgovoren za reabsorpcijo glukoze iz glomerularnega filtrata nazaj v krvni obtok. Reabsorpcija filtrirane glukoze se pri sladkorni bolezni tipa 2 nadaljuje kljub hiperglikemiji. Dapagliflozin izboljša koncentracijo glukoze v plazmi na tešče in postprandialno, ker zmanjša ledvično reabsorpcijo glukoze in tako povzroči izločanje glukoze v urinu. To izločanje glukoze (glukuretični učinek) je opazno že po prvem odmerku, je stalno v 24-urnem intervalu odmerjanja in se med obdobjem zdravljenja ohrani. Količina glukoze, ki se tako odstrani skozi ledvice, je odvisna od koncentracije glukoze v krvi in od hitrosti glomerularne filtracije (GFR). Dapagliflozin ne poslabša normalnega endogenega nastajanja glukoze v odziv na hipoglikemijo. Dapagliflozin deluje neodvisno od izločanja in delovanja insulina. V kliničnih študijah dapagliflozina so ugotovili izboljšanje homeostatske modelne ocene delovanja celic beta (HOMA celic beta).

Izločanje glukoze v urinu (glukureza) zaradi dapagliflozina je povezano z izgubo kalorij in zmanjšanjem telesne mase. Zavrtje soprenosa glukoze in natrija z dapagliflozinom spremljata tudi blaga diureza in prehodna natriureza.

Dapagliflozin ne zavira drugih prenašalcev glukoze, pomembnih za prenos glukoze v periferna tkiva, in je > 1.400-krat bolj selektiven za SGLT2 kot za SGLT1, tj. glavnega prenašalca, odgovornega za absorpcijo glukoze v črevesu.

Metformin
Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnimi učinki, ki znižuje bazalno in postprandialno glukozo v plazmi. Ker ne spodbuja izločanja insulina, ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje po treh mehanizmih:
- z zmanjšanjem nastajanja glukoze v jetrih z zavrtjem glukoneogeneze in glikogenolize,
- z zmernim povečanjem občutljivosti za insulin, s čimer izboljša periferni privzem glukoze in porabo v mišicah,
- z upočasnitvijo absorpcije glukoze iz črevesa.

Metformin z delovanjem na glikogen-sintazo spodbuja znotrajcelično sintezo glikogena. Metformin poveča prenašalno kapaciteto specifičnih vrst membranskih prenašalcev glukoze (GLUT-1 in GLUT-4).

Farmakodinamični učinki
Dapagliflozin
Pri zdravih osebah in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 se je po uporabi dapagliflozina povečala količina glukoze, izločene z urinom. Med 12-tedensko uporabo 10 mg dapagliflozina na dan se je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z urinom izločilo približno 70 g glukoze na dan (to ustreza 280 kcal/dan). Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so dobivali 10 mg dapagliflozina na dan do 2 leti, so ugotovili konstantno izločanje glukoze.

To izločanje glukoze z urinom z dapagliflozinom pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 povzroči tudi osmotsko diurezo in povečanje količine urina. Povečana količina urina je bila pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, zdravljenih z 10 mg dapagliflozina, prisotna še 12. teden in je znašala približno 375 ml/dan. Povečana količina urina je bila povezana z majhnim in prehodnim povečanjem izločanja natrija z urinom, ki pa ga niso spremljale spremembe koncentracije natrija v serumu.

Prehodno se je povečalo tudi izločanje sečne kisline z urinom (za 3 do 7 dni) in spremljalo ga je trajno znižanje koncentracije sečne kisline v serumu. Po 24 tednih je znižanje koncentracije sečne kisline v serumu segalo od -48,3 do -18,3 mikromolov/l (-0,87 do -0,33 mg/dl).

Farmakodinamiko 5 mg dapagliflozina dvakrat na dan in 10 mg dapagliflozina enkrat na dan so primerjali pri zdravih preiskovancih. V stanju dinamičnega ravnovesja sta bila zavrtje ledvične reabsorpcije glukoze in količina z urinom izločene glukoze v 24-urnem obdobju enaka z obema odmernima shemama.

Metformin
Pri človeku metformin (neodvisno od svojega vpliva na glikemijo) ugodno vpliva na presnovo lipidov. To je bilo v terapevtskih odmerkih dokazano v kontroliranih srednjeročnih in dolgoročnih kliničnih študijah: metformin zniža koncentracijo celotnega holesterola, holesterola LDL in trigliceridov.

V kliničnih študijah je bila uporaba metformina povezana s stabilno telesno maso ali manjšo izgubo telesne mase.

Klinična učinkovitost in varnost
Sočasno uporabo dapagliflozina in metformina so raziskali pri preiskovancih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki niso bili zadostno urejeni z metforminom samim ali v kombinaciji z zaviralcem DPP-4 (sitagliptin), sulfonilsečnino ali insulinom. Zdravljenje s kombinacijo dapagliflozina in metformina je v primerjavi s kombinacijo placeba in metformina v vseh odmerkih klinično pomembno in statistično značilno izboljšalo HbA1c in glukozo v plazmi na tešče. Ti klinično pomembni učinki na glikemijo so se ohranili v dolgoročnih podaljšanjih do 104 tedne. Znižanje HbA1c so ugotovili tudi po podskupinah, vključno po spolu, starosti, rasi, trajanju bolezni in izhodiščnem indeksu telesne mase (ITM). Poleg tega so 24. teden s kombinacijo dapagliflozina in metformina v primerjavi s kontrolami ugotovili klinično pomembno in statistično značilno povprečno spremembo telesne mase od izhodišča. Zmanjšanje telesne mase se je ohranilo v dolgoročnih podaljšanjih do 208 tednov. Poleg tega se je metforminu dodano zdravljenje z dapagliflozinom dvakrat na dan pri preiskovancih s sladkorno boleznijo tipa 2 izkazalo za učinkovito in varno. Poleg tega sta bili pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 in hipertenzijo opravljeni dve 12-tedenski, s placebom kontrolirani študiji.

Urejenost glikemije
V 52-tedenski, z zdravilno učinkovino kontrolirani študiji neinferiornosti (z 52-tedenskim in 104-tedenskim obdobjem podaljšanja) so 10 mg dapagliflozina ocenjevali kot dodatek zdravljenju z metforminom v primerjavi s sulfonilsečnino (glipizid) kot dodatkom zdravljenju z metforminom pri bolnikih z neustrezno urejenostjo glikemije (HbA1c > 6,5 % in ≤ 10 %). Rezultati so pokazali podobno povprečno znižanje HbA1c od izhodišča do 52. tedna kot z glipizidom, s čimer je bila dokazana neinferiornost (preglednica 2). 104. teden je bila korigirana povprečna sprememba HbA1c od izhodišča z dapagliflozinom -0,32 % in z glipizidom -0,14 %. 208. teden je bila korigirana povprečna sprememba HbA1c od izhodišča z dapagliflozinom -0,10 % in z glipizidom 0,20 %. 52., 104. in 208. teden je imel vsaj eno hipoglikemijo značilno manjši delež preiskovancev v skupini z dapagliflozinom (3,5 %, 4,3 % in 5,0 %) kot v skupini z glipizidom (40,8 %, 47 % in 50,0 %). Delež preiskovancev, ki so 104. teden in 208. teden še ostali v študiji, je bil v skupini z dapagliflozinom 56,2 % in 39,7 % ter v skupini z glipizidom 50,0 % in 34,6 %.

Preglednica 2. Rezultati z zdravilno učinkovino kontrolirane študije, ki je primerjala dapagliflozin z glipizidom kot dodatkom metforminu po 52 tednih (LOCF[a])

Parameter	Dapagliflozin + metformin	Glipizid + metformin
N[b]	400	401
HbA1c (%)		
Izhodišče (povprečje)	7,69	7,74
Sprememba od izhodišča[c]	-0,52	-0,52
Razlika v primerjavi s kombinacijo glipizid + metformin[c] (95 % IZ)	0,00[d] (-0,11, 0,11)	
Telesna masa (kg)		
Izhodišče (povprečje)	88,44	87,60
Sprememba od izhodišča[c]	-3,22	1,44
Razlika v primerjavi s kombinacijo glipizid + metformin[c] (95 % IZ)	-4,65[*] (-5,14, -4,17)	

[a]LOCF: prenos zadnjega opažanja [*Last observation carried forward*]
[b]Randomizirani in zdravljeni preiskovanci z izhodiščno in vsaj še eno poizhodiščno meritvijo učinkovitosti
[c]Povprečje najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost
[d]Neinferiorno v primerjavi s kombinacijo glipizid + metformin
[*]Vrednost p < 0,0001

Dapagliflozin kot dodatek bodisi metforminu samemu, metforminu v kombinaciji s sitagliptinom, sulfonilsečnino ali insulinom (z dodatnimi peroralnimi antidiabetiki (vključno z metforminom) ali brez njih) je po 24 tednih statistično značilno znižal HbA1c v primerjavi s prejemniki placeba (p < 0.0001, preglednice 3, 4 in 5). Dapagliflozin v odmerku 5 mg dvakrat na dan je po 16 tednih statistično značilno znižal HbA1c v primerjavi s prejemniki placeba (p < 0,0001, preglednica 3).

Znižanje HbA1c, opaženo 24. teden, se je ohranilo v študijah kombinacij z dodatkom. V študiji dodatka metforminu se je znižanje HbA1c ohranilo do 102. tedna (korigirana povprečna sprememba od izhodišča z 10 mg dapagliflozina -0,78 % in s placebom 0,02 %). Po 48 tednih uporabe kombinacije metformina in sitagliptina je bila korigirana povprečna sprememba od izhodišča z 10 mg dapagliflozina -0,44 % in s placebom 0,15 %. 104. teden je bilo z insulinom (z dodatnim peroralnim antidiabetikom (vključno z metforminom) ali brez njega) znižanje HbA1c -0,71 % oziroma -0,06 % (korigirana povprečna sprememba z 10 mg dapagliflozina oziroma s placebom). Pri preiskovancih, zdravljenih z 10 mg dapagliflozina, je ostal odmerek insulina 48. in 104. teden v primerjavi z izhodiščem stabilen; povprečni odmerek je bil 76 i.e./dan. V skupini s placebom so 48. teden ugotovili povečanje za 10,5 i.e./dan (povprečni odmerek 84 i.e./dan) in 104. teden povečanje za 18,3 i.e./dan (povprečni odmerek 92 i.e./dan) v primerjavi z izhodiščem. Delež preiskovancev, ki so 104. teden še ostali v študiji, je bil v skupini z 10 mg dapagliflozina 72,4 % in v skupini s placebom 54,8 %.

V ločeni analizi preiskovancev, ki so prejemali insulin in metformin, so pri preiskovancih, zdravljenih z dapagliflozinom v kombinaciji z insulinom in metforminom, ugotovili podobna znižanja HbA1c kot v celotni študijski populaciji. Po 24 tednih se je HbA1c pri preiskovancih, zdravljenih z dapagliflozinom v kombinaciji z insulinom in metforminom, v primerjavi z izhodiščem spremenil za -0,93 %.

Preglednica 3. Rezultati s placebom kontrolirane študije dapagliflozina kot dodatek metforminu samemu ali metforminu v kombinaciji s sitagliptinom po 24 tednih (LOCF[a])

	Kombinacija z dodatkom					
	Metformin		**Metformin[1, b]**		**Metformin[1] + sitagliptin[2]**	
	Dapagliflozin 10 mg enkrat na dan	**Placebo enkrat na dan**	**Dapagliflozin 5 mg dvakrat na dan**	**Placebo dvakrat na dan**	**Dapagliflozin 10 mg enkrat na dan**	**Placebo enkrat na dan**
N[c]	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Izhodišče (povprečje)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Sprememba od izhodišča[d]	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Razlika v primerjavi s placebom[d] (95 % IZ)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,35* (-0,52, -0,18)		-0,40* (-0,58, -0,23)	
Preiskovanci (%), ki so dosegli: HbA1c < 7%						
Korigirano za izhodišče	40,6**	25,9	38,2** (N = 90)	21,4 (N = 87)		
Telesna masa (kg)						
Izhodišče (povprečje)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Sprememba od izhodišča[d]	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Razlika v primerjavi s placebom[d] (95 % IZ)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,88*** (-2,52, -1,24)		-1,87* (-2,61, -1,13)	

[1]Metformin ≥ 1500 mg/dan, [2]Sitagliptin 100 mg/dan

[a]LOCF: prenos zadnjega opažanja (pred rešilnim zdravljenjem za preiskovance s takšnim zdravljenjem) [*Last observation carried forward*]

[b]S placebom kontrolirana 16-tedenska študija

[c]Vsi randomizirani preiskovanci, ki so prejeli vsaj en odmerek dvojno slepljenega raziskovanega zdravila med kratkoročnim dvojno slepim obdobjem

[d]Povprečje najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost

*Vrednost p < 0,0001 v primerjavi s kombinacijo placebo + peroralni antidiabetik

**Vrednost p < 0,05 v primerjavi s kombinacijo placebo + peroralni antidiabetik

***Odstotek spremembe telesne mase so analizirali kot sekundarni opazovani dogodek (p < 0,0001); absolutno spremembo telesne mase (v kg) so analizirali z nominalno vrednostjo p (p < 0,0001).

Preglednica 4. Rezultati 24-tedenske, s placebom kontrolirane študije dapagliflozina v kombinaciji z dodatkom metformina in sulfonilsečnine

	Kombinacija z dodatkom	
	Sulfonilsečnina + metformin[1]	
	Dapagliflozin 10 mg	**Placebo**
N[a]	108	108
HbA1c (%)[b]		
Izhodišče (povprečje)	8,08	8,24
Sprememba od izhodišča[c]	-0,86	-0,17
Razlika v primerjavi s placebom[c] (95 % IZ)	-0,69* (-0,89, -0,49)	
Preiskovanci (%), ki so dosegli: HbA1c < 7 %		
Korigirano za izhodišče	31,8*	11,1
Telesna masa (kg)		
Izhodišče (povprečje)	88,57	90,07
Sprememba od izhodišča[c]	-2,65	-0,58
Razlika v primerjavi s placebom[c] (95 % IZ)	-2,07* (-2,79, -1,35)	

[1]Metformin (v obliki s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem) ≥ 1500 mg/dan ter največji tolerirani odmerek (ki je moral biti vsaj polovica največjega odmerka) sulfonilsečnine, vsaj 8 tednov pred vključitvijo

[a]Randomizirani in zdravljeni bolniki z izhodiščno in vsaj še 1 poizhodiščno meritvijo učinkovitosti

[b]HbA1c analiziran z LRM (analiza longitudinalnih ponavljajočih se meritev)

[c] Povprečje najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost

*Vrednost p < 0,0001 v primerjavi s kombinacijo placebo + peroralni antidiabetik (antidiabetiki)

Preglednica 5. Rezultati s placebom kontrolirane študije dapagliflozina v kombinaciji z insulinom (samim ali skupaj s peroralnim antidiabetikom, vključno z metforminom) po 24 tednih (LOCF[a])

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + insulin ± peroralni antidiabetiki[2]	Placebo + insulin ± peroralni antidiabetiki[2]
N[b]	194	193
HbA1c (%)		
Izhodišče (povprečje)	8,58	8,46
Sprememba od izhodišča[c]	-0,90	-0,30
Razlika v primerjavi s placebom[c] (95 % IZ)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Telesna masa (kg)		
Izhodišče (povprečje)	94,63	94,21
Sprememba od izhodišča[c]	-1,67	0,02
Razlika v primerjavi s placebom[c] (95 % IZ)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Povprečni dnevni odmerek insulina (i.e.)[1]		
Izhodišče (povprečje)	77,96	73,96
Sprememba od izhodišča[c]	-1,16	5,08
Razlika v primerjavi s placebom[c] (95 % IZ)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Preiskovanci z znižanjem povprečnega dnevnega odmerka insulina za vsaj 10 % (%)	19,7**	11,0

[a]LOCF: prenos zadnjega opažanja (pred ali na datum prvega zvišanja insulina, če je bilo potrebno)
[b]Vsi randomizirani preiskovanci, ki so prejeli vsaj en odmerek dvojno slepljenega raziskovanega zdravila med kratkoročnim dvojno slepim obdobjem
[c]Povprečje najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost in prisotnost peroralnega antidiabetika
*Vrednost $p < 0,0001$ v primerjavi s kombinacijo placeba + insulina ± peroralnega antidiabetika
**Vrednost $p < 0,05$ v primerjavi s kombinacijo placeba + insulina ± peroralnega antidiabetika
[1]Zviševanje insulinskih shem (vključno s kratkodelujočim, srednjedolgodelujočim in bazalnim insulinom) je bilo dovoljeno le, če so bolniki izpolnjevali vnaprej določena merila glukoze v plazmi na tešče.
[2]Petdeset odstotkov bolnikov je bilo izhodiščno na monoterapiji z insulinom; 50 % jih je poleg insulina jemalo 1 ali 2 peroralna antidiabetika. Med slednjimi jih je 80 % jemalo samo metformin, 12 % jih je jemalo metformin in sulfonilsečnino, preostali pa so uporabljali druge peroralne antidiabetike.

