

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obalené tablety

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

Xigduo 5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obalené tablety

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

Xigduo 5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Xigduo je indikovaný dospelým na liečbu diabetes mellitus 2. typu ako doplnok k diéte a cvičeniu:

- u pacientov nedostatočne kontrolovaných ich maximálnou tolerovanou dávkou samotného metformínu,
- v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetu u pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom a týmito liekmi,
- u pacientov, ktorí už sú liečení kombináciou jednotlivých tabliet dapagliflozínu a metformínu.

Výsledky štúdií s ohľadom na kombináciu terapií, účinky na kontrolu glykémie, kardiovaskulárne udalosti a skúmané populácie, pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí s normálnou funkciou obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie [GFR] $\geq$ 90 ml/min)

Odporúčaná dávka je jedna tableta dvakrát denne. Každá tableta obsahuje fixnú dávku dapagliflozínu a metformínu (pozri časť 2).

U pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom v monoterapii alebo metformínom v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetu

Pacienti nedostatočne kontrolovaní samotným metformínom alebo metformínom v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetu majú dostať celkovú dennú dávku lieku Xigduo zodpovedajúcu 10 mg dapagliflozínu plus celkovú dennú dávku metformínu alebo najbližšiu terapeuticky vhodnú dávku, ktorú už pacient užíva. Keď sa Xigduo používa v kombinácii s inzulínom alebo inzulínové sekretagogum ako je sulfonylurea, môže sa zväziť nižšia dávka inzulínu alebo sulfonylurey na zníženie rizika hypoglykémie (pozri časti 4.5 a 4.8).

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

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

Je vhodné rozdeliť maximálnu dennú dávku metformínu do 2 – 3 denných dávok. Pred začatím liečby metformínom u pacientov s GFR < 60 ml/min je potrebné posúdiť faktory, ktoré môžu zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4).

Ak nie je dostupná príslušná sila Xigdua, namiesto kombinácie fixnej dávky použite jednotlivé monozložky.

Tabuľka 1 Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek

GFR ml/min	Metformín	Dapagliflozín
60-89	Maximálna denná dávka je 3 000 mg. Je možné zväziť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek.	Maximálna denná dávka je 10 mg.
45-59	Maximálna denná dávka je 2 000 mg. Úvodná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.	Maximálna denná dávka je 10 mg.
30-44	Maximálna denná dávka je 1 000 mg. Úvodná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.	Maximálna denná dávka je 10 mg. Hypoglykemická účinnosť dapagliflozínu je znížená.
< 30	Metformín je kontraindikovaný.	Maximálna denná dávka je 10 mg. Vzhľadom na obmedzené skúsenosti sa neodporúča začať liečbu dapagliflozínom u pacientov s GFR < 25 ml/min. Hypoglykemická účinnosť dapagliflozínu pravdepodobne chýba.

Porucha funkcie pečene

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

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Vzhľadom na to, že metformín sa z časti eliminuje obličkami a pretože u starších pacientov je väčšia pravdepodobnosť, že majú zníženú funkciu obličiek, tento liek sa má so stúpajúcim vekom používať s opatrnosťou. Monitorovanie funkcie obličiek je potrebné na to, aby napomohlo zabrániť laktátovej acidóze spojenej s metformínom, obzvlášť u starších pacientov (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

Xigduo je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- s akýkoľvek typom akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza);
- s diabetickou prekómou;
- so závažným zlyhaním obličiek (GFR < 30 ml/min) (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2);
- s akútnymi stavmi, ktoré môžu zmeniť funkciu obličiek, ako je:
 - dehydratácia,
 - ťažká infekcia,
 - šok;
- s akútnym alebo chronickým ochorením, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva, ako je:
 - zlyhanie srdca alebo dýchania,
 - nedávny infarkt myokardu,
 - šok;
- s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2);
- s akútnou otravou alkoholom, alkoholizmom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Laktátová acidóza

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

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

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

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

Funkcia obličiek

Hypoglykemická účinnosť dapagliflozínu závisí od funkcie obličiek a je znížená u pacientov s GFR < 45 ml/min a pravdepodobne chýba u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2, 5.1 a 5.2).

Metformín sa vylučuje obličkami a stredne závažná až závažná insuficiencia obličiek zvyšuje riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4). Funkcia obličiek má byť vyšetrená pred začatím liečby a potom v pravidelných intervaloch (pozri časť 4.2). Metformín je kontraindikovaný u pacientov s GFR < 30 ml/min a v prípade výskytu stavov, pri ktorých dochádza k zmene funkcie obličiek, je potrebné ho dočasne prestať podávať (pozri časť 4.3).

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

Použitie u pacientov s rizikom deplécie objemu a/alebo hypotenziou

Vzhľadom na mechanizmus účinku, dapagliflozín zvyšuje diurézu, ktorá môže viesť k miernemu poklesu krvného tlaku pozorovanému v klinických štúdiách (pozri časť 5.1). Toto môže byť výraznejšie u pacientov s veľmi vysokou koncentráciou glukózy v krvi.

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

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

Diabetická ketoacidóza

U pacientov liečených inhibítormi sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2), vrátane dapagliflozínu, boli hlásené zriedkavé prípady diabetickej ketoacidózy (DKA), vrátane život ohrozujúcich a fatálnych prípadov. V mnohých prípadoch bol prejav tohto stavu atypický s len mierne zvýšenými hodnotami glukózy v krvi, do 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie je známe, či sa DKA vyskytuje s vyššou pravdepodobnosťou pri vyšších dávkach dapagliflozínu.

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

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

Liečba sa má prerušiť u pacientov hospitalizovaných kvôli závažným chirurgickým zákrokom alebo akútnym závažným ochoreniam. U týchto pacientov sa odporúča sledovať hladinu ketónov. Uprednostňuje sa meranie hladiny ketónov v krvi namiesto moču. Liečba dapagliflozínom sa môže opäť začať, ak je hladina ketónov normálna a stav pacienta je stabilizovaný.

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

Pacienti, u ktorých môže byť vyššie riziko DKA, zahŕňajú pacientov s nízkou funkčnou rezervou beta-buniiek (napr. pacienti s diabetom 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu alebo s latentným autoimunitným diabetom u dospelých (LADA) alebo pacienti s pankreatitídou v anamnéze), pacienti

s ochoreniami vedúcimi k obmedzenému príjmu potravy alebo závažnej dehydratácii, pacienti, u ktorých sú dávky inzulínu znížené a pacienti so zvýšenou potrebou inzulínu z dôvodu akútneho ochorenia, chirurgického zákroku alebo nadmerného požívania alkoholu. U týchto pacientov sa majú používať inhibítory SGLT2 s opatrnosťou.