Glukoza v plazmi na tešče
Zdravljenje z dapagliflozinom kot dodatkom bodisi metforminu samemu (dapagliflozin 10 mg enkrat na dan ali dapagliflozin 5 mg dvakrat na dan) bodisi metforminu v kombinaciji s sitagliptinom, sulfonilsečnino ali insulinom je statistično značilno znižalo glukozo v plazmi na tešče (-1,90 do -1,20 mmol/l [-34,2 do -21,7 mg/dl]) v primerjavi s placebom (-0,58 do 0,18 mmol/l [-10,4 do 3,3 mg/dl]) po 16 tednih (5 mg dvakrat na dan) ali 24 tednih. Ta učinek je bil opazen 1. teden zdravljenja in se je ohranil v študijah, podaljšanih do 104. tedne.

Postprandialna glukoza
Zdravljenje z 10 mg dapagliflozina kot dodatkom kombinaciji sitagliptina in metformina je po 24 tednih znižalo postprandialno glukozo 2 uri po obroku; to znižanje se je ohranilo do 48. tedna.

Telesna masa
Dapagliflozin kot dodatek metforminu samemu ali metforminu v kombinaciji s sitagliptinom, sulfonilsečnino ali insulinom (z dodatnimi peroralnimi zdravili za znižanje glukoze (vključno z metforminom) ali brez njih) je do 24. tedna statistično značilno znižal telesno maso ($p < 0,0001$, preglednice 3, 4 in 5). Ti učinki so se ohranili v dolgoročnejših preskušanjih. Po 48 tednih je bila razlika z dapagliflozinom kot dodatkom metforminu v kombinaciji s sitagliptinom v primerjavi s placebom -2,07 kg. Po 102 tednih je bila razlika z dapagliflozinom kot dodatkom metforminu v primerjavi s placebom -2,14 kg in kot dodatkom insulinu v primerjavi s placebom -2,88 kg.

Dapagliflozin je kot dodatek zdravljenju z metforminom v študiji neinferiornosti, kontrolirani z zdravilno učinkovino, v primerjavi z glipizidom povzročil statistično značilno spremembo telesne mase za -4,65 kg po 52 tednih ($p < 0,0001$, preglednica 2); znižanje se je 104. in 208. teden ohranilo (-5,06 kg po 104 in -4,38 kg po 208 tednih).

V 24-tedenski študiji so pri 182 osebah s sladkorno boleznijo ocenili telesno sestavo z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo (DXA). Ugotovili so, da je 10 mg dapagliflozina v kombinaciji z metforminom zmanjšalo telesno maso in telesno maščevje v primerjavi s kombinacijo placeba in metformina, brez zmanjšanja mršavega tkiva ali izgube tekočin. Pri zdravljenju s kombinacijo 10 mg dapagliflozina in metforminom se je v primerjavi s kombinacijo placeba in metformina v podštudiji z magnetnoresonančnim slikanjem pokazalo številsko zmanjšanje visceralnega maščevja.

Krvni tlak
V vnaprej opredeljeni kumulativni analizi 13 s placebom kontroliranih študij je zdravljenje z 10 mg dapagliflozina po 24 tednih spremenilo sistolični krvni tlak od izhodišča za -3,7 mmHg in diastolični krvni tlak za -1,8 mmHg v primerjavi z -0,5 mmHg za sistolični in -0,5 mmHg za diastolični krvni tlak v skupini s placebom. Po obdobju do 104 tedne so opažali podobna znižanja.

V dveh 12-tedenskih, s placebo kontroliranih študijah so uporabili 10 mg dapagliflozina ali placebo pri skupaj 1.062 bolnikih, ki so imeli neustrezno urejeno sladkorno bolezen tipa 2 in hipertenzijo (kljub predhodnemu stabilnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzina v eni študiji oziroma z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzina ter dodatnim antihipertenzivom v drugi študiji). Po 12 tednih je 10 mg dapagliflozina skupaj z običajnim antidiabetičnim zdravljenjem v obeh študijah prineslo izboljšanje HbA1c ter znižanje za placebo korigiranega sistoličnega krvnega tlaka za povprečno 3,1 oz. 4,3 mmHg.

Srčno-žilna varnost
Izvedli so metaanalizo srčno-žilnih dogodkov v kliničnem programu. V kliničnem programu je imelo izhodiščno anamnezo srčno-žilne bolezni (izključujoč hipertenzijo) 34,4 % preiskovancev; hipertenzijo jih je imelo 67,9 %. Srčno-žilne dogodke je presojal neodvisen odbor za presojo. Primarni opazovani dogodek je bil čas do prvega od naslednjih izidov: srčno-žilne smrti, možganske kapi, miokardnega infarkta (MI) ali sprejema v bolnišnico zaradi nestabilne angine pektoris. Delež primarnih dogodkov je bil pri prejemnikih dapagliflozina 1,62 % na bolnik-leto in pri prejemnikih primerjalnega zdravila 2,06 % na bolnik-leto. Razmerje ogroženosti z dapagliflozinom v primerjavi s primerjalnim zdravilom je bilo 0,79 (95 % interval zaupanja [IZ]: 0,58, 1,07); to kaže, da dapagliflozin v tej analizi ni bil povezan s povečanjem srčno-žilnega tveganja pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Srčno-žilno smrt, MI in možgansko kap so zabeležili z razmerjem ogroženosti 0,77 (95 % IZ: 0,54, 1,10).

Bolniki z izhodiščnim HbA1c ≥ 9 %
Vnaprej specificirana analiza preiskovancev z izhodiščnim HbA1c ≥ 9,0 % je pokazala, da je zdravljenje z 10 mg dapagliflozina kot dodatka metforminu do 24. tedna statistično značilno znižalo HbA1c (korigirana povprečna sprememba od izhodišča: dapagliflozin -1,32 % in placebo -0,53 %).

Metformin
Prospektivna randomizirana študija (UKPDS) je ugotovila dolgoročne koristi intenzivnega obvladovanja glukoze v krvi pri sladkorni bolezni tipa 2. Analiza rezultatov pri pretežkih bolnikih, ki so po neuspehu same diete dobivali metformin, je pokazala:

- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja vseh zapletov sladkorne bolezni v skupini z metforminom (29,8 dogodka/1000 bolnik-let) v primerjavi z dieto samo (43,3 dogodka/1000 bolnik-let), p = 0,0023, ter v primerjavi z združenimi podatki skupin monoterapije s sulfonilsečnino in z insulinom (40,1 dogodka/1000 bolnik-let), p = 0,0034;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin 7,5 dogodka/1000 bolnik-let, dieta sama 12,7 dogodka/1000 bolnik-let, p = 0,017;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za celotno umrljivost: metformin 13,5 dogodka/1000 bolnik-let v primerjavi s samo dieto 20,6 dogodka/1000 bolnik-let (p = 0,011) in v primerjavi z združenimi podatki skupin monoterapije s sulfonilsečnino in z insulinom 18,9 dogodka/1000 bolnik-let, (p = 0,021);
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 dogodkov/1000 bolnik-let, dieta sama 18 dogodkov/1000 bolnik-let (p = 0,01).

Pediatrična populacija
Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Xigduo za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kombinirane tablete zdravila Xigduo veljajo za bioekvivalentne sočasni uporabi ustreznih odmerkov dapagliflozina in metforminijevega klorida, uporabljenih skupaj v ločenih tabletah.

Farmakokinetiko 5 mg dapagliflozina dvakrat na dan in 10 mg dapagliflozina enkrat na dan so primerjali pri zdravih preiskovancih. Uporaba 5 mg dapagliflozina dvakrat na dan je v 24-urnem obdobju povzročila podobno celotno izpostavljenost (AUC_{ss}) kot uporaba 10 mg dapagliflozina enkrat na dan. V skladu s pričakovanji je uporaba 5 mg dapagliflozina dvakrat na dan v primerjavi z 10 mg dapagliflozina enkrat na dan povzročila nižjo najvišjo koncentracijo dapagliflozina v plazmi (C_{max}) in višjo najnižjo koncentracijo dapagliflozina v plazmi (C_{min}).

Medsebojno delovanje s hrano
Pri zdravih prostovoljcih, ki so to zdravilo uporabili po zelo mastnem obroku, je bila izpostavljenost tako dapagliflozinu kot metforminu enaka kot po uporabi na tešče. Obrok je povzročil, da je bila najvišja koncentracija dosežena 1 do 2 uri pozneje in najvišje koncentracije dapagliflozina v plazmi so bile zmanjšane za 29 % in metformina za 17 %. Te spremembe ne veljajo za klinično pomembne.

Pediatrična populacija
Farmakokinetika pri pediatrični populaciji ni raziskana.

Naslednje navedbe temeljijo na farmakokinetičnih lastnostih posameznih učinkovin tega zdravila.

Dapagliflozin
Absorpcija
Dapagliflozin se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbira. Največja koncentracija dapagliflozina v plazmi (C_{max}) je bila običajno dosežena v 2 urah po uporabi na tešče. Geometrična sredina C_{max} in AUC_{τ} dapagliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerkih 10 mg enkrat na dan sta bili 158 ng/ml in 628 ng h/ml. Absolutna peroralna biološka uporabnost dapagliflozina po uporabi 10-mg odmerka je 78 %.

Porazdelitev
Dapagliflozin je približno 91 % vezan na beljakovine. Različne bolezni (npr. okvara ledvic ali jeter) niso spremenile vezave na beljakovine. Povprečni volumen porazdelitve dapagliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja je 118 litrov.

Biotransformacija
Dapagliflozin se obsežno presnovi, predvsem z nastankom dapagliflozin-3-O-glukuronida, ki je neaktiven presnovek. Dapagliflozin-3-O-glukuronid in drugi presnovki ne znižujejo glukoze. Nastajanje dapagliflozin-3-O-glukuronida poteka z encimom UGT1A9, ki je prisoten v jetrih in ledvicah; presnova s sistemom CYP je pri človeku manj pomembna pot očistka.

Izločanje
Po enkratnem peroralnem odmerku 10 mg dapagliflozina pri zdravih osebah je bil povprečni plazemski terminalni razpolovni čas ($t_{1/2}$) dapagliflozina 12,9 ure. Povprečni skupni sistemski očistek intravensko uporabljenega dapagliflozina je bil 207 ml/min. Dapagliflozin in sorodni presnovki se izločijo predvsem z urinom, pri čemer je manj kot 2 % nespremenjenega dapagliflozina. Po uporabi odmerka 50 mg [^{14}C]-dapagliflozina se je izločenega pojavilo 96 %, in sicer 75 % v urinu in 21 % v blatu. V blatu se je približno 15 % odmerka izločilo kot matično zdravilo.

Linearnost
Izpostavljenost dapagliflozinu se je v razponu odmerkov od 0,1 do 500 mg povečevala sorazmerno povečanju odmerka. Njegova farmakokinetika se med ponavljajočo se vsakodnevno uporabo v obdobju do 24 tednov sčasoma ni spremenila.

Posebne skupine bolnikov
Okvara ledvic
V primerjavi z bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z normalnim delovanjem ledvic so imeli v stanju dinamičnega ravnovesja (uporaba dapagliflozina 20 mg enkrat na dan 7 dni) bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z blago okvaro ledvic sistemsko izpostavljenost dapagliflozinu večjo za 32 %, tisti z zmerno okvaro za 60 % in tisti s hudo okvaro za 87 % (stopnja okvare je bila ugotovljena s plazemskim očistkom ioheksola). Štiriindvajseturno izločanje glukoze v urinu v stanju dinamičnega ravnovesja je bilo močno odvisno od delovanja ledvic: pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z normalnim delovanjem ledvic je bilo 85 g glukoze/dan, z blago okvaro ledvic 52 g/dan, z zmerno okvaro 18 g/dan in s hudo okvaro 11 g/dan. Vpliv hemodialize na izpostavljenost dapagliflozinu ni znan.

Okvara jeter
Pri preiskovancih z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh A in B) je bila C_{max} dapagliflozina do 12 % večja, njegova AUC pa do 36 % večja kot pri ujemajočih se zdravih primerjalnih osebah. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) je bila povprečna C_{max} dapagliflozina do 40 % večja in njegova AUC do 67 % večja kot pri ujemajočih se zdravih primerjalnih osebah.

Starejši bolniki (stari 65 let ali več)
Bolniki v starosti do 70 let zgolj zaradi starosti nimajo klinično pomembno večje izpostavljenosti. Vendar je mogoče pričakovati večjo izpostavljenost zaradi starostnega zmanjšanja delovanja ledvic. Za sklepanje o izpostavljenosti pri bolnikih, starejših od 70 let, ni dovolj podatkov.

Spol
Ocenjena povprečna AUC_{ss} dapagliflozina pri ženskah je približno 22 % večja kot pri moških.

Rasa
Sistemska izpostavljenost se med belsko, črnsko in azijsko raso ni klinično pomembno razlikovala.

Telesna masa
Izpostavljenost dapagliflozinu se s povečevanjem telesne mase zmanjšuje. Zato je lahko izpostavljenost pri bolnikih z majhno telesno maso nekoliko večja in pri bolnikih z veliko telesno maso nekoliko manjša. Vendar te razlike ne veljajo za klinično pomembne.

Pediatrična populacija
Farmakokinetika pri pediatrični populaciji ni raziskana.

Metformin
Absorpcija
Po peroralni uporabi metformina je t_{max} dosežen v 2,5 ure. Absolutna biološka uporabnost tablete 500 mg ali 850 mg metformina je pri zdravih preiskovancih približno 50-60 %. Po peroralnem odmerku je neabsorbirani delež, ki se pojavi v blatu, od 20 do 30 %.

Po peroralni uporabi je absorpcija saturabilna in nepopolna. Domnevajo, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna. Ob običajnih odmerkih in odmernih shemah metformina je koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja v plazmi dosežena v 24 do 48 urah in je na splošno nižja od 1 µg/ml. V kontroliranih kliničnih preskušanjih največja koncentracija metformina v plazmi (C_{max}) tudi ob največjih odmerkih ni presegla 5 µg/ml.

Porazdelitev
Vezava na beljakovine v plazmi je zanemarljiva. Metformin se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša od največje koncentracije v plazmi in se pojavi ob približno istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni razdelek porazdelitve. Povprečni V_d je bil med 63 in 276 l.

Biotransformacija
Metformin se nespremenjen izloči v urinu. Pri človeku niso ugotovili nobenih presnovkov.

Izločanje
Ledvični očistek metformina je > 400 ml/min, kar kaže, da se zdravilo izloča z glomerularno filtracijo in tubularno sekrecijo. Navidezni terminalni razpolovni čas eliminacije je po peroralnem odmerku približno 6,5 ure.

Posebne skupine bolnikov
Okvara ledvic
Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (na podlagi izmerjenega očistka kreatinina) se razpolovni čas metformina v plazmi in krvi podaljša, ledvični očistek pa se zmanjša sorazmerno zmanjšanju očistka kreatinina, tako da se koncentracija metformina v plazmi zviša.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Sočasna uporaba dapagliflozina in metformina
Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Naslednje navedbe temeljijo na predkliničnih podatkih o varnosti za posamezni učinkovini zdravila Xigduo.

Dapagliflozin
Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na plodnost ne kažejo posebnega tveganja

za človeka. V dveletni študiji kancerogenosti ni dapagliflozin ne pri miših ne pri podganah sprožil nastanka tumorjev pri nobenem od ocenjevanih odmerkov.

Vpliv na razmnoževanje in razvoj
Neposredna uporaba dapagliflozina pri nedavno odstavljenih podganjih mladičih in posredna izpostavljenost med pozno brejostjo (časovno obdobje, ki ustreza drugemu in tretjemu trimesečju nosečnosti glede na dozorevanje ledvic pri človeku) ter med obdobjem dojenja sta bili povezani z večjo incidenco in/ali izrazitostjo razširitev ledvičnega meha in tubulov pri potomstvu.
V študiji toksičnosti pri mladičih so po neposredni uporabi dapagliflozina pri mladih podganah od 21. do 90. postnatalnega dneva pri vseh ravneh odmerkov ugotovili razširitve ledvičnega meha in tubulov; izpostavljenost mladičev pri najmanjšem testiranem odmerku je bila ≥ 15-krat tolikšna, kot je največji priporočeni odmerek pri človeku. Ti izsledki so bili povezani s povečanjem mase ledvic, ki je bilo odvisno od odmerka, in makroskopskim povečanjem ledvic, opaznim pri vseh odmerkih. Pri mladih živalih ugotovljene razširitve ledvičnega meha in tubulov med približno 1-mesečnim obdobjem okrevanja niso povsem izginile.