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

Bezpečnosť a účinnosť Xigdu u pacientov s diabetom 1. typu sa nestanovili a Xigdu sa nemá používať na liečbu pacientov s diabetom 1. typu. V štúdiách s diabetes mellitus 1. typu bola DKA hlásená často.

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

U pacientov a pacientok užívajúcich inhibítory SGLT2 boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady nekrotizujúcej fasciitídy perinea (známej tiež ako Fournierova gangréna) (pozri časť 4.8). Ide o zriedkavú, ale závažnú a potenciálne život ohrozujúcu udalosť, ktorá vyžaduje urgentný chirurgický zákrok a antibiotickú liečbu.

Pacientov je potrebné upozorniť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, erytém alebo opuch v oblasti genitálií alebo perinea spolu s horúčkou alebo malátnosťou. Lekár si má byť vedomý, že nekrotizujúcej fasciitíde môže predchádzať urogenitálna infekcia alebo perineálny absces. V prípade podozrenia na Fournierovu gangrénu sa má podávanie lieku Xigdu prerušiť a má sa urýchlene začať liečba (zahŕňajúca antibiotiká a chirurgickú excíziu a vyčistenie rany).

Infekcie močových ciest

Vylučovanie glukózy močom môže súvisieť so zvýšeným rizikom infekcie močových ciest; preto sa má počas liečby pyelonefritídy alebo urosepsy zvážiť dočasné prerušenie liečby.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Starší pacienti môžu mať vyššie riziko vzniku deplécie objemu a je u nich väčšia pravdepodobnosť, že budú liečení diuretikami.

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

Zlyhanie srdca

Skúsenosti s dapagliflozínom u pacientov so zlyhaním srdca triedy IV podľa klasifikácie NYHA (New York Heart Association) sú obmedzené.

Amputácie dolných končatín

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

Laboratorné vyšetrenia moču

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

Podanie jódovaných kontrastných látok

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje kumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred alebo v čase

postupu zobrazovania je potrebné prerušiť podávanie Xigduo a v podávaní pokračujte nie skôr ako po uplynutí minimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú, pozrite časti 4.2 a 4.5.

Chirurgický zákrok

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

Zmena klinického stavu pacientov s doteraz kontrolovaným diabetom 2. typu

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

Zníženie/nedostatok vitamínu B₁₂

Metformín môže znížiť sérové hladiny vitamínu B₁₂. Riziko nízkych hladín vitamínu B₁₂ sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou metformínu, s trvaním liečby a/alebo u pacientov s rizikovými faktormi, o ktorých je známe, že spôsobujú nedostatok vitamínu B₁₂. V prípade podozrenia na nedostatok vitamínu B₁₂ (ako je anémia alebo neuropatia) je potrebné sledovať sérové hladiny vitamínu B₁₂. U pacientov s rizikovými faktormi nedostatku vitamínu B₁₂ môže byť potrebné pravidelné monitorovanie vitamínu B₁₂. Liečba metformínom má pokračovať tak dlho, kým je tolerovaná a nie je kontraindikovaná a má sa poskytnúť vhodná korektívna liečba nedostatku vitamínu B₁₂ v súlade so súčasnými klinickými usmerneniami.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

Dapagliflozín

Farmakodynamické interakcie

Diuretiká

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

Inzulín a látky stimulujúce sekréciu inzulínu

Inzulín a látky stimulujúce sekréciu inzulínu, ako je sulfonylurea, spôsobujú hypoglykémii. Preto sa môže vyžadovať nižšia dávka inzulínu alebo látok stimulujúcich sekréciu inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie pri použití v kombinácii s dapagliflozínom (pozri časti 4.2 a 4.8).

Farmakokinetické interakcie

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

V štúdiách *in vitro* dapagliflozín neinhiboval ani cytochróm P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani neindukoval CYP1A2, CYP2B6 alebo

CYP3A4. Preto sa nepredpokladá, že by tento liek menil metabolický klírens súbežne podávaných liekov, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami.

Účinok iných liekov na dapagliflozín

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

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

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

Účinok dapagliflozínu na iné lieky

Dapagliflozín môže zvýšiť vylučovanie lítia obličkami a hladiny lítia v krvi môžu byť znížené. Sérová koncentrácia lítia sa má po začatí liečby dapagliflozínom sledovať častejšie. Odkážte pacienta k lekárovi predpisujúcemu lítium, aby sledoval koncentráciu lítia v sére.

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

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

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

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Metformín

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

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

Alkohol

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

Jódové kontrastné látky

Intravaskulárne podávanie jódovaných kontrastných látok môže viesť k nefropatii indukovanej kontrastnou látkou, ktorá môže viesť ku kumulácii metformínu a zvýšenému riziku laktátovej acidózy.

Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa Xigduo musí vysadiť a nesmie sa opätovne nasadiť, kým neuplynie minimálne 48 hodín za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a zistilo sa, že je stabilná (pozri časti 4.2 a 4.4).

Kombinácia, pri ktorej sa vyžaduje opatrnosť pri používaní

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

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

Inzulín a inzulínové sekretagogy

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

Dojčenie

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

Tento liek nemá byť užívaný počas laktácie.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

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

Dapagliflozín plus metformín

Súhrn bezpečnostného profilu

V 5 placebom kontrolovaných štúdiách s dapagliflozínom ako prídavnej liečbe k metformínu boli výsledky bezpečnosti podobné ako v združenej vopred špecifikovanej analýze 13 placebom kontrolovaných štúdií s dapagliflozínom (pozri Dapagliflozín, *Súhrn bezpečnostného profilu* nižšie). V skupine s dapagliflozínom plus metformín sa nezistili žiadne ďalšie nežiaduce reakcie oproti nežiaducim reakciám hláseným pre jednotlivé liečivá. V separátnej združenej analýze dapagliflozínu ako prídavnej liečbe k metformínu bolo 623 jedincov liečených dapagliflozínom 10 mg ako prídavnou liečbou k metformínu a 523 jedincov dostávalo placebo s metformínom.

Dapagliflozín

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách s diabetes mellitus 2. typu bolo viac ako 15 000 pacientov liečených dapagliflozínom.

Primárne hodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti sa vykonalo v súhrnnej vopred špecifikovanej analýze 13 krátkodobých (do 24 týždňov) placebom kontrolovaných štúdií s 2 360 jedincami liečenými dapagliflozínom 10 mg a 2 295 jedincami dostávajúcimi placebo.

V štúdií s dapagliflozínom sledujúcej kardiovaskulárne účinky liečby (štúdia DECLARE, pozri časť 5.1) dostávalo 8 574 pacientov dapagliflozín 10 mg a 8 569 pacientov dostávalo placebo s mediánom času expozície 48 mesiacov. Celkovo bolo 30 623 pacientorokov expozície dapagliflozínu.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami vo všetkých klinických štúdiách boli genitálne infekcie.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie v štúdiách s dapagliflozínom a metformínom s okamžitým uvoľňovaním a pri používaní lieku po jeho uvedení na trh^a

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Infekcie a nákazy		Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie ^{*,b,c} Infekcia močových ciest ^{*,b,d}	Plesňová infekcia ^{**}		Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna) ^{b,j}
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia (keď sa použil so SU alebo inzulínom) ^b	Zníženie/nedostatok vitamínu B ₁₂ ^{j,§}	Deplécia objemu ^{b,e} Smäd ^{**}	Diabetická ketoacidóza ^{b,j,k}	Laktátová acidóza

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
<i>Poruchy nervového systému</i>		Porucha chuti [§] Závrat			
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Gastroin- testinálne príznaky ^{h,§}		Zápcha** Sucho v ústach**		
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>					Poruchy funkcie pečene [§] Hepatitída [§]
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		Vyrážka ^l			Urtikária [§] Erytém [§] Pruritus [§]
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>		Bolesť chrbta*			
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		Dysúria Polyúria*.f	Noktúria**		Tubulointersticiálna nefritída
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>			Vulvovagi- nálny pruritus** Genitálny pruritus**		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		Zvýšenie hematokritu ^g Zníženie renálneho klírensu kreatinínu počas úvodnej liečby ^b Dyslipidémia ⁱ	Zvýšenie kreatinínu v krvi počas úvodnej liečby ^{**,b} Zvýšenie močoviny v krvi ^{**} Zníženie hmotnosti ^{**}		

^aTabuľka ukazuje nežiaduce reakcie z až 24-týždňových (krátkodobé) údajov bez ohľadu na záchrannú liečbu glykémie, okrem tých označených § (pozri nižšie).

^bDalšie informácie pozri v súvisiacich odsekoch nižšie.

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

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

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

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

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

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

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

^jpozri časť 4.4

^kHlásené v štúdiu sledujúcej kardiovaskulárne účinky liečby u pacientov s diabetes 2. typu (DECLARE). Frekvencia je uvedená na základe ročného výskytu.

^lNežiaduca reakcia sa zistila po uvedení lieku obsahujúceho dapagliflozín na trh. Vyrážka zahŕňa nasledujúce preferované termíny uvedené v poradí podľa frekvencie v klinických štúdiách: vyrážka, generalizovaná vyrážka, pruritická vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, pustulárna vyrážka, vezikulárna vyrážka

a erytematózna vyrážka. V aktívne a placebom kontrolovaných klinických štúdiách (dapagliflozín, N = 5 936, celková kontrola, N = 3 403), frekvencia vyrážky bola podobná pre dapagliflozín (1,4%) a celkovú kontrolu (1,4%), v uvedenom poradí.

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

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

[§]Nežiaduce reakcie a kategórie frekvencie metformínu vychádzajú z informácií, ktoré sú k dispozícii v súhrne charakteristických vlastností lieku pre metformín dostupný v Európskej únii.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Dapagliflozín plus metformín

Hypoglykémia

V štúdiách s dapagliflozínom ako prídavnej liečbe k metformínu boli hlásené menej významné epizódy hypoglykémie s podobnou frekvenciou v skupine liečenej dapagliflozínom 10 mg plus metformín (6,9%) ako v skupine placebo plus metformín (5,5%). Nehlásili sa žiadne významné epizódy hypoglykémie. Podobné zistenia sa pozorovali aj pre kombináciu dapagliflozínu s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi.

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

Dapagliflozín

Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie

V súhrnnej analýze z 13 bezpečnostných štúdií boli vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie hlásené u 5,5% jedincov užívajúcich dapagliflozín 10 mg a u 0,6% jedincov, ktorí dostávali placebo. Väčšina infekcií bola mierna až stredne závažná a jedinci odpovedali na začiatočnú štandardnú liečbu a zriedkavo vyústili do ukončenia liečby dapagliflozínom. Tieto infekcie boli častejšie u žien (8,4% a 1,2% pre dapagliflozín a placebo, v uvedenom poradí) a u jedincov s infekciami v anamnéze bola pravdepodobnosť rekurentných infekcií väčšia.

V štúdii DECLARE bol počet pacientov so závažnými udalosťami genitálnych infekcií nízky a vyvážený: 2 pacienti v skupine s dapagliflozínom a 2 v skupine s placebom.

Súbežne s infekciami pohlavných orgánov boli počas užívania dapagliflozínu hlásené prípady fimózy/získanej fimózy a v niektorých prípadoch bola potrebná obriezka.

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

U pacientov užívajúcich inhibitory SGLT2, vrátane dapagliflozínu, boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady Fournierovej gangrény (pozri časť 4.4).

V štúdii DECLARE zahŕňajúcej 17 160 pacientov s diabetes mellitus 2. typu, s mediánom trvania expozície 48 mesiacov sa zaznamenalo celkovo 6 prípadov Fournierovej gangrény, jeden v skupine liečenej dapagliflozínom a 5 v skupine s placebom.

Hypoglykémia

Frekvencia výskytu hypoglykémie závisela od typu základnej liečby použitej v každej štúdii.

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

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

V štúdií DECLARE sa pri dapagliflozíne v porovnaní s placebom nepozorovalo zvýšené riziko významných epizód hypoglykémie. Významné epizódy hypoglykémie sa hlásili u 58 (0,7%) pacientov liečených dapagliflozínom a u 83 (1,0%) pacientov dostávajúcich placebo.

Deplécia objemu

V súhrnnej analýze z 13 bezpečnostných štúdií boli hlásené reakcie naznačujúce depléciu objemu (vrátane hlásení dehydratácie, hypovolémie alebo hypotenzie) u 1,1% jedincov užívajúcich dapagliflozín 10 mg a u 0,7% jedincov užívajúcich placebo; závažné reakcie sa vyskytli u < 0,2% jedincov a ich výskyt pri použití dapagliflozínu 10 mg a placebo bol vyrovnaný (pozri časť 4.4).