V ločeni študiji pre- in postnatalnega razvoja so podganjim samicam-materam dajali dapagliflozin od 6. dne gestacije do 21. postnatalnega dneva; mladiči so bili posredno izpostavljeni *in utero* in med obdobjem dojenja. (Za oceno izpostavljenosti dapagliflozinu v mleku in pri mladičih je bila izvedena satelitska študija.) Večjo incidenco in izrazitost razširitve ledvičnega meha so opažali pri odraslem potomstvu obravnavanih samic-mater, vendar le pri največjem testiranem odmerku (pri katerem je bila izpostavljenost mater dapagliflozinu 1.415-krat in mladičev 137-krat večja od izpostavljenosti človeka pri največjem priporočenem odmerku za človeka). Dodatni toksični učinki na razvoj so bili omejeni na od odmerka odvisna zmanjšanja telesne mase mladičev, zabeležili pa so jih le pri odmerkih ≥ 15 mg/kg/dan (to je povezano z izpostavljenostjo mladičev, ki je ≥ 29-krat večja od izpostavljenosti človeka pri največjem priporočenem odmerku za človeka). Maternalna toksičnost je bila opazna le pri najvišjem testiranem odmerku in je bila omejena na prehodna zmanjšanja telesne mase in uživanja hrane pri tem odmerku. Raven brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL – *no observed adverse effect level*) za toksične učinke na razvoj – najmanjši testirani odmerek – je povezana z maternalno sistemsko izpostavljenostjo, ki je približno 19-krat tolikšna kot izpostavljenosti človeka pri največjem priporočenem odmerku za človeka.

V dodatnih študijah embrio-fetalnega razvoja pri podganah in kuncih so dapagliflozin dajali v presledkih, ki so se ujemali z glavnimi obdobji organogeneze pri posamezni živalski vrsti. Pri kuncih niso pri nobenem od odmerkov ugotovili niti maternalne niti razvojne toksičnosti; največji preskušani odmerek je bil povezan s sistemsko izpostavljenostjo, ki je bila približno 1.191-krat tolikšna kot pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka. Pri podganah ni bil dapagliflozin ne embrioletalen ne teratogen pri izpostavljenostih, ki so bile do 1.441-krat tolikšne kot pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka.

Metformin
Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:
Hidroksipropilceluloza (E463)
Mikrokristalna celuloza (E460(i))
Magnezijev stearat (E470b)

Natrijev karboksimetilškrob, vrsta A

Filmska obloga:
Polivinilalkohol (E1203)
Makrogol 3350 (E1520(iii))
Smukec (E553b)
Titanov dioksid (E171)
Rumeni železov oksid (E172)
Rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/Alu.

Velikosti pakiranj:
14, 28, 56 in 60 filmsko obloženih tablet v neperforiranih pretisnih omotih.
60 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.
Skupno pakiranje, ki vsebuje 196 (2 pakiranji po 98) filmsko obloženih tablet v neperforiranih pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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 (enkratni odmerek)

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

16. januar 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Xigduo 5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje dapagliflozin-propandiol monohidrat v količini, ki ustreza 5 mg dapagliflozina, in 1000 mg metforminijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Rumene, bikonveksne, 10,5 x 21,5 mm velike, ovalne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "5/1000" na eni strani in "1069" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xigduo je indicirano pri odraslih, starih 18 let in več, ki imajo sladkorno bolezen tipa 2, kot dodatek dieti in telesni dejavnosti za izboljšanje urejenosti glikemije:
• pri bolnikih, ki niso zadostno urejeni z uporabo samega metformina v največjem odmerku, ki ga prenesejo,
• v kombinaciji z drugimi antidiabetiki, vključno z insulinom, pri bolnikih, ki niso zadostno urejeni z metforminom in temi zdravili (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1 za razpoložljive podatke o različnih kombinacijah),
• pri bolnikih, ki že prejemajo kombinacijo dapagliflozina in metformina v ločenih tabletah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje
Bolniki, ki niso zadostno urejeni z metforminom v monoterapiji ali metforminom v kombinaciji z drugimi antidiabetiki, vključno z insulinom
Priporočeni odmerek je ena tableta 2-krat na dan. Vsaka tableta vsebuje fiksni odmerek dapagliflozina in metformina (glejte poglavje 2). Bolniki, ki niso zadostno urejeni s samim metforminom ali metforminom v kombinaciji z drugimi antidiabetiki, vključno z insulinom, morajo dobiti celokupni dnevni odmerek zdravila Xigduo, ki ustreza odmerku dapagliflozina 10 mg in celokupnemu dnevnemu odmerku metformina oziroma že uporabljanemu njegovemu najbližjemu terapevtsko ustreznemu odmerku. Če se zdravilo Xigduo uporablja v kombinaciji z insulinom ali insulinskim sekretagogom, npr. s sulfonilsečnino, pride v poštev, za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo, zmanjšanje odmerka insulina ali sulfonilsečnine (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Bolniki, ki prehajajo z ločenih tablet dapagliflozina in metformina
Bolniki, ki prehajajo z ločenih tablet dapagliflozina (celokupni dnevni odmerek 10 mg) in metformina na zdravilo Xigduo, morajo dobiti enak dnevni odmerek dapagliflozina in metformina, kot ga že jemljejo, ali najbližji terapevtsko ustrezni odmerek metformina.

Posebne skupine bolnikov
Okvara ledvic
Bolnikom z blago okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Tega zdravila se ne sme uporabljati pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (bolniki z očistkom kreatinina [CrCl] < 60 ml/min ali ocenjeno hitrostjo glomerularne filtracije [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m^2, glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

Okvara jeter
Pri bolnikih z okvaro jeter se tega zdravila ne sme uporabljati (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Starejši bolniki (stari 65 let ali več)
Ker se metformin deloma izloča skozi ledvice in ker je verjetnost zmanjšanega delovanja ledvic pri starejših bolnikih večja, je treba to zdravilo z naraščajočo starostjo uporabljati previdno. Za preprečitev laktacidoze, povezane z metforminom, je treba kontrolirati delovanje ledvic, še zlasti pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.3 in 4.4). Upoštevati je treba tudi tveganje za pomanjkanje volumna med uporabo dapagliflozina (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zaradi omejenih terapevtskih izkušenj z dapagliflozinom pri bolnikih, starih 75 let ali več, uvedba zdravljenja v tej populaciji ni priporočljiva.

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost zdravila Xigduo pri otrocih in mladostnikih v starosti od 0 do < 18 let nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe
Zdravilo Xigduo je treba uporabljati dvakrat na dan in s hrano, da bi zmanjšali z metforminom povezane neželene učinke na prebavilih.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Xigduo je kontraindicirano pri bolnikih s:

- preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- diabetično ketoacidozo, diabetično predkomo,
- zmerno in hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min, eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2),
- akutnimi motnjami, ki lahko spremenijo delovanje ledvic, kot so npr.:
  - dehidracija,
  - huda okužba,
  - šok,
- akutnimi ali kroničnimi boleznimi, ki lahko povzročijo hipoksijo tkiv, kot so npr.:
  - srčno popuščanje ali respiratorna insuficienca,
  - nedaven miokardni infarkt,
  - šok,
- okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2),
- akutno intoksikacijo z alkoholom, alkoholizmom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno
Zdravila Xigduo se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali za zdravljenje diabetične ketoacidoze.

Laktacidoza
Laktacidoza je zelo redek, vendar resen presnovni zaplet, ki se lahko pojavi zaradi kopičenja metformina (ki je sestavina tega zdravila) in ga brez takojšnjega zdravljenja spremlja velika umrljivost. Pri sladkornih bolnikih, ki so prejemali metformin, se je laktacidoza pojavila predvsem pri bolnikih s pomembno odpovedjo ledvic. Incidenco laktacidoze je mogoče in jo je treba zmanjšati tudi z ocenitvijo drugih spremljajočih dejavnikov tveganja, npr. slabe urejenosti sladkorne bolezni, ketoze, dolgotrajnega postenja, čezmernega uživanja alkohola, insuficience jeter in vseh motenj, povezanih s hipoksijo.

Diagnoza
Na možnost laktacidoze je treba pomisliti v primeru nespecifičnih znakov, npr. mišičnih krčev s prebavnimi motnjami, bolečinami v trebuhu in hudo astenijo.

Za laktacidozo so značilne acidotična dispneja, bolečine v trebuhu in hipotermija, ki jim sledi koma. Diagnostični laboratorijski izvidi so znižan pH krvi, koncentracija laktata v plazmi nad 5 mmol/l, povečana anionska vrzel in zvišano razmerje laktat/piruvat. Če obstaja sum na metabolično acidozo, je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti in bolnika takoj hospitalizirati (glejte poglavje 4.9).

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic
Učinkovitost dapagliflozina, ki je sestavina tega zdravila, je odvisna od delovanja ledvic. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je njegova učinkovitost manjša, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa verjetno ni učinkovit (glejte poglavje 4.2). Poleg tega se metformin izloča skozi ledvice in zmerna do huda insuficienca ledvic poveča tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4). Zato se tega zdravila ne sme uporabljati pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (bolniki z očistkom kreatinina < 60 ml/min ali ocenjeno hitrostjo glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m^2; glejte poglavje 4.3).

Delovanje ledvic je priporočljivo kontrolirati takole:
- Pred uvedbo zdravljenja in nato vsaj enkrat na leto (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).
- Pred uvedbo sočasnih zdravil, ki lahko zmanjšajo delovanje ledvic, in redno pozneje.
- V primeru delovanja ledvic, ki se bliža zmerni okvari ledvic, vsaj 2- do 4-krat na leto. Če delovanje ledvic upade na CrCl < 60 ml/min ali eGFR na < 60 ml/min/1,73 m^2, je treba z zdravljenjem prekiniti.

Zmanjšano delovanje ledvic je pri starejših bolnikih pogosto in asimptomatsko. Posebna previdnost je potrebna v okoliščinah, ko bi se lahko pojavila okvara delovanja ledvic, npr. na začetku zdravljenja z antihipertenzivi ali diuretiki ali ob uvedbi zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID).

Uporaba pri bolnikih s tveganjem za pomanjkanje volumna, hipotenzijo in/ali neravnovesjem elektrolitov
Zaradi svojega mehanizma delovanja dapagliflozin poveča diurezo ob spremljajočem zmernem znižanju krvnega tlaka (glejte poglavje 5.1), ki je lahko izrazitejše pri bolnikih z visoko koncentracijo glukoze v krvi.

To zdravilo ni priporočljivo za bolnike, ki prejemajo diuretike zanke (glejte poglavje 4.5) ali imajo pomanjkanje volumna, npr. zaradi akutne bolezni (npr. zaradi bolezni prebavil).

Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih bi z dapagliflozinom povzročen padec krvnega tlaka lahko pomenil tveganje, npr. pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo, bolnikih, ki se zdravijo z antihipertenzivi in imajo hipotenzijo v anamnezi, ali pri starejših bolnikih.

Pri bolnikih, ki prejemajo to zdravilo, je v primeru sočasnih stanj, ki lahko povzročijo pomanjkanje volumna, priporočljivo skrbno spremljati volumsko stanje (npr. s kliničnim pregledom, meritvami krvnega tlaka, laboratorijskimi preiskavami, vključno s hematokritom) in elektrolite. Če se pri bolniku pojavi pomanjkanje volumna, je zdravljenje s tem zdravilom priporočljivo začasno prekiniti, dokler pomanjkanje ni odpravljeno (glejte poglavje 4.8).

Diabetična ketoacidoza
V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja so bili pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci SGLT2 (vključno z dapagliflozinom), opisani redki primeri diabetične ketoacidoze (DKA), med njimi tudi smrtno nevarni. V številnih primerih je bila klinična slika te motnje neznačilna in koncentracija glukoze v krvi je bila le zmerno zvišana, pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Ali je verjetnost za DKA med uporabo večjih odmerkov dapagliflozina večja, ni znano.

Če se pojavijo nespecifični simptomi, npr. navzea, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, težko dihanje, zmedenost, neobičajna utrujenost ali zaspanost, je treba upoštevati možnost, da gre za diabetično ketoacidozo. Če se pojavijo ti simptomi, je treba takoj preveriti, ali gre za ketoacidozo, in sicer ne glede na koncentracijo glukoze v krvi.

V primeru suma na DKA ali potrjene DKA je treba zdravljenje z dapagliflozinom takoj prekiniti.

Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, sprejetih v bolnišnico zaradi večjega kirurškega posega ali akutne resne bolezni. V obeh primerih je mogoče dapagliflozin znova uvesti, ko se bolnikovo stanje stabilizira.

Pred uvedbo dapagliflozina je treba v bolnikovi anamnezi oceniti dejavnike, ki bi lahko povečevali nagnjenost h ketoacidozi.

Med bolniki s potencialno večjim tveganjem za DKA so bolniki z majhno funkcijsko rezervo celic beta (npr. bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z nizko vrednostjo C-peptida ali latentno avtoimunsko sladkorno boleznijo odraslih (LADA - *latent autoimmune diabetes in adults*) ali bolniki z anamnezo pankreatitisa), bolniki z boleznimi, ki zmanjšajo uživanje hrane ali povzročijo hudo dehidracijo, bolniki po zmanjšanju odmerka insulina in bolniki s povečano potrebo po insulinu zaradi akutne bolezni, kirurškega posega ali zlorabe alkohola. Pri takšnih bolnikih je treba zaviralce SGLT2 uporabljati previdno.

Bolnikom, ki se jim je kdaj med zdravljenjem z zaviralcem SGLT2 pojavila DKA, zaviralca SGLT2 ni priporočljivo znova uvesti, razen če je ugotovljen in odpravljen kakšen drug nedvomen sprožilni dejavnik.

Varnost in učinkovitost dapagliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 nista ugotovljeni in dapagliflozina se ne sme uporabljati za zdravljenje takšnih bolnikov. Maloštevilni podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da je DKA pri zdravljenju bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 z zaviralci SGLT2 pogosta.

Okužbe sečil
Okužbe sečil so bile v kumulativni analizi obdobja do 24 tednov z dapagliflozinom pogostejše kot s placebom (glejte poglavje 4.8). Pielonefritis se je pojavljal občasno in s podobno pogostostjo kot v primerjalni skupini. Izločanje glukoze z urinom je lahko povezano z večjim tveganjem za okužbe sečil, zato je treba med zdravljenjem pielonefritisa ali urosepse razmisliti o začasni prekinitvi uporabe tega zdravila.

Starejši bolniki (stari 65 let ali več)
Pri starejših bolnikih je verjetnejša okvara ledvic in/ali zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili, ki lahko povzročijo spremembe v delovanju ledvic, na primer z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE-I –

angiotensin-converting enzyme inhibitors) in antagonisti angiotenzina II tipa I (ARB – *angiotensin II type 1 receptor blockers*). Za starejše bolnike veljajo enaka priporočila glede delovanja ledvic kot za preostale bolnike (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8 in 5.1).

Med preiskovanci, starimi 65 let ali več, je bil delež neželenih učinkov, povezanih z okvaro ali odpovedjo ledvic, večji med prejemniki dapagliflozina kot med prejemniki placeba. Najpogosteje opisani neželeni učinek, povezan z delovanjem ledvic, je bilo zvišanje kreatinina v serumu; to zvišanje je bilo večinoma prehodno in reverzibilno (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki imajo lahko večje tveganje za pomanjkanje volumna in večjo verjetnost, da se zdravijo z diuretiki. Med preiskovanci, starimi 65 let ali več, je bil delež neželenih učinkov, povezanih s pomanjkanjem volumna, večji med prejemniki dapagliflozina (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, starih 75 let in več, je terapevtskih izkušenj malo. V tej populaciji ni priporočljivo uvesti zdravljenja (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Srčno popuščanje
Izkušenj v razredih I in II po NYHA je malo, izkušenj iz kliničnih študij dapagliflozina v razredih III in IV po NYHA pa ni.

Uporaba pri bolnikih, zdravljenih s pioglitazonom
Vzročna povezanost med dapagliflozinom in rakom sečnega mehurja sicer ni verjetna (glejte poglavji 4.8 in 5.3), a kot previdnostni ukrep tega zdravila ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s pioglitazonom. Razpoložljivi epidemiološki podatki za pioglitazon nakazujejo majhno povečanje tveganja za raka sečnega mehurja pri sladkornih bolnikih, zdravljenih s pioglitazonom.

Povečanje hematokrita
Med zdravljenjem z dapagliflozinom so opažali povečanje hematokrita (glejte poglavje 4.8), zato je potrebna previdnost pri bolnikih, ki že imajo povečan hematokrit.

Neraziskane kombinacije
Dapagliflozin ni raziskan v kombinaciji z analogi glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1).

Laboratorijske preiskave urina
Zaradi mehanizma delovanja tega zdravila imajo bolniki, ki jemljejo to zdravilo, pozitiven izvid preiskave za glukozo v urinu.

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev
Intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev pri radioloških preiskavah lahko povzroči odpoved ledvic. Ta pa lahko povzroči kopičenje metformina, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo. Zato je treba z uporabo tega zdravila prekiniti pred preiskavo ali ob času preiskave. Zdravila se ne sme znova uvesti prej kot 48 ur pozneje in to šele potem, ko je bilo delovanje ledvic znova ocenjeno in se je izkazalo za normalno (glejte poglavje 4.5).