V štúdií DECLARE bol počet pacientov s udalosťami naznačujúcimi depléciu objemu vyrovnaný medzi oboma liečebnými skupinami: 213 (2,5%) v skupine s dapagliflozínom a 207 (2,4%) v skupine s placebom. Závažné nežiaduce udalosti sa hlásili u 81 (0,9%) pacientov v skupine s dapagliflozínom a u 70 (0,8%) pacientov v skupine s placebom. Výskyt udalostí boli vo všeobecnosti vyrovnaný medzi oboma liečebnými skupinami vo všetkých podskupinách zahŕňajúcich vek, užívanie diuretík, krvný tlak a užívanie ACE-I/ARB. U pacientov s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² na začiatku bolo v skupine s dapagliflozínom 19 závažných nežiaducich udalostí naznačujúcich depléciu objemu a 13 udalostí v skupine s placebom.

Diabetická ketoacidóza

V štúdií DECLARE s mediánom expozície 48 mesiacov boli udalosti DKA hlásené u 27 pacientov v skupine s dapagliflozínom 10 mg a u 12 pacientov v skupine s placebom. Udalosti sa vyskytli rovnomerne počas celého trvania štúdie. Z 27 pacientov s udalosťami DKA v skupine s dapagliflozínom bolo 22 v čase udalosti súbežne liečených inzulínom. Spúšťacie faktory pre DKA sa v populácii s diabetes mellitus 2. typu očakávali (pozri časť 4.4).

Infekcie močových ciest

V súhrnnej analýze z 13 bezpečnostných štúdií boli infekcie močových ciest častejšie hlásené pre dapagliflozín v porovnaní s placebom (4,7% oproti 3,5% v uvedenom poradí; pozri časť 4.4). Väčšina infekcií bola mierna až stredne závažná a jedinci odpovedali na úvodnú štandardnú liečbu a zriedkavo viedli k ukončeniu liečby dapagliflozínom. Tieto infekcie boli častejšie u žien a u jedincov s infekciami v anamnéze bola pravdepodobnosť rekurentných infekcií väčšia.

V štúdií DECLARE boli závažné udalosti infekcií močových ciest hlásené menej často pri dapagliflozíne 10 mg v porovnaní s placebom, 79 (0,9%) udalostí oproti 109 (1,3%) v uvedenom poradí.

Zvýšený kreatinín

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

Ďalšie hodnotenie pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce udalosti týkajúce sa obličiek, preukázalo, že väčšina z nich mala zmeny sérového kreatinínu ≤ 44 mikromolov/l ($\leq 0,5$ mg/dl) oproti východiskovej hodnote. Zvýšenia kreatinínu boli zvyčajne prechodné počas kontinuálnej liečby alebo reverzibilné po ukončení liečby.

V štúdií DECLARE zahŕňajúcej starších pacientov a pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR nižšia ako 60 ml/min/1,73 m²) sa eGFR postupom času znižovala v oboch liečebných skupinách. 1. rok bola priemerná hodnota eGFR mierne nižšia a 4. rok bola priemerná hodnota eGFR mierne vyššia v skupine s dapagliflozínom v porovnaní so skupinou s placebom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

Dapagliflozín

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

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

Metformín

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Dapagliflozín

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

Inhibícia SGLT2 dapagliflozínom znižuje reabsorpciu glukózy z glomerulárneho filtrátu v proximálnom tubule obličiek za súbežného zníženia reabsorpcie sodíka, čo vedie k vylučovaniu glukózy močom a osmotickej diuréze. Dapagliflozín preto zvyšuje transport sodíka do distálneho tubulu, čo zvyšuje tubuloglomerulárnu spätnú väzbu a znižuje intraglomerulárny tlak. V kombinácii s osmotickou diurézou to vedie k zníženiu objemového preťaženia, zníženiu krvného tlaku a nižšiemu predťaženiu (preload) a dotťaženiu (afterload) srdca, čo môže mať priaznivé účinky na remodeláciu a diastolickú funkciu srdca a zachovanie funkcie obličiek. Prínosy dapagliflozínu týkajúce sa srdca a obličiek nie sú výlučne závislé od účinku znižujúceho hladinu glukózy v krvi. Ďalšie účinky zahŕňajú zvýšenie hematokritu a zníženie telesnej hmotnosti.

Dapagliflozín zlepšuje plazmatickú hladinu glukózy nalačno aj po jedle znížením reabsorpcie glukózy obličkami, čo vedie k vylučovaniu glukózy močom. Toto vylučovanie glukózy (glykozúria) je pozorované po prvej dávke, pretrváva počas 24 hodinového intervalu dávkovania a udržiava sa počas trvania liečby. Množstvo glukózy odstránenej obličkami prostredníctvom tohto mechanizmu účinku závisí od koncentrácie glukózy v krvi a od GFR. V dôsledku toho má dapagliflozín u osôb s normálnou hladinou glukózy v krvi nízku tendenciu spôsobovať hypoglykémiu. V odpovedi na hypoglykémiu dapagliflozín nezhoršuje normálnu endogénnu tvorbu glukózy. Dapagliflozín pôsobí nezávisle od sekrécie a účinku inzulínu. V klinických štúdiách s dapagliflozínom sa pozorovalo zlepšenie funkcie beta buniek hodnotením pomocou modelu homeostázy (Homeostasis Model Assessment- β , HOMA- β).

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

Metformín

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

Metformín môže účinkovať tromi mechanizmami:

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

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

Farmakodynamické účinky

Dapagliflozín

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

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

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

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

Metformín

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Zlepšenie kontroly glykémie aj zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality sú neoddeliteľnou súčasťou liečby diabetu 2. typu.

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

V štúdií DECLARE dapagliflozín ako prídavná liečba k štandardnej liečbe znížil kardiovaskulárne a renálne udalosti u pacientov s diabetom 2. typu.

Kontrola glykémie

Prídavná kombinovaná liečba

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

Tabuľka 3. Výsledky v 52. týždni (LOCF^a) v aktívne kontrolovanej štúdii porovnávajúcej dapagliflozín s glipizidom v prídavnej liečbe k metformínu

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

^aLOCF: Analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdii.

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

^cPriemer najmenších štvorcov upravený podľa východiskovej hodnoty.

^d Non-inferiórne voči glipizid + metformín.

*hodnota $p < 0,0001$.

Dapagliflozín ako prídavná liečba buď k metformínu osamote, metformínu v kombinácii so sitagliptínom, sulfonylureou alebo s inzulínom (s ďalším perorálnymi antidiabetikami vrátane metformínu alebo bez nich) viedol k štatisticky významným priemerným zníženiam HbA1c v 24. týždni v porovnaní s jedincami, ktorí dostávali placebo ($p < 0,0001$; tabuľka 4, 5 a 6). Dapagliflozín 5 mg dvakrát denne spôsobil štatisticky významné zníženia HbA1c v 16. týždni v porovnaní s jedincami, ktorí dostávali placebo ($p < 0,0001$; tabuľka 4).

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

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

Tabuľka 4. Výsledky (LOCF^a) placebom kontrolovaných štúdií až do 24. týždňa dapagliflozínu ako prídavnej liečby v kombinácii s metformínom alebo s metformínom plus sitagliptín

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

Skratky: QD: jedenkrát denne; BID: dvakrát denne.

¹metformín ≥ 1500 mg/deň.

²sitagliptín 100 mg/deň.

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

^bplacebom kontrolovaná 16-týždňová štúdia.

^cvšetci randomizovaní pacienti, ktorí užili minimálne jednu dávku dvojito zaslepeného skúšaného lieku počas krátkodobej dvojito zaslepenej štúdie.

^dpriemer najmenších štvorcov upravený na východiskovú hodnotu.

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

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

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

Tabuľka 5. Výsledky 24-týždňovej placebo kontrolovanej štúdie dapagliflozínu v prídavnej kombinovanej liečbe s metformínom a sulfonylureou

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

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

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

^b HbA1c analyzovaný LRM (Analýza longitudinálnych opakovaných meraní).

^c Priemer najmenších štvorcov upravený na východiskovú hodnotu.

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

Tabuľka 6. Výsledky v 24. týždni (LOCF^a) v placebom kontrolovanej štúdii dapagliflozínu v kombinácii s inzulínom (osamote alebo s perorálnymi antidiabetikami vrátane metformínu)

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

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

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

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

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

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

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

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

V kombinácii s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi

V dvoch aktívne kontrolovaných štúdiách hodnotiacich účinnosť a bezpečnosť dapagliflozínu (5 mg alebo 10 mg) v kombinácii s metformínom trvajúcich 24 týždňov u pacientov doteraz neliečených liekmi v porovnaní s liečbou jednozložkovými liekmi sa zúčastnilo celkovo 1 236 pacientov doteraz neliečených liekmi s nedostatočne kontrolovaným diabetom 2. typu ($\text{HbA1c} \geq 7,5\%$ a $\leq 12\%$).

Liečba dapagliflozínom 10 mg v kombinácii s metformínom (až do 2 000 mg denne) poskytla významné zlepšenia HbA1c v porovnaní s jednotlivými zložkami (tabuľka 7) a viedla k väčšiemu zníženiu FPG (v porovnaní s jednotlivými zložkami) a telesnej hmotnosti (v porovnaní s metformínom).

Tabuľka 7. Výsledky v 24. týždni (LOCF^a) v aktívne kontrolovanej štúdii dapagliflozínu v kombinácii s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi

	Dapagliflozín 10 mg +	Dapagliflozín 10 mg	Metformín
Parameter	metformín		
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Východisková hodnota (priemer)	9,10	9,03	9,03
Zmena od východiskovej hodnoty ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Odlišnosť od dapagliflozínu ^c (95% IS)	-0,53* (-0,74; -0,32)		
Odlišnosť od metformínu ^c (95% IS)	-0,54* (-0,75; -0,33)	-0,01 (-0,22; 0,20)	

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

^bVšetci randomizovaní pacienti, ktorí užili minimálne jednu dávku dvojito zaslepeného skúšaného lieku počas krátkodobej dvojito zaslepenej štúdie.

^cpriemer najmenších štvorcov upravený na východiskovú hodnotu.

*p-hodnota <0,0001.

Kombinovaná liečba s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním

V 28-týždňovej dvojito zaslepenej štúdii kontrolovanej aktívnym komparátorom sa porovnával dapagliflozín v kombinácii s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním (agonista receptora GLP-1) so samotným dapagliflozínom a samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním u osôb s nedostatočnou glykemickou kontrolou samotným metformínom (HbA1c $\geq 8\%$ a $\leq 12\%$). Vo všetkých liečebných skupinách došlo k zníženiu hodnoty HbA1c oproti východiskovej hodnote. V liečebnej skupine s kombináciou 10 mg dapagliflozínu a exenatidu s predĺženým uvoľňovaním sa preukázali významnejšie zníženia hodnôt HbA1c oproti východiskovej hodnote v porovnaní so samotným dapagliflozínom a samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním (tabuľka 8).

Tabuľka 8: Výsledky jednej 28-týždňovej klinickej štúdie s dapagliflozínom a exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní so samotným dapagliflozínom a samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s metformínom (intent to treat patients = zamerané na liečbu pacientov)

Parameter	Dapagliflozín 10 mg QD + exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg QW	Dapagliflozín 10 mg QD + placebo QW	Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg QW + placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Východisková hodnota (priemer)	9,29	9,25	9,26
Zmena oproti východiskovej hodnote ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Priemerný rozdiel v zmene od východiskovej hodnoty medzi kombináciou a jednotlivým liečivom (95% IS)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Osoby (%), ktoré dosiahli HbA1c < 7 %	44,7	19,1	26,9
Telesná hmotnosť (kg)			
Východisková hodnota (priemer)	92,13	90,87	89,12
Zmena oproti východiskovej hodnote ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Priemerný rozdiel v zmene od východiskovej hodnoty medzi kombináciou a jednotlivým liečivom (95% IS)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD=jedenkrát denne, QW=jedenkrát týždenne, N=počet pacientov, IS=interval spoľahlivosti.

^a Upravené priemery najmenších štvorcov (least squares, LS priemery) a rozdiel(y) liečebnej skupiny v zmene oproti východiskovým hodnotám v 28. týždni sú modelované použitím zmiešaného modelu s opakovanými meraniami (mixed model with repeated measures, MMRM) vrátane liečby, regiónu, východiskovej hodnoty HbA1c stratum (< 9,0% alebo ≥ 9,0%), týždňa a týždňa liečby s interakciami ako fixných faktorov a východiskovej hodnoty ako kovariátu.

*p < 0,001, **p < 0,01.

P-hodnoty sú všetky p-hodnoty upravené pre multiplicitu.

Analýzy nezahŕňajú merania po podaní záchrannnej liečby a po predčasnom prerušení podávania skúšaného lieku.

Plazmatická hladina glukózy nalačno

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

Kombinovaná liečba dapagliflozínom 10 mg a exenatidom s predĺženým uvoľňovaním mala za následok signifikantne väčšie zníženie FPG v 28. týždni: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), v porovnaní s -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) pre samotný dapagliflozín (p < 0,001) a -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) pre samotný exenatid (p < 0,001).

V štúdiu zameranej na diabetických pacientov s eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m² liečba dapagliflozínom preukázala pokles FPG v 24. týždni: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) v porovnaní s -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) pre placebo (p=0,001).