Kirurški poseg
To zdravilo vsebuje metformin, zato je zdravljenje treba prekiniti 48 ur pred elektivno operacijo, ki bo opravljena v splošni, spinalni ali epiduralni anesteziji. Zdravljenja se ne sme uvesti prej kot 48 ur po operaciji ali ponovni vzpostavitvi oralne prehrane in se ga lahko uvede samo, če je bilo vzpostavljeno normalno delovanje ledvic.

Sprememba kliničnega stanja bolnikov s predhodno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2
To zdravilo vsebuje metformin. Zato je treba bolnika s sladkorno boleznijo tipa 2, ki je bil pred tem z metforminom dobro urejen, pa se mu pojavijo laboratorijske nepravilnosti ali klinična bolezen (zlasti

nejasna in slabo opredeljena bolezen), takoj pregledati glede znakov ketoacidoze ali laktacidoze. Takšen pregled mora vključevati določitev serumskih elektrolitov in ketonov, glukoze v krvi in, če je indicirano, pH krvi ter koncentracije laktata, piruvata in metformina v krvi. Če se pojavi kakršna koli oblika acidoze, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti in uvesti ustrezne korektivne ukrepe.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri zdravih preiskovancih sočasna uporaba večkratnih odmerkov dapagliflozina in metformina ne spremeni pomembno ne farmakokinetike dapagliflozina ne metformina.

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Xigduo niso izvedli. Naslednje navedbe temeljijo na informacijah, ki so na voljo za posamezni zdravilni učinkovini.

Dapagliflozin
Farmakodinamično medsebojno delovanje
Diuretiki
To zdravilo lahko pripomore k diuretičnemu učinku tiazidnih diuretikov in diuretikov zanke ter lahko poveča tveganje za dehidracijo in hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

Insulin in insulinski sekretagogi
Insulin in insulinski sekretagogi, kot so sulfonilsečnine, povzročajo hipoglikemijo. Zato bo morda, za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo, potreben manjši odmerek insulina ali insulinskega sekretagoga, če je uporabljen v kombinaciji z dapagliflozinom (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Farmakokinetično medsebojno delovanje
Presnova dapagliflozina poteka predvsem z glukuronidno konjugacijo, ki poteka z UDP-glukuronoziltransferazo 1A9 (UGT1A9).

V študijah *in vitro* dapagliflozin ni niti zaviral citokroma P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, niti induciral CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4. Zato ni pričakovati, da bi to zdravilo spremenilo presnovni očistek sočasno uporabljenih zdravil, ki jih presnavljajo ti encimi.

Vpliv drugih zdravil na dapagliflozin
Študije medsebojnega delovanja pri zdravih preiskovancih, opravljene v glavnem po raziskovalnem načrtu z enim odmerkom, kažejo, da pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, voglibos, hidroklorotiazid, bumetanid, valsartan ali simvastatin ne spremenijo farmakokinetike dapagliflozina.

Po sočasnem jemanju dapagliflozina in rifampicina (induktorja različnih aktivnih prenašalcev in encimov za presnovo zdravil), so zabeležili 22 % zmanjšanje sistemske izpostavljenosti (AUC) dapagliflozinu, vendar brez klinično pomembnega vpliva na 24-urno izločanje glukoze v urinu. Prilagoditev odmerjanja ni potrebna. Klinično pomembnega učinka pri uporabi z drugimi induktorji (npr. karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom) ni pričakovati.

Po sočasni uporabi dapagliflozina in mefenaminske kisline (zaviralca UGT1A9), so zabeležili 55 % povečanje sistemske izpostavljenosti dapagliflozinu, vendar brez klinično pomembnega učinka na 24-urno izločanje glukoze v urinu. Prilagoditev odmerjanja ni potrebna.

Vpliv dapagliflozina na druga zdravila
V študijah medsebojnega delovanja pri zdravih preiskovancih, ki so bile v glavnem izvedene po raziskovalnem načrtu z enim odmerkom, dapagliflozin ni spremenil farmakokinetike pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroklorotiazida, bumetanida, valsartana, digoksina (ki je substrat P-gp) ali varfarina (S-varfarina, ki je substrat CYP2C9); prav tako ni spremenil antikoagulantnih učinkov varfarina,

merjenih z INR. Kombinacija enkratnega odmerka 20 mg dapagliflozina in simvastatina (substrata CYP3A4) je povzročila 19 % povečanje AUC simvastatina in 31 % povečanje AUC simvastatinske kisline. Povečanje izpostavljenosti simvastatinu in simvastatinski kislini ne velja za klinično pomembno.

Druga medsebojna delovanja
Vplivi kajenja, prehrane, zeliščnih pripravkov in alkohola na farmakokinetiko dapagliflozina niso raziskani.

Pediatrična populacija
Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Metformin
Nepriporočljive kombinacije
Zaradi vsebnosti metformina v tem zdravilu obstaja večje tveganje za laktacidozo v primeru akutne intoksikacije z alkoholom (zlasti v primeru postenja, podhranjenosti ali okvare jeter) (glejte poglavje 4.4). Izogibati se je treba uživanju alkohola ali zdravil, ki vsebujejo alkohol.

Kationske snovi, ki se izločajo z ledvično tubularno sekrecijo (npr. cimetidin) lahko medsebojno delujejo z metforminom, tako da tekmujejo za skupne ledvične tubularne prenašalne sisteme. Študija pri sedmih normalnih zdravih prostovoljcih je pokazala, da je cimetidin v odmerku 400 mg dvakrat na dan povečal sistemsko izpostavljenost (AUC) metforminu za 50 % in njegovo C_{max} za 81 %. Zato je treba v primeru sočasne uporabe kationskih zdravil, ki se izločajo z ledvično tubularno sekrecijo, natančno kontrolirati urejenost glikemije, odmerek prilagoditi v okviru priporočenega odmerjanja in razmisliti o spremembah zdravljenja sladkorne bolezni.

Intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev pri radioloških preiskavah lahko povzroči odpoved ledvic ter s tem kopičenje metformina in tveganje za laktacidozo. Zato je treba z uporabo tega zdravila prekiniti pred preiskavo ali ob času preiskave. Zdravila se ne sme znova uvesti prej kot 48 ur pozneje in to šele potem, ko je bilo delovanje ledvic znova ocenjeno in se je izkazalo za normalno (glejte poglavje 4.4).

Kombinacije, ki zahtevajo previdnost
Glukokortikoidi (uporabljeni sistemsko ali lokalno), agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemičen učinek. Bolnika je treba s tem seznaniti in potrebne so pogostejše kontrole glukoze v krvi, zlasti na začetku zdravljenja s takšnimi zdravili. Če je potrebno, je treba odmerek antidiabetika, med zdravljenjem z drugim zdravilom in po njegovi prekinitvi, prilagoditi.

Diuretiki, zlasti diuretiki zanke, lahko povečajo tveganje za laktacidozo, ker lahko zmanjšajo delovanje ledvic.

Insulini in insulinski sekretagogi
Insulin in insulinski sekretagogi, kot so sulfonilsečnine, povzročajo hipoglikemijo. Zato bo morda, za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo, potreben manjši odmerek insulina ali insulinskega sekretagoga, če je uporabljen v kombinaciji z metforminom (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
O uporabi zdravila Xigduo ali dapagliflozina pri nosečnicah ni podatkov. Študije na podganah, ki so prejemale dapagliflozin, so pokazale toksične učinke na razvijajoče se ledvice v obdobju, ki ustreza drugemu in tretjemu trimesečju nosečnosti pri človeku (glejte poglavje 5.3). Zato tega zdravila ni priporočljivo uporabljati v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti. Maloštevilni podatki uporabe metformina pri nosečnicah ne kažejo večjega tveganja za prirojene malformacije. Študije metformina na

živalih ne kažejo učinkov na nosečnost, embrionalni ali fetalni razvoj, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Ko bolnica načrtuje nosečnost in med nosečnostjo je priporočljivo, da se sladkorna bolezen ne zdravi s tem zdravilom ampak naj se za vzdrževanje krvnega sladkorja čim bližje normalnim vrednostim uporabi insulin in s tem zmanjša tveganje za pojav malformacij ploda, ki so povezane z nenormalnimi vrednostmi sladkorja v krvi.

Dojenje
Ni znano, ali se to zdravilo ali dapagliflozin (in/ali njuni presnovki) pri človeku izločajo v materino mleko. Farmakodinamični in toksikološki podatki za živali, ki so na voljo, kažejo izločanje dapagliflozina oz. njegovih presnovkov v mleko ter farmakološke učinke pri dojenih mladičih (glejte poglavje 5.3). Metformin se v majhni količini izloča v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Tega zdravila se med obdobjem dojenja ne sme uporabljati.

Plodnost
Vpliv tega zdravila ali dapagliflozina na plodnost pri človeku ni raziskan. Pri podganjih samcih in samicah dapagliflozin v nobenem testiranem odmerku ni vplival na plodnost. Študije na živalih niso pokazale, da bi imel metformin toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Dapagliflozin in metformin nimata vpliva ali imata le zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnike je treba opozoriti na tveganje za hipoglikemijo, če je to zdravilo uporabljeno v kombinaciji z drugimi antidiabetiki za katere je znano, da povzročajo hipoglikemijo.

4.8 Neželeni učinki

Zdravilo Xigduo je dokazano bioekvivalentno s sočasno uporabljenima dapagliflozinom in metforminom (glejte poglavje 5.2). Terapevtskih kliničnih preskušanj s tabletami zdravila Xigduo niso izvedli.

Dapagliflozin skupaj z metforminom
Povzetek varnostnih značilnosti
V analizi 5 s placebom kontroliranih študij dapagliflozina, dodanega metforminu, so bili rezultati glede varnosti podobni kot v vnaprej opredeljeni kumulativni analizi 12 s placebom kontroliranih študij dapagliflozina (glejte Dapagliflozin, *Povzetek varnostnih značilnosti*, spodaj). V skupini, ki je prejemala kombinacijo dapagliflozina in metformina, niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov poleg tistih, ki so bili opisani z vsakim posameznim od njiju. V ločeni kumulativni analizi dapagliflozina, dodanega metforminu, so 623 preiskovancev zdravili z 10 mg dapagliflozina, dodanega metforminu, 523 pa s kombinacijo placeba in metformina.

Dapagliflozin
Povzetek varnostnih značilnosti
Vnaprej opredeljena kumulativna analiza 13 s placebom kontroliranih študij je zajela 2.360 preiskovancev, zdravljenih z 10 mg dapagliflozina, in 2.295 preiskovancev, ki so prejemali placebo.

Najpogosteje zabeleženi neželeni učinek je bila hipoglikemija. Odvisna je bila od vrste osnovnega zdravljenja, uporabljenega v posamezni študiji. Pogostnost blagih hipoglikemij je bila med skupinami podobna, vključno s placebom, z izjemo študij zdravljenja z dodatkom sulfonilsečnin in dodatkom insulina. Pri kombiniranih zdravljenjih s sulfonilsečnino in dodatkom insulina je bil delež hipoglikemij večji (glejte *Hipoglikemija*, spodaj).

Seznam neželenih učinkov v preglednici
V s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih kombinacije dapagliflozina in metformina, kliničnih preskušanjih dapagliflozina, kliničnih preskušanjih metformina in med obdobjem po odobritvi dovoljenja za promet so ugotovili naslednje neželene učinke. Za nobenega ni bilo ugotovljeno, da bi bil povezan z odmerkom. Spodaj našteti neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti in organskem sistemu. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1. Neželeni učinki dapagliflozina in metformina s takojšnjim sproščanjem na podlagi kliničnih preskušanj in postmarketinških podatkov[a]

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Infekcijske in parazitske bolezni		vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil[*,b,c] okužba sečil[*,b,d]	glivična okužba[**]		
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija (med uporabo s sulfonilsečninami ali insulinom)[b]		pomanjkanje volumna[b,e] žeja[**]	diabetična ketoacidoza[k]	laktacidoza pomanjkanje vitamina B12[h,§]
Bolezni živčevja		motnje okušanja[§] omotica			
Bolezni prebavil	gastrointestinalni simptomi[i,§]		zaprtost[**] suha usta[**]		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					motnje delovanja jeter[§] hepatitis[§]
Bolezni kože in podkožja					urtikarija[§] eritem[§] srbenje[§]
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu[*]			
Bolezni sečil		dizurija poliurija[*,f]	nikturija[**] okvara ledvic[**,b]		
Motnje reprodukcije in dojk			vulvovaginalno srbenje[**] srbenje spolovil[**]		
Preiskave		zvišan hematokrit[g] zmanjšan ledvični očistek kreatinina[b]	zvišanje kreatinina v krvi[**,b] zvišanje sečnine v		

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
		dislipidemija[j]	krvi[**] zmanjšanje telesne mase[**]		

[a]Preglednica prikazuje neželene učinke na podlagi do 24-tedenskih (kratkoročnih) podatkov, ne glede na glikemično reševanje, razen kjer je označeno s § – v teh primerih temeljijo neželeni učinki in kategorije pogostnosti na informacijah iz povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za metformin, dostopnih v Evropski uniji.
[b]Za dodatne informacije glejte ustrezno podpoglavje spodaj.
[c]Vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil vključuje npr. definirane prednostne izraze: vulvovaginalna glivična okužba, okužba nožnice, balanitis, glivična okužba spolovil, vulvovaginalna kandidoza, vulvovaginitis, balanitis candida, genitalna kandidoza, okužba spolovil, okužba spolovil pri moškem, okužba spolnega uda, vulvitis, bakterijski vaginitis, absces vulve.
[d]Okužbe sečil obsegajo naslednje prednostne izraze, naštete v zaporedju opisanih pogostnosti: okužba sečil, cistitis, okužba sečil z Escherichio, okužba genitourinarnega trakta, pielonefritis, trigonitis, uretritis, okužba ledvic in prostatitis.
[e]Pomanjkanje volumna vključuje npr. definirane prednostne izraze: dehidracija, hipovolemija, hipotenzija.
[f]Poliurija vključuje prednostne izraze: polakisurija, poliurija, zmanjšano izločanje urina.
[g]Povprečni odstotek spremembe hematokrita od izhodišča je bil 2,30 % z 10 mg dapagliflozina in -0,33 % s placebom. Vrednosti hematokrita > 55 % so bile zabeležene pri 1,3 % preiskovancev, zdravljenih z 10 mg dapagliflozina, in pri 0,4 % tistih, ki so prejemali placebo.
[h]Dolgotrajno zdravljenje z metforminom je bilo povezano z zmanjšanjem absorpcije vitamina B12; to lahko zelo redko povzroči klinično pomembno pomanjkanje vitamina B12 (npr. megaloblastno anemijo).
[i]Prebavni simptomi, npr. navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba apetita, se najpogosteje pojavijo med uvedbo zdravljenja in večinoma spontano minejo.
[j]Povprečni odstotek spremembe od izhodišča za 10 mg dapagliflozina v primerjavi s placebom je bil: celokupni holesterol 2,5 % v prim. z 0,0 %, holesterol HDL 6,0 % v prim. s 2,7 %, holesterol LDL 2,9 % v prim. z -1,0 %, trigliceridi -2,7 % v prim. z -0,7%.
[k]Glejte poglavje 4.4
[*]Opisano pri ≥ 2 % preiskovancev ter pri ≥ 1 % več in pri vsaj 3 preiskovancih več med uporabo 10 mg dapagliflozina kot med uporabo placeba.
[**]Po navedbi raziskovalca morda povezano, verjetno povezano ali povezano s preizkušanim zdravilom ter opisano pri ≥ 0,2 % preiskovancev ter pri ≥ 0,1 % več in pri vsaj 3 preiskovancih več med uporabo 10 mg dapagliflozina kot med uporabo placeba.

Opis izbranih neželenih učinkov

Dapagliflozin skupaj z metforminom

Hipoglikemija

V študijah dapagliflozina v kombinaciji z metforminom so bile blage hipoglikemije podobno pogoste v skupini, zdravljeni z 10 mg dapagliflozina skupaj z metforminom (6,9 %), kot v skupini, ki je prejemala placebo in metformin (5,5 %). Hudih hipoglikemij niso zabeležili.

V študiji dodatka metforminu in sulfonilsečnini, v obdobju do 24 tednov, so blage hipoglikemije zabeležili pri 12,8 % preiskovancev, ki so prejemali 10 mg dapagliflozina skupaj z metforminom in sulfonilsečnino, ter pri 3,7 % preiskovancev, ki so prejemali placebo skupaj z metforminom in sulfonilsečnino. Hudih hipoglikemij niso zabeležili.

Dapagliflozin

Hipoglikemija

Pogostnost hipoglikemij je bila odvisna od vrste osnovnega zdravljenja v posamezni študiji.