Hladina glukózy po jedle

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

Kombinovaná liečba dapagliflozínom 10 mg a exenatidom s predĺženým uvoľňovaním mala za následok signifikantne väčšie zníženie hladiny glukózy 2 hodiny po jedle v 28. týždni v porovnaní s ktorýmkoľvek liečivom v monoterapii.

Telesná hmotnosť

Dapagliflozín ako prídavná liečba k metformínu osamote alebo k metformínu plus sitagliptín, sulfonylurea alebo k inzulínu (s ďalšími perorálnymi antidiabetikami vrátane metformínu alebo bez nich) viedla k štatisticky významnému zníženiu telesnej hmotnosti až do 24. týždňa ($p < 0,0001$, tabuľka 4, 5 a 6). Tieto účinky pretrvávali v dlhodobých štúdiách. V 48. týždni bola odlišnosť pri dapagliflozíne ako prídavnej liečby k metformínu plus sitagliptín v porovnaní s placebom -2,07 kg. V 102. týždni bola odlišnosť pri dapagliflozíne ako prídavnej liečby k metformínu v porovnaní s placebom -2,14 alebo ako prídavnej liečby k inzulínu v porovnaní s placebom -2,88 kg.

Ako prídavná liečba k metformínu v aktívne kontrolovanej non-inferiorálnej štúdii, dapagliflozín viedol k štatisticky významnej zmene v telesnej hmotnosti v porovnaní s glipizidom o -4,65 kg v 52. týždni ($p < 0,0001$, tabuľka 3), ktorá v 104. a 208. týždni pretrvávala (-5,06 kg a -4,38 kg v uvedenom poradí).

Dapagliflozín 10 mg v kombinácii s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním preukázal signifikantne väčší pokles telesnej hmotnosti v porovnaní s ktorýmkoľvek liečivom v monoterapii (tabuľka 8).

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

Krvný tlak

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

Kombinovaná liečba dapagliflozínom 10 mg a exenatidom s predĺženým uvoľňovaním mala za následok signifikantne väčšie zníženie systolického krvného tlaku v 28. týždni (-4,3 mmHg) v porovnaní so samotným dapagliflozínom (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) a samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

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

V štúdii zameranej na diabetických pacientov s $eGFR \geq 45$ až < 60 ml/min/1,73 m² liečba dapagliflozínom preukázala pokles systolického krvného tlaku v sede v 24. týždni: -4,8 mmHg v porovnaní s -1,7 mmHg pre placebo ($p < 0,05$).

Pacienti s východiskovou hodnotou HbA1c $\geq$ 9%

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

Kontrola glykémie u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek CKD 3A (eGFR $\geq$ 45 až < 60 ml/min/1,73 m²)

Účinnosť dapagliflozínu sa hodnotila v štúdiu zameranej na diabetických pacientov s eGFR $\geq$ 45 až < 60 ml/min/1,73 m² s neadekvátnou glykemickou kontrolou pri zvyčajnej liečbe. Liečba dapagliflozínom viedla k zníženiu HbA1c a telesnej hmotnosti v porovnaní s placebom (tabuľka 9).

Tabuľka 9. Výsledky placebom kontrolovanej štúdie s dapagliflozínom v 24. týždni u diabetických pacientov s eGFR $\geq$ 45 až < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozín ^a 10 mg	Placebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Východisková hodnota (priemer)	8,35	8,03
Zmena oproti východiskovej hodnote ^b	-0,37	-0,03
Rozdiel oproti placebu ^b (95% IS)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota (priemer)	92,51	88,30
Percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote ^c	-3,42	-2,02
Rozdiel v percentuálnej zmene oproti placebu ^c (95% IS)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metformín alebo metformíniumchlorid boli súčasťou bežnej liečby u 69,4% pacientov s dapagliflozínom a u 64,0% s placebom.

^b Priemer najmenších štvorcov upravený na východiskovú hodnotu.

^c Odvozené od priemeru najmenších štvorcov upraveného na východiskovú hodnotu.

* p<0,001

Kardiovaskulárne a renálne účinky liečby

Štúdia DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) bola medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia navrhnutá na zistenie účinku dapagliflozínu v porovnaní s placebom na kardiovaskulárne udalosti po pridaní k aktuálnej liečbe. Všetci pacienti mali diabetes mellitus 2. typu a minimálne dva ďalšie kardiovaskulárne rizikové faktory (vek $\geq$ 55 rokov u mužov alebo $\geq$ 60 rokov u žien a jeden alebo viac z nasledujúcich: dyslipidémia, hypertenzia alebo fajčenie v súčasnosti) alebo potvrdené kardiovaskulárne ochorenie.

6 974 (40,6%) zo 17 160 randomizovaných pacientov malo potvrdené kardiovaskulárne ochorenie a 10 186 (59,4%) nemalo potvrdené kardiovaskulárne ochorenie, 8 582 pacientov bolo randomizovaných na dapagliflozín 10 mg a 8 578 na placebo s mediánom sledovania 4,2 rokov.

Priemerný vek populácie v štúdiu bol 63,9 rokov, 37,4% boli ženy. Celkovo 22,4% malo diabetes $\leq$ 5 rokov, priemerná dĺžka trvania diabetu bola 11,9 rokov. Priemerná hodnota HbA1c bola 8,3% a priemerný BMI bol 32,1 kg/m².

Za začiatku malo 10,0% pacientov zlyhanie srdca v anamnéze. Priemerná eGFR bola 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4% pacientov malo eGFR < 60 ml/min/1,73 m², a 30,3% pacientov malo mikro- alebo makroalbuminúriu (pomer albumín v moči/kreatinín v moči (urine albumin to creatinine ratio [UACR]) $\geq$ 30 až $\leq$ 300 mg/g alebo > 300 mg/g, v uvedenom poradí).

Väčšina pacientov (98%) na začiatku užívala jedno alebo viac antidiabetík, vrátane metformínu (82%), inzulínu (41%) a sulfonylurey (43%).

Primárnymi ukazovateľmi boli čas do prvého výskytu príhody zloženej zo smrti z kardiovaskulárnych príčin, infarktu myokardu alebo ischemickej cievnnej mozgovej príhody (MACE) a čas do prvého výskytu príhody zloženej z hospitalizácie z dôvodu zlyhania srdca alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin. Sekundárne ukazovatele boli združený ukazovateľ funkcie obličiek a úmrtnosť zo všetkých príčin.