V študijah dapagliflozina kot dodatka metforminu ali kot dodatka sitagliptinu (z metforminom ali brez njega) je bila pogostnost blagih hipoglikemij med terapevtskimi skupinami podobna (< 5 %), vključno s placebom do 102 tedna zdravljenja. V vseh študijah je bilo hudih hipoglikemij malo, njihova pogostost pa

je bila med skupinami, zdravljenimi z dapagliflozinom oziroma s placebom, primerljiva. V študiji z dodatkom insulinskemu zdravljenju so opažali večje deleže hipoglikemij (glejte poglavje 4.5).

V študiji dodatka k insulinu do 104 tedne so hude hipoglikemije do 24. oziroma 104. tedna zabeležili pri 0,5 % oziroma 1,0 % prejemnikov kombinacije 10 mg dapagliflozina in insulina ter pri 0,5 % prejemnikov kombinacije placeba in insulina. Do 24. oziroma 104. tedna so blage hipoglikemije zabeležili pri 40,3 % oziroma 53,1 % prejemnikov kombinacije 10 mg dapagliflozina in insulina ter pri 34,0 % oziroma 41,6 % prejemnikov kombinacije placeba in insulina.

Pomanjkanje volumna
O učinkih, povezanih s pomanjkanjem volumna (vključno z dehidracijo, hipovolemijo ali hipotenzijo) so poročali pri 1,1 % oseb, ki so prejemale 10 mg dapagliflozina, in 0,7 % oseb, ki so prejemale placebo. Resni neželeni učinki so se pojavili pri < 0,2 % oseb in so bili med skupinama z 10 mg dapagliflozina in s placebom uravnoteženi (glejte poglavje 4.4).

Vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil
Vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil so bile opisane pri 5,5 % oseb, ki so prejemale 10 mg dapagliflozina, in pri 0,6 % oseb, ki so prejemale placebo. Večina okužb je bila blagih do zmernih in preiskovanci so se odzvali na začetno standardno zdravljenje in okužbe so le redko povzročile prekinitev zdravljenja z dapagliflozinom. Te okužbe so bile pogostejše pri ženskah (8,4 % z dapagliflozinom in 1,2 % s placebom), osebe z anamnezo pa so imele večjo verjetnost za ponavljajoče se okužbe.

Okužbe sečil
Okužbe sečil so bile pogosteje opisane z dapagliflozinom kot s placebom (4,7 % v primerjavi s 3,5 %; glejte poglavje 4.4). Večina okužb je bila blagih do zmernih in preiskovanci so se odzvali na začetno standardno zdravljenje in okužbe so le redko povzročile prekinitev zdravljenja z dapagliflozinom. Te okužbe so bile pogostejše pri ženskah, osebe z anamnezo pa so imele večjo verjetnost za ponavljajoče se okužbe.

Zvišan kreatinin
Neželene učinke, povezane z zvišanjem kreatinina, so združili v skupino (npr. zmanjšan ledvični očistek kreatinina, okvara ledvic, zvišan kreatinin v krvi in zmanjšana hitrost glomerularne filtracije). Ta skupina učinkov je bila opisana pri 3,2 % bolnikov, ki so prejemali 10 mg dapagliflozina, in pri 1,8 % tistih, ki so prejemali placebo. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali blago okvaro ledvic (izhodiščna ocenjena hitrost glomerularne filtracije [eGFR] ≥ 60 ml/min/1,73 m2) je bila ta skupina učinkov opisana pri 1,3 % bolnikov, ki so prejemali 10 mg dapagliflozina, in pri 0,8 % tistih, ki so prejemali placebo.Te reakcije so bile pogostejše pri bolnikih z izhodiščno ocenjeno hitrostjo glomerularne filtracije [eGFR] ≥ 30 in < 60 ml/min/1,73 m2 (18,5 % z 10 mg dapagliflozina in 9,3 % s placebom).

Dodatne ocene bolnikov, ki so imeli z ledvicami povezane neželene učinke, so pokazale, da se je večini kreatinin v serumu spremenil za ≤ 0,5 mg/dl v primerjavi z izhodiščem. Zvišanja kreatinina so bila med stalnim zdravljenjem na splošno prehodna in po prenehanju zdravljenja reverzibilna.

Paratiroidni hormon (PTH)
Opažali so majhna zvišanja koncentracije PTH v serumu; zvišanja so bila večja pri preiskovancih z večjo izhodiščno koncentracijo PTH. Merjenja mineralne gostote kosti pri bolnikih z normalno ali blago okvaro ledvic v dveletnem obdobju zdravljenja niso pokazala izgube kostne mase.

Malignomi
Med kliničnimi preskušanji je bil celotni delež oseb z malignimi ali nespecificiranimi tumorji med tistimi, ki so prejemali dapagliflozin (1,50 %), in tistimi, ki so prejemali placebo/primerjalno zdravilo (1,50 %), podoben. Podatki, dobljeni na živalih, niso pokazali signalov kancerogenosti ali mutagenosti (glejte poglavje 5.3). Pri obravnavi primerov tumorjev v različnih organskih sistemih je bilo relativno tveganje z

dapagliflozinom večje od 1 za nekatere tumorje (sečnega mehurja, prostate, dojke) in manjše od 1 za druge (npr. krvi in limfatičnega sistema, jajčnikov, sečil), tako da celotno tveganje za tumorje v povezavi z dapagliflozinom ni bilo povečano. Povečanje/zmanjšanje tveganja ni bilo statistično značilno v nobenem od organskih sistemov. Glede na pomanjkanje izsledkov glede tumorjev v predkliničnih študijah in zaradi kratke latence med prvo izpostavljenostjo zdravilu in diagnozo tumorja vzročna povezanost ni verjetna. Ker je treba številčno neravnovesje tumorjev dojke, mehurja in prostate obravnavati previdno, ga bodo še naprej preučevali v študijah po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom.

Posebne skupine bolnikov
Starejši bolniki (stari 65 let ali več)
Pri preiskovancih, starih 65 let ali več, so neželene učinke, povezane z okvaro ali odpovedjo ledvic, zabeležili pri 7,7 % tistih, ki so prejemali dapagliflozin, in pri 3,8 % tistih, ki so prejemali placebo (glejte poglavje 4.4). Najpogosteje opisani neželeni učinek, povezan z delovanjem ledvic, je bilo zvišanje kreatinina v serumu. Večina teh učinkov je bila prehodnih in reverzibilnih. Pri preiskovancih, starih 65 let ali več, so neželeni učinek pomanjkanja volumna (najpogosteje opisan kot hipotenzija) zabeležili pri 1,7 % tistih, ki so prejemali dapagliflozin, in pri 0,8 % tistih, ki so prejemali placebo (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Odstranjevanje dapagliflozina s hemodializo ni raziskano. Najučinkovitejši način za odstranitev metformina in laktata je hemodializa.

Dapagliflozin
Enkratni peroralni odmerki dapagliflozina do 500 mg (to je 50-kratni največji priporočeni odmerek za človeka) pri zdravih osebah niso povzročili toksičnih učinkov. Ti preiskovanci so imeli v obdobju, ki je bilo odvisno od odmerka (vsaj 5 dni po odmerku 500 mg), v urinu zaznavno glukozo, brez dehidracije, hipotenzije ali neravnovesja elektrolitov in brez klinično pomembnega vpliva na interval QTc. Incidenca hipoglikemij je bila podobna kot pri placebu. V kliničnih študijah, v katerih so zdravim osebam in bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 dva tedna dajali odmerke do 100 mg enkrat na dan (to je 10-kratni največji priporočeni odmerek za človeka), je bila incidenca hipoglikemij rahlo večja kot s placebom in ni bila povezana z odmerkom. Deleži neželenih učinkov, vključno z dehidracijo in hipotenzijo, so bili podobni kot s placebom. Ugotovili niso nobenih klinično pomembnih z odmerkom povezanih sprememb laboratorijskih parametrov, vključno z elektroliti v serumu in biološkimi označevalci delovanja ledvic.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti ustrezno podporno zdravljenje, kot ga narekuje bolnikovo klinično stanje.

Metformin
Velik čezmeren odmerek ali sočasna tveganja metformina lahko povzročijo laktacidozo. Laktacidoza je nujno stanje, ki ga je treba zdraviti v bolnišnici.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov, oznaka ATC: A10BD15

Mehanizem delovanja
Zdravilo Xigduo je kombinacija dveh antihiperglikemičnih učinkovin z različnima in komplementarnima mehanizmoma delovanja, ki izboljšata urejenost glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: dapagliflozina, zaviralca natrij-glukoznega soprenašalca 2 (SGLT2 – *sodium glucose co-transporter 2*), in metforminijevega klorida, ki spada v skupino bigvanidov.

Dapagliflozin
Dapagliflozin je zelo močan (K_i: 0,55 nM), selektiven in reverzibilen zaviralec natrij-glukoznega soprenašalca 2 (SGLT2).

SGLT2 je selektivno izražen v ledvicah in brez zaznavne izraženosti v več kot 70 drugih tkivih, vključno z jetri, skeletnimi mišicami, maščobnim tkivom, dojkami, sečnim mehurjem in možgani. SGLT2 je glavni prenašalec, odgovoren za reabsorpcijo glukoze iz glomerularnega filtrata nazaj v krvni obtok. Reabsorpcija filtrirane glukoze se pri sladkorni bolezni tipa 2 nadaljuje kljub hiperglikemiji. Dapagliflozin izboljša koncentracijo glukoze v plazmi na tešče in postprandialno, ker zmanjša ledvično reabsorpcijo glukoze in tako povzroči izločanje glukoze v urinu. To izločanje glukoze (glukuretični učinek) je opazno že po prvem odmerku, je stalno v 24-urnem intervalu odmerjanja in se med obdobjem zdravljenja ohrani. Količina glukoze, ki se tako odstrani skozi ledvice, je odvisna od koncentracije glukoze v krvi in od hitrosti glomerularne filtracije (GFR). Dapagliflozin ne poslabša normalnega endogenega nastajanja glukoze v odziv na hipoglikemijo. Dapagliflozin deluje neodvisno od izločanja in delovanja insulina. V kliničnih študijah dapagliflozina so ugotovili izboljšanje homeostatske modelne ocene delovanja celic beta (HOMA celic beta).

Izločanje glukoze v urinu (glukureza) zaradi dapagliflozina je povezano z izgubo kalorij in zmanjšanjem telesne mase. Zavrtje soprenosa glukoze in natrija z dapagliflozinom spremljata tudi blaga diureza in prehodna natriureza.

Dapagliflozin ne zavira drugih prenašalcev glukoze, pomembnih za prenos glukoze v periferna tkiva, in je > 1.400-krat bolj selektiven za SGLT2 kot za SGLT1, tj. glavnega prenašalca, odgovornega za absorpcijo glukoze v črevesu.

Metformin
Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnimi učinki, ki znižuje bazalno in postprandialno glukozo v plazmi. Ker ne spodbuja izločanja insulina, ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje po treh mehanizmih:
- z zmanjšanjem nastajanja glukoze v jetrih z zavrtjem glukoneogeneze in glikogenolize,
- z zmernim povečanjem občutljivosti za insulin, s čimer izboljša periferni privzem glukoze in porabo v mišicah,
- z upočasnitvijo absorpcije glukoze iz črevesa.

Metformin z delovanjem na glikogen-sintazo spodbuja znotrajcelično sintezo glikogena. Metformin poveča prenašalno kapaciteto specifičnih vrst membranskih prenašalcev glukoze (GLUT-1 in GLUT-4).

Farmakodinamični učinki

Dapagliflozin

Pri zdravih osebah in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 se je po uporabi dapagliflozina povečala količina glukoze, izločene z urinom. Med 12-tedensko uporabo 10 mg dapagliflozina na dan se je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z urinom izločilo približno 70 g glukoze na dan (to ustreza 280 kcal/dan). Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so dobivali 10 mg dapagliflozina na dan do 2 leti, so ugotovili konstantno izločanje glukoze.

To izločanje glukoze z urinom z dapagliflozinom pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 povzroči tudi osmotsko diurezo in povečanje količine urina. Povečana količina urina je bila pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, zdravljenih z 10 mg dapagliflozina, prisotna še 12. teden in je znašala približno 375 ml/dan. Povečana količina urina je bila povezana z majhnim in prehodnim povečanjem izločanja natrija z urinom, ki pa ga niso spremljale spremembe koncentracije natrija v serumu.

Prehodno se je povečalo tudi izločanje sečne kisline z urinom (za 3 do 7 dni) in spremljalo ga je trajno znižanje koncentracije sečne kisline v serumu. Po 24 tednih je znižanje koncentracije sečne kisline v serumu segalo od -48,3 do -18,3 mikromolov/l (-0,87 do -0,33 mg/dl).

Farmakodinamiko 5 mg dapagliflozina dvakrat na dan in 10 mg dapagliflozina enkrat na dan so primerjali pri zdravih preiskovancih. V stanju dinamičnega ravnovesja sta bila zavrtje ledvične reabsorpcije glukoze in količina z urinom izločene glukoze v 24-urnem obdobju enaka z obema odmernima shemama.

Metformin

Pri človeku metformin (neodvisno od svojega vpliva na glikemijo) ugodno vpliva na presnovo lipidov. To je bilo v terapevtskih odmerkih dokazano v kontroliranih srednjeročnih in dolgoročnih kliničnih študijah: metformin zniža koncentracijo celotnega holesterola, holesterola LDL in trigliceridov.

V kliničnih študijah je bila uporaba metformina povezana s stabilno telesno maso ali manjšo izgubo telesne mase.

Klinična učinkovitost in varnost

Sočasno uporabo dapagliflozina in metformina so raziskali pri preiskovancih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki niso bili zadostno urejeni z metforminom samim ali v kombinaciji z zaviralcem DPP-4 (sitagliptin), sulfonilsečnino ali insulinom. Zdravljenje s kombinacijo dapagliflozina in metformina je v primerjavi s kombinacijo placeba in metformina v vseh odmerkih klinično pomembno in statistično značilno izboljšalo HbA1c in glukozo v plazmi na tešče. Ti klinično pomembni učinki na glikemijo so se ohranili v dolgoročnih podaljšanjih do 104 tedne. Znižanje HbA1c so ugotovili tudi po podskupinah, vključno po spolu, starosti, rasi, trajanju bolezni in izhodiščnem indeksu telesne mase (ITM). Poleg tega so 24. teden s kombinacijo dapagliflozina in metformina v primerjavi s kontrolami ugotovili klinično pomembno in statistično značilno povprečno spremembo telesne mase od izhodišča. Zmanjšanje telesne mase se je ohranilo v dolgoročnih podaljšanjih do 208 tednov. Poleg tega se je metforminu dodano zdravljenje z dapagliflozinom dvakrat na dan pri preiskovancih s sladkorno boleznijo tipa 2 izkazalo za učinkovito in varno. Poleg tega sta bili pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 in hipertenzijo opravljeni dve 12-tedenski, s placebom kontrolirani študiji.

Urejenost glikemije

V 52-tedenski, z zdravilno učinkovino kontrolirani študiji neinferiornosti (z 52-tedenskim in 104-tedenskim obdobjem podaljšanja) so 10 mg dapagliflozina ocenjevali kot dodatek zdravljenju z metforminom v primerjavi s sulfonilsečnino (glipizid) kot dodatkom zdravljenju z metforminom pri bolnikih z neustrezno urejenostjo glikemije (HbA1c > 6,5 % in ≤ 10 %). Rezultati so pokazali podobno povprečno znižanje HbA1c od izhodišča do 52. tedna kot z glipizidom, s čimer je bila dokazana neinferiornost (preglednica 2). 104. teden je bila korigirana povprečna sprememba HbA1c od izhodišča z dapagliflozinom -0,32 % in z glipizidom -0,14 %. 208. teden je bila korigirana povprečna sprememba

HbA1c od izhodišča z dapagliflozinom -0,10 % in z glipizidom 0,20 %. 52., 104. in 208. teden je imel vsaj eno hipoglikemijo značilno manjši delež preiskovancev v skupini z dapagliflozinom (3,5 %, 4,3 % in 5,0 %) kot v skupini z glipizidom (40,8 %, 47 % in 50,0 %). Delež preiskovancev, ki so 104. teden in 208. teden še ostali v študiji, je bil v skupini z dapagliflozinom 56,2 % in 39,7 % ter v skupini z glipizidom 50,0 % in 34,6 %.

Preglednica 2. Rezultati z zdravilno učinkovino kontrolirane študije, ki je primerjala dapagliflozin z glipizidom kot dodatkom metforminu po 52 tednih (LOCF[a])

Parameter	Dapagliflozin + metformin	Glipizid + metformin
N[b]	400	401
HbA1c (%)		
Izhodišče (povprečje)	7,69	7,74
Sprememba od izhodišča[c]	-0,52	-0,52
Razlika v primerjavi s kombinacijo glipizid + metformin[c] (95 % IZ)	0,00[d] (-0,11, 0,11)	
Telesna masa (kg)		
Izhodišče (povprečje)	88,44	87,60
Sprememba od izhodišča[c]	-3,22	1,44
Razlika v primerjavi s kombinacijo glipizid + metformin[c] (95 % IZ)	-4,65[*] (-5,14, -4,17)	

[a]LOCF: prenos zadnjega opažanja [*Last observation carried forward*]
[b]Randomizirani in zdravljeni preiskovanci z izhodiščno in vsaj še eno poizhodiščno meritvijo učinkovitosti
[c]Povprečje najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost
[d]Neinferiorno v primerjavi s kombinacijo glipizid + metformin
[*]Vrednost $p < 0,0001$

Dapagliflozin kot dodatek bodisi metforminu samemu, metforminu v kombinaciji s sitagliptinom, sulfonilsečnino ali insulinom (z dodatnimi peroralnimi antidiabetiki (vključno z metforminom) ali brez njih) je po 24 tednih statistično značilno znižal HbA1c v primerjavi s prejemniki placeba ($p < 0.0001$, preglednice 3, 4 in 5). Dapagliflozin v odmerku 5 mg dvakrat na dan je po 16 tednih statistično značilno znižal HbA1c v primerjavi s prejemniki placeba ($p < 0,0001$, preglednica 3).

Znižanje HbA1c, opaženo 24. teden, se je ohranilo v študijah kombinacij z dodatkom. V študiji dodatka metforminu se je znižanje HbA1c ohranilo do 102. tedna (korigirana povprečna sprememba od izhodišča z 10 mg dapagliflozina -0,78 % in s placebom 0,02 %). Po 48 tednih uporabe kombinacije metformina in sitagliptina je bila korigirana povprečna sprememba od izhodišča z 10 mg dapagliflozina -0,44 % in s placebom 0,15 %. 104. teden je bilo z insulinom (z dodatnim peroralnim antidiabetikom (vključno z metforminom) ali brez njega) znižanje HbA1c -0,71 % oziroma -0,06 % (korigirana povprečna sprememba z 10 mg dapagliflozina oziroma s placebom). Pri preiskovancih, zdravljenih z 10 mg dapagliflozina, je ostal odmerek insulina 48. in 104. teden v primerjavi z izhodiščem stabilen; povprečni odmerek je bil 76 i.e./dan. V skupini s placebom so 48. teden ugotovili povečanje za 10,5 i.e./dan (povprečni odmerek 84 i.e./dan) in 104. teden povečanje za 18,3 i.e./dan (povprečni odmerek 92 i.e./dan) v primerjavi z izhodiščem. Delež preiskovancev, ki so 104. teden še ostali v študiji, je bil v skupini z 10 mg dapagliflozina 72,4 % in v skupini s placebom 54,8 %.

V ločeni analizi preiskovancev, ki so prejemali insulin in metformin, so pri preiskovancih, zdravljenih z dapagliflozinom v kombinaciji z insulinom in metforminom, ugotovili podobna znižanja HbA1c kot v celotni študijski populaciji. Po 24 tednih se je HbA1c pri preiskovancih, zdravljenih z dapagliflozinom v kombinaciji z insulinom in metforminom, v primerjavi z izhodiščem spremenil za -0,93 %.

Preglednica 3. Rezultati s placebom kontrolirane študije dapagliflozina kot dodatek metforminu samemu ali metforminu v kombinaciji s sitagliptinom po 24 tednih (LOCF[a])

	Kombinacija z dodatkom					
	Metformin		**Metformin[1, b]**		**Metformin[1] + sitagliptin[2]**	
	Dapagliflozin 10 mg enkrat na dan	**Placebo enkrat na dan**	**Dapagliflozin 5 mg dvakrat na dan**	**Placebo dvakrat na dan**	**Dapagliflozin 10 mg enkrat na dan**	**Placebo enkrat na dan**
N[c]	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Izhodišče (povprečje)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Sprememba od izhodišča[d]	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Razlika v primerjavi s placebom[d] (95 % IZ)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,35* (-0,52, -0,18)		-0,40* (-0,58, -0,23)	
Preiskovanci (%), ki so dosegli: HbA1c < 7%						
Korigirano za izhodišče	40,6**	25,9	38,2** (N = 90)	21,4 (N = 87)		
Telesna masa (kg)						
Izhodišče (povprečje)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Sprememba od izhodišča[d]	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Razlika v primerjavi s placebom[d] (95 % IZ)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,88*** (-2,52, -1,24)		-1,87* (-2,61, -1,13)	

[1]Metformin ≥ 1500 mg/dan, [2]Sitagliptin 100 mg/dan
[a]LOCF: prenos zadnjega opažanja (pred rešilnim zdravljenjem za preiskovance s takšnim zdravljenjem) [*Last observation carried forward*]
[b]S placebom kontrolirana 16-tedenska študija
[c]Vsi randomizirani preiskovanci, ki so prejeli vsaj en odmerek dvojno slepljenega raziskovanega zdravila med kratkoročnim dvojno slepim obdobjem
[d]Povprečje najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost
*Vrednost p < 0,0001 v primerjavi s kombinacijo placebo + peroralni antidiabetik
**Vrednost p < 0,05 v primerjavi s kombinacijo placebo + peroralni antidiabetik
***Odstotek spremembe telesne mase so analizirali kot sekundarni opazovani dogodek (p < 0,0001); absolutno spremembo telesne mase (v kg) so analizirali z nominalno vrednostjo p (p < 0,0001).

Preglednica 4. Rezultati 24-tedenske, s placebom kontrolirane študije dapagliflozina v kombinaciji z dodatkom metformina in sulfonilsečnine

	Kombinacija z dodatkom	
	Sulfonilsečnina + metformin[1]	
	Dapagliflozin 10 mg	**Placebo**
N[a]	108	108
HbA1c (%)[b]		
Izhodišče (povprečje)	8,08	8,24
Sprememba od izhodišča[c]	-0,86	-0,17
Razlika v primerjavi s placebom[c] (95 % IZ)	-0,69* (-0,89, -0,49)	
Preiskovanci (%), ki so dosegli: HbA1c < 7 %		
Korigirano za izhodišče	31,8*	11,1
Telesna masa (kg)		
Izhodišče (povprečje)	88,57	90,07
Sprememba od izhodišča[c]	-2,65	-0,58
Razlika v primerjavi s placebom[c] (95 % IZ)	-2,07* (-2,79, -1,35)	

[1]Metformin (v obliki s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem) ≥ 1500 mg/dan ter največji tolerirani odmerek (ki je moral biti vsaj polovica največjega odmerka) sulfonilsečnine, vsaj 8 tednov pred vključitvijo

[a]Randomizirani in zdravljeni bolniki z izhodiščno in vsaj še 1 poizhodiščno meritvijo učinkovitosti

[b]HbA1c analiziran z LRM (analiza longitudinalnih ponavljajočih se meritev)

[c] Povprečje najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost

*Vrednost p < 0,0001 v primerjavi s kombinacijo placebo + peroralni antidiabetik (antidiabetiki)

Preglednica 5. Rezultati s placebom kontrolirane študije dapagliflozina v kombinaciji z insulinom (samim ali skupaj s peroralnim antidiabetikom, vključno z metforminom) po 24 tednih (LOCF[a])

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + insulin ± peroralni antidiabetiki[2]	Placebo + insulin ± peroralni antidiabetiki[2]
N[b]	194	193
HbA1c (%)		
Izhodišče (povprečje)	8,58	8,46
Sprememba od izhodišča[c]	-0,90	-0,30
Razlika v primerjavi s placebom[c] (95 % IZ)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Telesna masa (kg)		
Izhodišče (povprečje)	94,63	94,21
Sprememba od izhodišča[c]	-1,67	0,02
Razlika v primerjavi s placebom[c] (95 % IZ)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Povprečni dnevni odmerek insulina (i.e.)[1]		
Izhodišče (povprečje)	77,96	73,96
Sprememba od izhodišča[c]	-1,16	5,08
Razlika v primerjavi s placebom[c] (95 % IZ)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Preiskovanci z znižanjem povprečnega dnevnega odmerka insulina za vsaj 10 % (%)	19,7**	11,0

[a]LOCF: prenos zadnjega opažanja (pred ali na datum prvega zvišanja insulina, če je bilo potrebno)
[b]Vsi randomizirani preiskovanci, ki so prejeli vsaj en odmerek dvojno slepljenega raziskovanega zdravila med kratkoročnim dvojno slepim obdobjem
[c]Povprečje najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost in prisotnost peroralnega antidiabetika
*Vrednost $p < 0,0001$ v primerjavi s kombinacijo placeba + insulina ± peroralnega antidiabetika
**Vrednost $p < 0,05$ v primerjavi s kombinacijo placeba + insulina ± peroralnega antidiabetika
[1]Zviševanje insulinskih shem (vključno s kratkodelujočim, srednjedolgodelujočim in bazalnim insulinom) je bilo dovoljeno le, če so bolniki izpolnjevali vnaprej določena merila glukoze v plazmi na tešče.
[2]Petdeset odstotkov bolnikov je bilo izhodiščno na monoterapiji z insulinom; 50 % jih je poleg insulina jemalo 1 ali 2 peroralna antidiabetika. Med slednjimi jih je 80 % jemalo samo metformin, 12 % jih je jemalo metformin in sulfonilsečnino, preostali pa so uporabljali druge peroralne antidiabetike.

Glukoza v plazmi na tešče
Zdravljenje z dapagliflozinom kot dodatkom bodisi metforminu samemu (dapagliflozin 10 mg enkrat na dan ali dapagliflozin 5 mg dvakrat na dan) bodisi metforminu v kombinaciji s sitagliptinom, sulfonilsečnino ali insulinom je statistično značilno znižalo glukozo v plazmi na tešče (-1,90 do -1,20 mmol/l [-34,2 do -21,7 mg/dl]) v primerjavi s placebom (-0,58 do 0,18 mmol/l [-10,4 do 3,3 mg/dl]) po 16 tednih (5 mg dvakrat na dan) ali 24 tednih. Ta učinek je bil opazen 1. teden zdravljenja in se je ohranil v študijah, podaljšanih do 104. tedne.

Postprandialna glukoza
Zdravljenje z 10 mg dapagliflozina kot dodatkom kombinaciji sitagliptina in metformina je po 24 tednih znižalo postprandialno glukozo 2 uri po obroku; to znižanje se je ohranilo do 48. tedna.

Telesna masa
Dapagliflozin kot dodatek metforminu samemu ali metforminu v kombinaciji s sitagliptinom, sulfonilsečnino ali insulinom (z dodatnimi peroralnimi zdravili za znižanje glukoze (vključno z metforminom) ali brez njih) je do 24. tedna statistično značilno znižal telesno maso ($p < 0,0001$, preglednice 3, 4 in 5). Ti učinki so se ohranili v dolgoročnejših preskušanjih. Po 48 tednih je bila razlika z dapagliflozinom kot dodatkom metforminu v kombinaciji s sitagliptinom v primerjavi s placebom -2,07 kg. Po 102 tednih je bila razlika z dapagliflozinom kot dodatkom metforminu v primerjavi s placebom -2,14 kg in kot dodatkom insulinu v primerjavi s placebom -2,88 kg.

Dapagliflozin je kot dodatek zdravljenju z metforminom v študiji neinferiornosti, kontrolirani z zdravilno učinkovino, v primerjavi z glipizidom povzročil statistično značilno spremembo telesne mase za -4,65 kg po 52 tednih ($p < 0,0001$, preglednica 2); znižanje se je 104. in 208. teden ohranilo (-5,06 kg po 104 in -4,38 kg po 208 tednih).

V 24-tedenski študiji so pri 182 osebah s sladkorno boleznijo ocenili telesno sestavo z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo (DXA). Ugotovili so, da je 10 mg dapagliflozina v kombinaciji z metforminom zmanjšalo telesno maso in telesno maščevje v primerjavi s kombinacijo placeba in metformina, brez zmanjšanja mršavega tkiva ali izgube tekočin. Pri zdravljenju s kombinacijo 10 mg dapagliflozina in metforminom se je v primerjavi s kombinacijo placeba in metformina v podštudiji z magnetnoresonančnim slikanjem pokazalo številsko zmanjšanje visceralnega maščevja.

Krvni tlak
V vnaprej opredeljeni kumulativni analizi 13 s placebom kontroliranih študij je zdravljenje z 10 mg dapagliflozina po 24 tednih spremenilo sistolični krvni tlak od izhodišča za -3,7 mmHg in diastolični krvni tlak za -1,8 mmHg v primerjavi z -0,5 mmHg za sistolični in -0,5 mmHg za diastolični krvni tlak v skupini s placebom. Po obdobju do 104 tedne so opažali podobna znižanja.

V dveh 12-tedenskih, s placebo kontroliranih študijah so uporabili 10 mg dapagliflozina ali placebo pri skupaj 1.062 bolnikih, ki so imeli neustrezno urejeno sladkorno bolezen tipa 2 in hipertenzijo (kljub predhodnemu stabilenmu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzina v eni študiji oziroma z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzina ter dodatnim antihipertenzivom v drugi študiji). Po 12 tednih je 10 mg dapagliflozina skupaj z običajnim antidiabetičnim zdravljenjem v obeh študijah prineslo izboljšanje HbA1c ter znižanje za placebo korigiranega sistoličnega krvnega tlaka za povprečno 3,1 oz. 4,3 mmHg.

Srčno-žilna varnost
Izvedli so metaanalizo srčno-žilnih dogodkov v kliničnem programu. V kliničnem programu je imelo izhodiščno anamnezo srčno-žilne bolezni (izključujoč hipertenzijo) 34,4 % preiskovancev; hipertenzijo jih je imelo 67,9 %. Srčno-žilne dogodke je presojal neodvisen odbor za presojo. Primarni opazovani dogodek je bil čas do prvega od naslednjih izidov: srčno-žilne smrti, možganske kapi, miokardnega infarkta (MI) ali sprejema v bolnišnico zaradi nestabilne angine pektoris. Delež primarnih dogodkov je bil pri prejemnikih dapagliflozina 1,62 % na bolnik-leto in pri prejemnikih primerjalnega zdravila 2,06 % na bolnik-leto. Razmerje ogroženosti z dapagliflozinom v primerjavi s primerjalnim zdravilom je bilo 0,79 (95 % interval zaupanja [IZ]: 0,58, 1,07); to kaže, da dapagliflozin v tej analizi ni bil povezan s povečanjem srčno-žilnega tveganja pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Srčno-žilno smrt, MI in možgansko kap so zabeležili z razmerjem ogroženosti 0,77 (95 % IZ: 0,54, 1,10).

Bolniki z izhodiščnim HbA1c ≥ 9 %
Vnaprej specificirana analiza preiskovancev z izhodiščnim HbA1c ≥ 9,0 % je pokazala, da je zdravljenje z 10 mg dapagliflozina kot dodatka metforminu do 24. tedna statistično značilno znižalo HbA1c (korigirana povprečna sprememba od izhodišča: dapagliflozin -1,32 % in placebo -0,53 %).

Metformin
Prospektivna randomizirana študija (UKPDS) je ugotovila dolgoročne koristi intenzivnega obvladovanja glukoze v krvi pri sladkorni bolezni tipa 2. Analiza rezultatov pri pretežkih bolnikih, ki so po neuspehu same diete dobivali metformin, je pokazala:

- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja vseh zapletov sladkorne bolezni v skupini z metforminom (29,8 dogodka/1000 bolnik-let) v primerjavi z dieto samo (43,3 dogodka/1000 bolnik-let), p = 0,0023, ter v primerjavi z združenimi podatki skupin monoterapije s sulfonilsečnino in z insulinom (40,1 dogodka/1000 bolnik-let), p = 0,0034;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin 7,5 dogodka/1000 bolnik-let, dieta sama 12,7 dogodka/1000 bolnik-let, p = 0,017;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za celotno umrljivost: metformin 13,5 dogodka/1000 bolnik-let v primerjavi s samo dieto 20,6 dogodka/1000 bolnik-let (p = 0,011) in v primerjavi z združenimi podatki skupin monoterapije s sulfonilsečnino in z insulinom 18,9 dogodka/1000 bolnik-let, (p = 0,021);
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 dogodkov/1000 bolnik-let, dieta sama 18 dogodkov/1000 bolnik-let (p = 0,01).

Pediatrična populacija
Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Xigduo za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kombinirane tablete zdravila Xigduo veljajo za bioekvivalentne sočasni uporabi ustreznih odmerkov dapagliflozina in metforminijevega klorida, uporabljenih skupaj v ločenih tabletah.

Farmakokinetiko 5 mg dapagliflozina dvakrat na dan in 10 mg dapagliflozina enkrat na dan so primerjali pri zdravih preiskovancih. Uporaba 5 mg dapagliflozina dvakrat na dan je v 24-urnem obdobju povzročila podobno celotno izpostavljenost (AUC_{ss}) kot uporaba 10 mg dapagliflozina enkrat na dan. V skladu s pričakovanji je uporaba 5 mg dapagliflozina dvakrat na dan v primerjavi z 10 mg dapagliflozina enkrat na dan povzročila nižjo najvišjo koncentracijo dapagliflozina v plazmi (C_{max}) in višjo najnižjo koncentracijo dapagliflozina v plazmi (C_{min}).