Významné kardiovaskulárne udalosti

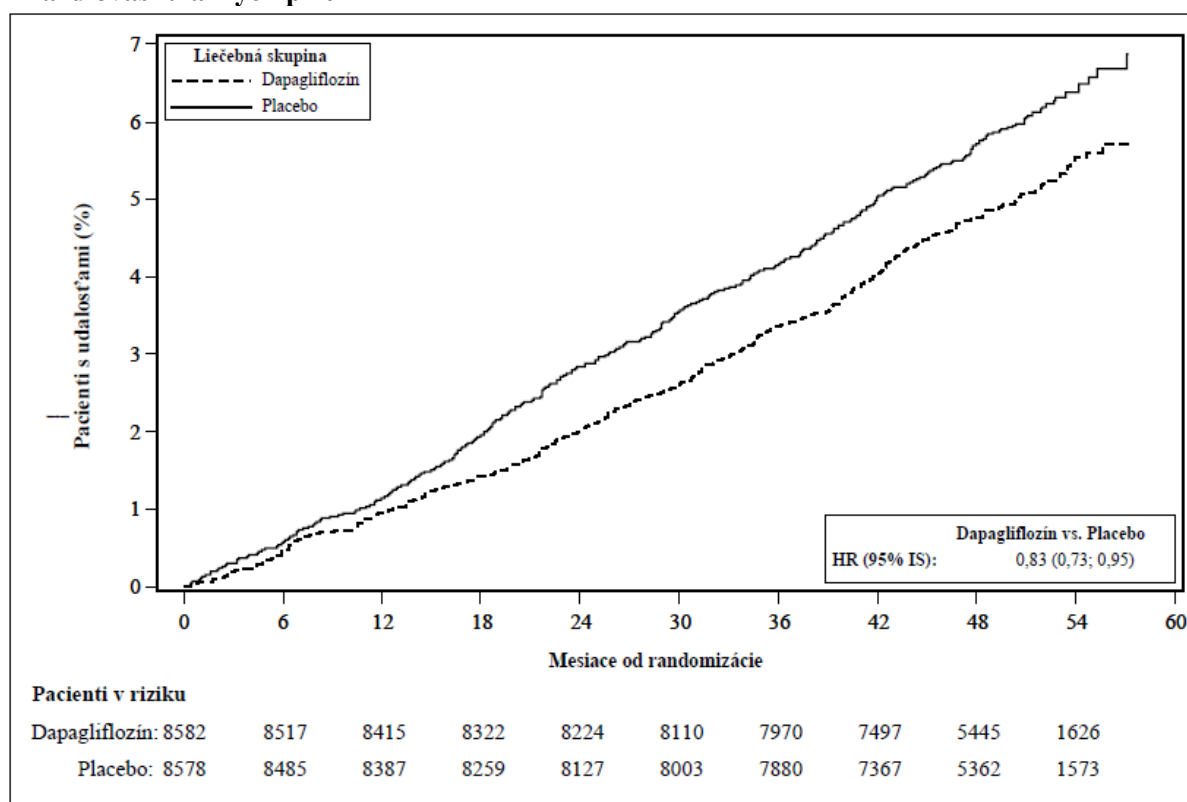
Dapagliflozín 10 mg v porovnaní s placebom preukázal non-inferioritu pre ukazovateľ zložený zo smrti z kardiovaskulárnych príčin, infarktu myokardu alebo ischemickej cievnnej mozgovej príhody (jednostranná p-hodnota < 0,001).

Zlyhanie srdca alebo smrť z kardiovaskulárnych príčin

Dapagliflozín 10 mg v porovnaní s placebom preukázal superioritu v prevencii ukazovateľa zloženého z hospitalizácie z dôvodu zlyhania srdca alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin (obrázok 1). Rozdiel v liečebnom účinku bol ovplyvnený hospitalizáciou z dôvodu zlyhania srdca a žiaden rozdiel sa nepozoroval pri smrti z kardiovaskulárnych príčin (obrázok 2).

Prevaha prínosu liečby dapagliflozínom v porovnaní s placebom sa pozorovala u pacientov s potvrdeným kardiovaskulárnym ochorením aj u pacientov bez neho, u pacientov so zlyhaním srdca aj u pacientov bez neho na začiatku liečby a bol konzistentný vo všetkých podskupinách zahŕňajúcich vek, pohlavie, funkciu obličiek (eGFR) a región.

Obrázok 1: Čas do prvého výskytu hospitalizácie z dôvodu zlyhania srdca alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin



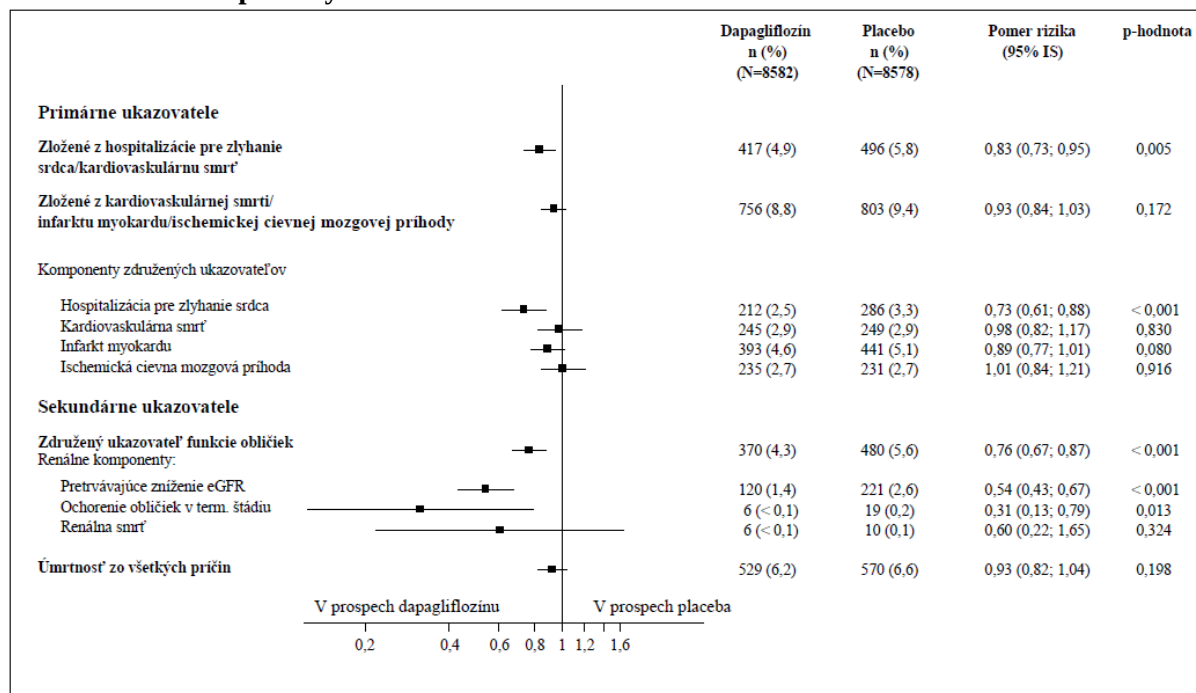
Pacienti v riziku je počet pacientov v riziku na začiatku obdobia.