Medsebojno delovanje s hrano
Pri zdravih prostovoljcih, ki so to zdravilo uporabili po zelo mastnem obroku, je bila izpostavljenost tako dapagliflozinu kot metforminu enaka kot po uporabi na tešče. Obrok je povzročil, da je bila najvišja koncentracija dosežena 1 do 2 uri pozneje in najvišje koncentracije dapagliflozina v plazmi so bile zmanjšane za 29 % in metformina za 17 %. Te spremembe ne veljajo za klinično pomembne.

Pediatrična populacija
Farmakokinetika pri pediatrični populaciji ni raziskana.

Naslednje navedbe temeljijo na farmakokinetičnih lastnostih posameznih učinkovin tega zdravila.

Dapagliflozin
Absorpcija
Dapagliflozin se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbira. Največja koncentracija dapagliflozina v plazmi (C_{max}) je bila običajno dosežena v 2 urah po uporabi na tešče. Geometrična sredina C_{max} in AUC_{τ} dapagliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerkih 10 mg enkrat na dan sta bili 158 ng/ml in 628 ng h/ml. Absolutna peroralna biološka uporabnost dapagliflozina po uporabi 10-mg odmerka je 78 %.

Porazdelitev
Dapagliflozin je približno 91 % vezan na beljakovine. Različne bolezni (npr. okvara ledvic ali jeter) niso spremenile vezave na beljakovine. Povprečni volumen porazdelitve dapagliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja je 118 litrov.

Biotransformacija
Dapagliflozin se obsežno presnovi, predvsem z nastankom dapagliflozin-3-O-glukuronida, ki je neaktiven presnovek. Dapagliflozin-3-O-glukuronid in drugi presnovki ne znižujejo glukoze. Nastajanje dapagliflozin-3-O-glukuronida poteka z encimom UGT1A9, ki je prisoten v jetrih in ledvicah; presnova s sistemom CYP je pri človeku manj pomembna pot očistka.

Izločanje
Po enkratnem peroralnem odmerku 10 mg dapagliflozina pri zdravih osebah je bil povprečni plazemski terminalni razpolovni čas ($t_{1/2}$) dapagliflozina 12,9 ure. Povprečni skupni sistemski očistek intravensko uporabljenega dapagliflozina je bil 207 ml/min. Dapagliflozin in sorodni presnovki se izločijo predvsem z urinom, pri čemer je manj kot 2 % nespremenjenega dapagliflozina. Po uporabi odmerka 50 mg [^{14}C]-dapagliflozina se je izločenega pojavilo 96 %, in sicer 75 % v urinu in 21 % v blatu. V blatu se je približno 15 % odmerka izločilo kot matično zdravilo.

Linearnost
Izpostavljenost dapagliflozinu se je v razponu odmerkov od 0,1 do 500 mg povečevala sorazmerno povečanju odmerka. Njegova farmakokinetika se med ponavljajočo se vsakodnevno uporabo v obdobju do 24 tednov sčasoma ni spremenila.

Posebne skupine bolnikov
Okvara ledvic
V primerjavi z bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z normalnim delovanjem ledvic so imeli v stanju dinamičnega ravnovesja (uporaba dapagliflozina 20 mg enkrat na dan 7 dni) bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z blago okvaro ledvic sistemsko izpostavljenost dapagliflozinu večjo za 32 %, tisti z zmerno okvaro za 60 % in tisti s hudo okvaro za 87 % (stopnja okvare je bila ugotovljena s plazemskim očistkom ioheksola). Štiriindvajseturno izločanje glukoze v urinu v stanju dinamičnega ravnovesja je bilo močno odvisno od delovanja ledvic: pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z normalnim delovanjem ledvic je bilo 85 g glukoze/dan, z blago okvaro ledvic 52 g/dan, z zmerno okvaro 18 g/dan in s hudo okvaro 11 g/dan. Vpliv hemodialize na izpostavljenost dapagliflozinu ni znan.

Okvara jeter
Pri preiskovancih z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh A in B) je bila C_{max} dapagliflozina do 12 % večja, njegova AUC pa do 36 % večja kot pri ujemajočih se zdravih primerjalnih osebah. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) je bila povprečna C_{max} dapagliflozina do 40 % večja in njegova AUC do 67 % večja kot pri ujemajočih se zdravih primerjalnih osebah.

Starejši bolniki (stari 65 let ali več)
Bolniki v starosti do 70 let zgolj zaradi starosti nimajo klinično pomembno večje izpostavljenosti. Vendar je mogoče pričakovati večjo izpostavljenost zaradi starostnega zmanjšanja delovanja ledvic. Za sklepanje o izpostavljenosti pri bolnikih, starejših od 70 let, ni dovolj podatkov.

Spol
Ocenjena povprečna AUC_{ss} dapagliflozina pri ženskah je približno 22 % večja kot pri moških.

Rasa
Sistemska izpostavljenost se med belsko, črnsko in azijsko raso ni klinično pomembno razlikovala.

Telesna masa
Izpostavljenost dapagliflozinu se s povečevanjem telesne mase zmanjšuje. Zato je lahko izpostavljenost pri bolnikih z majhno telesno maso nekoliko večja in pri bolnikih z veliko telesno maso nekoliko manjša. Vendar te razlike ne veljajo za klinično pomembne.

Pediatrična populacija
Farmakokinetika pri pediatrični populaciji ni raziskana.

Metformin
Absorpcija
Po peroralni uporabi metformina je t_{max} dosežen v 2,5 ure. Absolutna biološka uporabnost tablete 500 mg ali 850 mg metformina je pri zdravih preiskovancih približno 50-60 %. Po peroralnem odmerku je neabsorbirani delež, ki se pojavi v blatu, od 20 do 30 %.

Po peroralni uporabi je absorpcija saturabilna in nepopolna. Domnevajo, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna. Ob običajnih odmerkih in odmernih shemah metformina je koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja v plazmi dosežena v 24 do 48 urah in je na splošno nižja od 1 µg/ml. V kontroliranih kliničnih preskušanjih največja koncentracija metformina v plazmi (C_{max}) tudi ob največjih odmerkih ni presegla 5 µg/ml.

Porazdelitev
Vezava na beljakovine v plazmi je zanemarljiva. Metformin se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša od največje koncentracije v plazmi in se pojavi ob približno istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni razdelek porazdelitve. Povprečni V_d je bil med 63 in 276 l.

Biotransformacija
Metformin se nespremenjen izloči v urinu. Pri človeku niso ugotovili nobenih presnovkov.

Izločanje
Ledvični očistek metformina je > 400 ml/min, kar kaže, da se zdravilo izloča z glomerularno filtracijo in tubularno sekrecijo. Navidezni terminalni razpolovni čas eliminacije je po peroralnem odmerku približno 6,5 ure.

Posebne skupine bolnikov
Okvara ledvic
Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (na podlagi izmerjenega očistka kreatinina) se razpolovni čas metformina v plazmi in krvi podaljša, ledvični očistek pa se zmanjša sorazmerno zmanjšanju očistka kreatinina, tako da se koncentracija metformina v plazmi zviša.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Sočasna uporaba dapagliflozina in metformina
Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Naslednje navedbe temeljijo na predkliničnih podatkih o varnosti za posamezni učinkovini zdravila Xigduo.

Dapagliflozin
Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na plodnost ne kažejo posebnega tveganja

za človeka. V dveletni študiji kancerogenosti ni dapagliflozin ne pri miših ne pri podganah sprožil nastanka tumorjev pri nobenem od ocenjevanih odmerkov.

Vpliv na razmnoževanje in razvoj
Neposredna uporaba dapagliflozina pri nedavno odstavljenih podganjih mladičih in posredna izpostavljenost med pozno brejostjo (časovno obdobje, ki ustreza drugemu in tretjemu trimesečju nosečnosti glede na dozorevanje ledvic pri človeku) ter med obdobjem dojenja sta bili povezani z večjo incidenco in/ali izrazitostjo razširitev ledvičnega meha in tubulov pri potomstvu.
V študiji toksičnosti pri mladičih so po neposredni uporabi dapagliflozina pri mladih podganah od 21. do 90. postnatalnega dneva pri vseh ravneh odmerkov ugotovili razširitve ledvičnega meha in tubulov; izpostavljenost mladičev pri najmanjšem testiranem odmerku je bila ≥ 15-krat tolikšna, kot je največji priporočeni odmerek pri človeku. Ti izsledki so bili povezani s povečanjem mase ledvic, ki je bilo odvisno od odmerka, in makroskopskim povečanjem ledvic, opaznim pri vseh odmerkih. Pri mladih živalih ugotovljene razširitve ledvičnega meha in tubulov med približno 1-mesečnim obdobjem okrevanja niso povsem izginile.

V ločeni študiji pre- in postnatalnega razvoja so podganjim samicam-materam dajali dapagliflozin od 6. dne gestacije do 21. postnatalnega dneva; mladiči so bili posredno izpostavljeni *in utero* in med obdobjem dojenja. (Za oceno izpostavljenosti dapagliflozinu v mleku in pri mladičih je bila izvedena satelitska študija.) Večjo incidenco in izrazitost razširitve ledvičnega meha so opažali pri odraslem potomstvu obravnavanih samic-mater, vendar le pri največjem testiranem odmerku (pri katerem je bila izpostavljenost mater dapagliflozinu 1.415-krat in mladičev 137-krat večja od izpostavljenosti človeka pri največjem priporočenem odmerku za človeka). Dodatni toksični učinki na razvoj so bili omejeni na od odmerka odvisna zmanjšanja telesne mase mladičev, zabeležili pa so jih le pri odmerkih ≥ 15 mg/kg/dan (to je povezano z izpostavljenostjo mladičev, ki je ≥ 29-krat večja od izpostavljenosti človeka pri največjem priporočenem odmerku za človeka). Maternalna toksičnost je bila opazna le pri najvišjem testiranem odmerku in je bila omejena na prehodna zmanjšanja telesne mase in uživanja hrane pri tem odmerku. Raven brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL – *no observed adverse effect level*) za toksične učinke na razvoj – najmanjši testirani odmerek – je povezana z maternalno sistemsko izpostavljenostjo, ki je približno 19-krat tolikšna kot izpostavljenosti človeka pri največjem priporočenem odmerku za človeka.

V dodatnih študijah embrio-fetalnega razvoja pri podganah in kuncih so dapagliflozin dajali v presledkih, ki so se ujemali z glavnimi obdobji organogeneze pri posamezni živalski vrsti. Pri kuncih niso pri nobenem od odmerkov ugotovili niti maternalne niti razvojne toksičnosti; največji preskušani odmerek je bil povezan s sistemsko izpostavljenostjo, ki je bila približno 1.191-krat tolikšna kot pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka. Pri podganah ni bil dapagliflozin ne embrioletalen ne teratogen pri izpostavljenostih, ki so bile do 1.441-krat tolikšne kot pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka.

Metformin
Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:
Hidroksipropilceluloza (E463)
Mikrokristalna celuloza (E460(i))
Magnezijev stearat (E470b)

Natrijev karboksimetilškrob, vrsta A

Filmska obloga:
Polivinilalkohol (E1203)
Makrogol 3350 (E1520(iii))
Smukec (E553b)
Titanov dioksid (E171)
Rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/Alu.

Velikosti pakiranj:
14, 28, 56 in 60 filmsko obloženih tablet v neperforiranih pretisnih omotih.
60 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.
Skupno pakiranje, ki vsebuje 196 (2 pakiranji po 98) filmsko obloženih tablet v neperforiranih pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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 (enkratni odmerek)
EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) tablet (skupno pakiranje)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

16. januar 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

PRILOGA II

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Nemčija

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA – Z MODRIM OKENCEM

1. IME ZDRAVILA

Xigduo 5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
dapagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje dapagliflozin-propandiol monohidrat v količini, ki ustreza 5 mg dapagliflozina, in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
60 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xigduo 5 mg/850 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA – DEL SKUPNEGA PAKIRANJA - Z MODRIM OKENCEM

1. IME ZDRAVILA

Xigduo 5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
dapagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje dapagliflozin-propandiol monohidrat v količini, ki ustreza 5 mg dapagliflozina, in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Skupno pakiranje: 196 (2 pakiranji po 98) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/900/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xigduo 5 mg/850 mg

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

NOTRANJA ŠKATLA – DEL SKUPNEGA PAKIRANJA – BREZ MODREGA OKENCA

1. IME ZDRAVILA

Xigduo 5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
dapagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje dapagliflozin-propandiol monohidrat v količini, ki ustreza 5 mg dapagliflozina, in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

98 filmsko obloženih tablet. Del skupnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/900/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xigduo 5 mg/850 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA – Z MODRIM OKENCEM

1. IME ZDRAVILA

Xigduo 5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
dapagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje dapagliflozin-propandiol monohidrat v količini, ki ustreza 5 mg dapagliflozina, in 1000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
60 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xigduo 5 mg/1000 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA – DEL SKUPNEGA PAKIRANJA – Z MODRIM OKENCEM

1. IME ZDRAVILA

Xigduo 5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
dapagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje dapagliflozin-propandiol monohidrat v količini, ki ustreza 5 mg dapagliflozina, in 1000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Skupno pakiranje: 196 (2 pakiranji po 98) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/900/012

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xigduo 5 mg/1000 mg

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

NOTRANJA ŠKATLA – DEL SKUPNEGA PAKIRANJA – BREZ MODREGA OKENCA

1. IME ZDRAVILA

Xigduo 5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
dapagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje dapagliflozin-propandiol monohidrat v količini, ki ustreza 5 mg dapagliflozina, in 1000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

98 filmsko obloženih tablet. Del skupnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/900/012

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xigduo 5 mg/1000 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (PERFORIRANI)

1. IME ZDRAVILA

Xigduo 5 mg/850 mg tablete
dapagliflozin/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (NEPERFORIRANI)

1. IME ZDRAVILA

Xigduo 5 mg/850 mg tablete
dapagliflozin/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pretisni omot z 10 tabletami: {Simbol sonce/luna}
Pretisni omot s 14 tabletami: Pon. Tor. Sre. Čet. Pet. Sob. Ned.
{Simbol sonce/luna}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (PERFORIRANI)

1. IME ZDRAVILA

Xigduo 5 mg/1000 mg tablete
dapagliflozin/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (NEPERFORIRANI)

1. IME ZDRAVILA

Xigduo 5 mg/1000 mg tablete
dapagliflozin/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pretisni omot z 10 tabletami: {Simbol sonce/luna}
Pretisni omot s 14 tabletami: Pon. Tor. Sre. Čet. Pet. Sob. Ned.
{Simbol sonce/luna}

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Xigduo 5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Xigduo 5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
dapagliflozin/metforminijev klorid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Xigduo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xigduo
3. Kako jemati zdravilo Xigduo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xigduo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Xigduo in za kaj ga uporabljamo

To zdravilo vsebuje dve različni zdravilni učinkovini: dapagliflozin in metformin. Obe spadata v skupino zdravil, ki jih imenujemo peroralni antidiabetiki.

To zdravilo se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni, ki jo imenujemo "sladkorna bolezen tipa 2", pri odraslih bolnikih (starih 18 let in več). "Sladkorna bolezen tipa 2" je oblika sladkorne bolezni, ki se običajno pojavi pri starejših. Če imate sladkorno bolezen tipa 2, potem v vaši trebušni slinavki ali ne nastaja zadosti insulina ali pa vaše telo ne zmore uporabiti insulina, ki ustrezno nastaja v trebušni slinavki. Posledica je visoka koncentracija sladkorja (glukoze) v krvi. Dapagliflozin deluje tako, da z urinom odstranjuje odvečni sladkor iz telesa in tako zmanjša količino sladkorja v krvi. Metformin pa deluje predvsem tako, da zavira nastajanje glukoze v jetrih.

- To so zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, ki se jih zaužije.
- To zdravilo morate jemati v kombinaciji z dieto in telesno dejavnostjo.
- To zdravilo se uporablja, če sladkorne bolezni ni mogoče urediti z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, skupaj z dieto in s telesno dejavnostjo.
- Zdravnik vam lahko predpiše to zdravilo samo ali skupaj s kakšnim drugim zdravilom za zdravljenje sladkorne bolezni. To drugo zdravilo je lahko zdravilo, ki ga zaužijete, ali insulin, ki se daje z injekcijo, ali oboje.
- Če že jemljete dapagliflozin in metformin v obliki ločenih tablet, vam bo zdravnik morda naročil, da preidete na to zdravilo. Da boste preprečili preveliko odmerjanje, ne nadaljujte jemanja tablet dapagliflozina in metformina, če jemljete to zdravilo.

Pomembno je, da še naprej upoštevate navodila glede diete in telesne dejavnosti, ki ste jih dobili od zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xigduo

Ne jemljite zdravila Xigduo

- če ste alergični na dapagliflozin, metformin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste kdaj imeli diabetično komo.
- če imate motnjo, ki jo imenujemo "diabetična ketoacidoza"; to je težava, ki se lahko pojavi pri sladkorni bolezni. Med njenimi znaki so hitro izgubljanje telesne mase, slabost ali bruhanje, bolečine v trebuhu, hitro in globoko dihanje, zaspanost, sladek vonj izdihanega zraka, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj urina ali znoja.
- če imate težave z ledvicami.
- če imate hudo okužbo.
- če ste izgubili veliko vode iz telesa (dehidracija), npr. zaradi dolgotrajne ali hude driske, ali če ste bruhali večkrat zapored.
- če ste nedavno imeli srčni infarkt, če imate srčno popuščanje ali hude težave s krvnim obtokom ali težave z dihanjem.
- če imate težave z jetri.
- če pijete veliko alkohola (vsak dan ali le od časa do časa) (glejte poglavje "Zdravilo Xigduo skupaj z alkoholom").

Ne jemljite tega zdravila, če karkoli od navedenega velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja tega zdravila in med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate "sladkorno bolezen tipa 1" – to je oblika sladkorne bolezni, ki se po navadi začne v mladosti in pri kateri telo ne izdeluje nič insulina.
- če se vam pojavi hitra izguba telesne mase, slabost ali bruhanje, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, hitro in globoko dihanje, zmedenost, neobičajna zaspanost ali utrujenost, sladek vonj izdihanega zraka, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj urina ali znoja; če se pojavi kar koli od tega, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico. Ti simptomi so lahko znak "diabetične ketoacidoze" – motnje, ki se lahko pojavi pri sladkorni bolezni zaradi zvišane ravni "ketonskih teles" v urinu ali krvi; pokaže se na laboratorijskih preiskavah. Tveganje za nastanek diabetične ketoacidoze je lahko večje v primeru dolgotrajnejšega stradanja, prekomernega uživanja alkoholnih pijač, dehidracije, nenadnega zmanjšanja odmerka insulina ali povečane potrebe po insulinu zaradi večje operacije ali resne bolezni.
- če se vam pojavi "laktacidoza": metformin, ena od zdravilnih učinkovin tega zdravila, lahko povzroči redek, toda resen neželen učinek, imenovan laktacidoza (kopičenje mlečne kisline v krvi), ki lahko vodi v smrt. Znaki te motnje vključujejo občutek slabosti ali hudo slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, mišične krče, hudo utrujenost ali težko dihanje. Laktacidoza je nujno stanje, ki ga je treba zdraviti v bolnišnici. Če se vam to zgodi, boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje v bolnišnici, kajti laktacidoza lahko vodi v komo. Takoj nehajte jemati to zdravilo in nemudoma obvestite zdravnika ali najbližjo bolnišnico (glejte poglavje 4). S seboj vzemite škatlico zdravila.
- če imate težave z ledvicami. Zdravnik vam bo preveril delovanje ledvic.
- če imate zelo visoko koncentracijo glukoze v krvi. Zaradi tega lahko dehidrirate (izgubite preveč tekočine). Možni znaki dehidracije so našteti na začetku poglavja 4. Če imate katerega od teh znakov, morate to povedati zdravniku, preden začnete jemati to zdravilo.

- če jemljete zdravila za znižanje krvnega tlaka (antihipertenzivna zdravila) in ste kdaj imeli nizek krvni tlak (hipotenzijo). Več informacij najdete v poglavju "Druga zdravila in zdravilo Xigduo", spodaj.
- če ste kdaj imeli kakšno resno bolezen srca ali če ste imeli možgansko kap.
- če imate ali se vam pojavi občutek slabosti s siljenjem na bruhanje (navzea), bruhate, imate zvišano telesno temperaturo ali ne morete jesti ali piti. Vse to lahko povzroči dehidracijo. Za preprečitev dehidracije vam lahko zdravnik naroči, da nehajte jemati to zdravilo, dokler si ne opomorete.
- če se vam pogosto pojavljajo okužbe sečil. To zdravilo lahko povzroči okužbe sečil in zdravnik vas bo morda želel natančneje kontrolirati. Če se vam pojavi resna okužba, vam bo zdravnik morda začasno spremenil zdravljenje.
- če ste stari 75 let ali več, ne smete začeti jemati tega zdravila. To je zato, ker ste lahko bolj nagnjeni k pojavu nekaterih neželenih učinkov.
- če jemljete kakšno drugo zdravilo za sladkorno bolezen, ki vsebuje "pioglitazon", ne smete začeti jemati tega zdravila.
- če imate povečano število rdečih krvnih celic v krvi (to pokažejo laboratorijske preiskave).
- če imate predvideno operacijo v anesteziji. Zdravilo Xigduo morate nehati jemati vsaj 48 ur pred načrtovano operacijo v splošni anesteziji in ga ne smete znova začeti jemati vsaj še 48 ur po operaciji; preden nehate jemati zdravilo in preden ga znova začnete jemati, upoštevajte zdravnikova navodila.
- če vam bodo injicirali zdravilo, imenovano kontrastno sredstvo, ki vsebuje jod, na primer pred rentgenskim slikanjem ali preiskavo. To boste morali povedati zdravniku in nehati jemati to zdravilo za določeno obdobje v času rentgenske preiskave ter 2 ali več dni po njej, odvisno od delovanja vaših ledvic. Ne pozabite vprašati vašega zdravnika za nasvet, kdaj lahko ponovno začnete z vašim zdravljenjem.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo.

Delovanje ledvic
Delovanje ledvic je treba preveriti pred začetkom jemanja tega zdravila in vsaj enkrat vsako leto med zdravljenjem.

Glukoza v urinu
Zaradi načina delovanja tega zdravila bodo med zdravljenjem s tem zdravilom izvidi vašega urina pozitivni v preiskavah za prisotnost sladkorja.

Otroci in mladostniki
Uporaba tega zdravila ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, ker pri teh bolnikih zdravilo ni bilo raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Xigduo
Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.
Še zlasti morate zdravniku povedati:
- če jemljete kakšno zdravilo za odvajanje vode iz telesa (diuretik). Zdravnik vam lahko naroči, da nehajte jemati to zdravilo. Možni znaki čezmernega izgubljanja tekočine iz telesa so našteti na začetku poglavja 4, "Možni neželeni učinki".
- če jemljete druga zdravila, ki znižujejo sladkor v krvi, kot je insulin ali zdravilo iz skupine sulfonilsečnin. Zdravnik vam bo morda zmanjšal odmerek teh drugih zdravil, da bi preprečil prekomerno znižanje krvnega sladkorja (hipoglikemijo).
- če jemljete cimetidin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje težav z želodcem).

- če uporabljate bronhodilatatorje (agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2), ki se uporabljajo za zdravljenje astme.
- če uporabljate kortikosteroide, ki se uporabljajo za zdravljenje vnetij in bolezni, kakršni sta astma ali artritis.

Zdravilo Xigduo skupaj z alkoholom
Med jemanjem tega zdravila se izogibajte alkoholu – tudi zdravilom, ki vsebujejo alkohol, kajti alkohol lahko poveča tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4 "Možni neželeni učinki").

Nosečnost in dojenje
Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Če zanosite, morate prekiniti zdravljenje s tem zdravilom, saj uporaba zdravila v drugem in tretjem trimesečju (zadnjih šestih mesecih) nosečnosti ni priporočljiva. Posvetujte se z zdravnikom o tem, kako najbolje obvladati krvni sladkor med nosečnostjo.

Če dojite ali želite dojiti, se posvetujte z zdravnikom pred jemanjem tega zdravila. Tega zdravila ne smete uporabljati, če dojite. Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
To zdravilo nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Jemanje tega zdravila skupaj z drugimi zdravili, ki znižujejo sladkor v krvi, kot je insulin ali zdravilo iz skupine sulfonilsečnin, lahko povzročijo prekomerno zmanjšanje količine sladkorja v krvi (hipoglikemijo), ta pa lahko povzroči simptome kot so šibkost, omotica, povečano znojenje, hiter srčni utrip, spremembe vida ali težave s koncentracijo, in lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Ne upravljajte vozil in strojev, če se vam začnejo pojavljati ti simptomi.

3. Kako jemati zdravilo Xigduo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila morate vzeti
- Koliko tega zdravila boste jemali, bo odvisno od vašega stanja in od tega, kolikšne odmerke metformina in/ali posameznih tablet dapagliflozina in metformina trenutno jemljete. Zdravnik vam bo natančno povedal, katero jakost tega zdravila morate jemati.
- Priporočeni odmerek je ena tableta dvakrat na dan.

Jemanje tega zdravila
- Tableto zaužijte celo s pol kozarca vode.
- Tableto vzemite s hrano. Tako boste zmanjšali tveganje za neželene učinke v želodcu.
- Tableto vzemite dvakrat na dan, enkrat zjutraj (zajtrk) in enkrat zvečer (večerja).

Zdravnik vam lahko to zdravilo predpiše skupaj s kakšnim drugim zdravilom (ali z več zdravili) za znižanje količine sladkorja v krvi. To so lahko zdravila, ki jih zaužijete, ali insulin, ki se daje z injekcijo. Pri jemanju tega drugega zdravila (zdravil) upoštevajte zdravnikova navodila. Tako boste dosegli najboljši izid za svoje zdravje.

Dieta in telesna dejavnost
Za obvladovanje sladkorne bolezni morate upoštevati dieto in biti telesno dejavni, tudi če jemljete to zdravilo. Zato je pomembno, da še naprej upoštevate navodila za dieto in telesno dejavnost, ki ste jih dobili od svojega zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Še zlasti, če se držite diabetične diete za obvladovanje telesne mase, nadaljujte z dieto tudi med jemanjem tega zdravila.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Xigduo, kot bi smeli
Če ste vzeli več tablet zdravila Xigduo, kot bi smeli, se vam lahko pojavi laktacidoza. Simptomi laktacidoze vključujejo občutek slabosti ali hudo slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, mišične krče, hudo utrujenost ali težko dihanje. Če se vam to zgodi, boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje v bolnišnici, kajti laktacidoza lahko vodi v komo. Takoj nehajte jemati to zdravilo in nemudoma obvestite zdravnika ali najbližjo bolnišnico (glejte poglavje 4). S seboj vzemite škatlico zdravila.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Xigduo
Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Xigduo
Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom. Krvni sladkor se vam lahko brez tega zdravila zviša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega od naslednjih resnih ali potencialno resnih neželenih učinkov, nehajte jemati zdravilo Xigduo in se takoj posvetujte z zdravnikom:

- **Laktacidoza:** metformin, ena od zdravilnih učinkovin v tem zdravilu, lahko povzroči zelo redek neželen učinek (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov), ki pa je resen; imenujemo ga "laktacidoza". Gre za kopičenje mlečne kisline v krvi, ki lahko povzroči smrt. Laktacidoza je nujno stanje, ki ga je treba zdraviti v bolnišnici. Pojavi se zlasti pri bolnikih, ki jim ledvice ne delujejo pravilno.

Znaki laktacidoze so:
- občutek slabosti ali huda slabost
- bruhanje, bolečine v trebuhu
- mišični krči
- huda utrujenost
- težko dihanje

Če se vam to zgodi, boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje v bolnišnici, kajti laktacidoza lahko vodi v komo. Takoj nehajte jemati to zdravilo in nemudoma obvestite zdravnika ali najbližjo bolnišnico. S seboj vzemite škatlico zdravila.

Nehajte jemati zdravilo Xigduo in čim prej obiščite zdravnika, če opazite katerega od naslednjih resnih ali potencialno resnih neželenih učinkov:

- **Dehidracija: čezmerna izguba tekočine iz telesa,** ki se pojavi občasno (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Znaki dehidracije so:
- zelo suha ali lepljiva usta, občutek hude žeje
- izrazita zaspanost ali utrujenost
- izločanje malo ali sploh nič urina
- hitro bitje srca

- **Okužba sečil,** ki se pojavi pogosto (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).

Znaki hude okužbe sečil so:
- zvišana telesna temperatura in/ali mrzlica
- pekoč občutek pri odvajanju vode (uriniranju)
- bolečine v hrbtu ali ledveno

Kri v urinu se sicer ne pojavi pogosto, a če jo opazite, morate o tem takoj obvestiti svojega zdravnika.

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico, če imate katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- diabetično ketoacidozo, ki je redka (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

Znaki diabetične ketoacidoze (glejte tudi 2. poglavje, Opozorila in previdnostni ukrepi) so:
- zvišana raven "ketonskih teles" v urinu ali krvi,
- hitra izguba telesne mase,
- slabost ali bruhanje,
- bolečine v trebuhu,
- prekomerna žeja,
- hitro in globoko dihanje,
- zmedenost,
- neobičajna zaspanost ali utrujenost,
- sladek vonj izdihanega zraka, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj urina ali znoja.

To se lahko pojavi ne glede na količino glukoze v krvi. Zdravnik se bo morda odločil, da vam zdravljenje z zdravilom Xigduo začasno prekine ali trajno konča.

Čim prej se posvetujte z zdravnikom, če imate katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- **Nizka koncentracija krvnega sladkorja (hipoglikemija),** pojavi se zelo pogosto (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) – če jemljete to zdravilo skupaj s sulfonilsečnino ali drugimi zdravili, ki znižujejo sladkor v krvi, kot je insulin.

Znaki nizkega krvnega sladkorja so:
- tresenje, znojenje, občutek hude tesnobe, hitro bitje srca
- lakota, glavobol, spremembe vida
- sprememba razpoloženja ali zmedenost

Zdravnik vam bo povedal, kako zdraviti nizek krvni sladkor in kaj storiti, če se vam pojavi kateri od zgoraj opisanih znakov.

Drugi neželeni učinki vključujejo:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
- slabost (siljenje na bruhanje), bruhanje
- driska ali bolečine v trebuhu
- izguba apetita

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
- okužba spolovil (glivice) na spolnem udu ali v nožnici (med znaki so lahko draženje, srbenje, nenavaden izcedek ali neprijeten vonj)
- bolečine v hrbtu
- odvajanje več vode (urina) kot po navadi ali potreba po pogostejšem odvajanju urina
- spremenjena količina holesterola ali maščob v krvi (to pokažejo laboratorijske preiskave)
- spremenjeno število rdečih krvnih celic v krvi (to pokažejo laboratorijske preiskave)

- spremembe okusa
- omotica

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
- žeja
- zaprtost
- nelagodje pri odvajanju vode (uriniranju)
- prebujanje ponoči, da bi šli na vodo
- suha usta
- zmanjšanje telesne mase
- spremembe laboratorijskih izvidov krvi (kreatinin ali sečnina)
- zmanjšano delovanje ledvic

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)
- zmanjšana koncentracija vitamina B_{12} v krvi
- nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter, vnetje jeter (hepatitis)
- pordelost kože (rdečica), srbenje ali srbeč izpuščaj (koprivnica)

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Xigduo

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu ali škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Xigduo
- Zdravilni učinkovini sta dapagliflozin in metforminijev klorid.

Ena filmsko obložena tableta (tableta) zdravila Xigduo 5 mg/850 mg vsebuje dapagliflozin-propandiol monohidrat v količini, ki ustreza 5 mg dapagliflozina, in 850 mg metforminijevega klorida.
Ena filmsko obložena tableta (tableta) zdravila Xigduo 5 mg/1000 mg vsebuje dapagliflozin-propandiol monohidrat v količini, ki ustreza 5 mg dapagliflozina, in 1000 mg metforminijevega klorida.

- Druge sestavine zdravila so:
  - jedro tablete: hidroksipropilceluloza (E463), mikrokristalna celuloza (E460(i)), magnezijev stearat (E470b), natrijev karboksimetilškrob.
  - filmska obloga: polivinilalkohol (E1203), makrogol 3350 (E1520(iii)), smukec (E553b), titanov dioksid (E171), železovi oksidi (E172).

Izgled zdravila Xigduo in vsebina pakiranja
- Zdravilo Xigduo 5 mg/850 mg so 9,5 x 20 mm velike, ovalne, rjave filmsko obložene tablete. Na eni strani imajo vtisnjeno oznako "5/850" in na drugi strani "1067".
- Zdravilo Xigduo 5 mg/1000 mg so 10,5 x 21,5 mm velike, ovalne, rumene filmsko obložene tablete. Na eni strani imajo vtisnjeno oznako "5/1000" in na drugi strani "1069".

Filmsko obložene tablete Xigduo 5 mg/850 mg in Xigduo 5 mg/1000 mg so na voljo v pretisnih omotih iz PVC/PCTFE/Alu. Velikosti pakiranj so 14, 28, 56 in 60 filmsko obloženih tablet v neperforiranih pretisnih omotih, 60 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih pretisnih omotih za posamezni odmerek in skupno pakiranje, ki vsebuje 196 (2 pakiranji po 98) filmsko obloženih tablet v neperforiranih pretisnih omotih.

Na trgu v vaši državi morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Izdelovalec
AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Nemčija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

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

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.
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

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.: +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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.