HR=Pomer rizika, IS=Interval spoľahlivosti.

Výsledky primárnych a sekundárnych ukazovateľov sú zobrazené na obrázku 2. Lepší účinok dapagliflozínu v porovnaní s placebom nebol preukázaný pre MACE (p=0,172). Združený ukazovateľ

renálnych funkcií a úmrtnosti zo všetkých príčin preto nebol súčasťou testovania na potvrdenie výsledkov.

Obrázok 2: Účinky liečby na primárne združené ukazovatele a ich komponenty a na sekundárne ukazovatele a komponenty



Združený ukazovateľ renálnych funkcií definovaný ako: potvrdený pokles eGFR $\geq 40\%$ na eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a/alebo ochorenie obličiek v terminálnom štádiu (dialýza ≥ 90 dní alebo transplantácia obličky, potvrdené pretrvávajúce eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) a/alebo smrť z renálnych alebo kardiovaskulárnych príčin. p-hodnoty sú dvojstranné. p-hodnoty pre sekundárny ukazovateľ a pre jednotlivé komponenty sú nominálne. Čas do prvej udalosti bol analyzovaný použitím Coxovho modelu proporcionálneho rizika. Počet prvých udalostí pre jednotlivé komponenty sú aktuálne počty prvých udalostí každého komponentu a nezohľadňuje počet udalostí v združenom ukazovateli. IS=interval spoľahlivosti.

Nefropatia

Dapagliflozín znížil výskyt udalostí ukazovateľa zloženého z potvrdeného pretrvávajúceho zníženia eGFR, ochorenia obličiek v terminálnom štádiu, smrti z renálnych alebo kardiovaskulárnych príčin. Rozdiel medzi skupinami bol ovplyvnený znížením v počte udalostí jednotlivých renálnych komponentov; pretrvávajúce zníženie eGFR, ochorenie obličiek v terminálnom štádiu a smrť z renálnych príčin (obrázok 2).

Pomer rizika pre čas do nefropatie (pretrvávajúce zníženie eGFR, ochorenie obličiek v terminálnom štádiu a smrť z renálnych príčin) bol 0,53 (95% IS 0,43; 0,66) pre dapagliflozín oproti placebu.

Dapagliflozín okrem toho znížil aj nový nástup pretrvávajúcej albuminúrie (pomer rizika 0,79 [95% IS 0,72; 0,87]) a viedol k väčšej regresii makroalbuminúrie (pomer rizika 1,82 [95% IS 1,51; 2,20]) v porovnaní s placebom.

Metformín

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

- signifikantné zníženie absolútneho rizika akejkoľvek komplikácie súvisiacej s diabetom v skupine s metformínom (29,8 prípadov/1 000 pacientorokov) oproti skupine so samotnou diétou (43,3 prípadov/1 000 pacientorokov), $p = 0,0023$ a oproti skupinám s kombinovanou liečbou sulfonylureou a monoterapiou inzulínom (40,1 prípadov/1 000 pacientorokov), $p = 0,0034$;
- signifikantné zníženie absolútneho rizika akejkoľvek mortality súvisiacej s diabetom: metformín 7,5 prípadov/1 000 pacientorokov, samotná diéta 12,7 prípadov/1 000 pacientorokov, $p = 0,017$;

- signifikantné zníženie absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 prípadov/1 000 pacientorokov oproti samotnej diéte 20,6 prípadov/1 000 pacientorokov, ($p = 0,011$) a oproti skupinám s kombinovanou liečbou sulfonylureou a monoterapiou inzulínom 18,9 prípadov/1 000 pacientorokov ($p = 0,021$);
- signifikantné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 prípadov/1 000 pacientorokov, samotná diéta 18 prípadov/1 000 pacientorokov, ($p = 0,01$).

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Interakcia s jedlom

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

Pediatrická populácia

Farmakokinetika v pediatrickej populácii sa neskúmala.

Nasledujúce informácie odrážajú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv v tomto lieku.

Dapagliflozín

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

Linearita

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

U jedincov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childove-Pughove triedy A a B) boli priemerné hodnoty dapagliflozínu $C_{\max}$ o 12% a AUC o 36% vyššie ako u zdravých jedincov párových kontrol. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné. U jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) boli priemerné hodnoty dapagliflozínu $C_{\max}$ o 40% a AUC o 67% vyššie ako u zdravých jedincov spárovaných kontrol.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

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

Pohlavie

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

Rasová príslušnosť

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

Telesná hmotnosť

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

Pediatrická populácia

Farmakokinetika a farmakodynamika (glykozúria) u detí s diabetes mellitus 2. typu vo veku 10 – 17 rokov boli podobné farmakokinetike a farmakodynamike pozorovaným u dospelých s diabetes mellitus 2. typu.

Metformín

Absorpcia

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

Po perorálnom podaní je absorpcia metformínu saturateľná a neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu je nelineárna. Pri obvyklých dávkach a dávkovacích schémach metformínu sa rovnovážne plazmatické koncentrácie dosiahnu za 24-48 hodín a sú zvyčajne nižšie ako 1 µg/ml. V kontrolovaných klinických skúškach maximálne plazmatické hladiny ($C_{\max}$) metformínu neprekročili 5 µg/ml, a to ani pri maximálnych dávkach.

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Súbežné podávanie dapagliflozínu a metformínu

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

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

Dapagliflozín

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a fertility neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Dapagliflozín nevyvolal nádory ani u myší ani u potkanov pri žiadnej z dávok hodnotených v rámci dvojročných štúdií karcinogenity.

Reprodukčná a vývojová toxicita

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

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

panvičky a tubulov pozorovaná u mláďat v priebehu približne 1 mesiaca zotavovania sa nezvrátila úplne.

V separátnej štúdii prenatalného a postnatálneho vývoja sa dapagliflozín podával brezivým samiciam potkanov od gestačného dňa 6 po postnatálny deň 21 a mláďatá boli lieku nepriamo vystavené *in utero* a počas dojčenia. (Vykonal sa satelitná štúdia na stanovenie expozície dapagliflozínu v mlieku a u mláďat). Zistil sa zvýšený výskyt alebo závažnosť dilatácie obličkovej panvičky u dospelých potomkov liečených samic, hoci iba pri najvyšších testovaných dávkach (expozície pre samice-matky predstavovali 1 415-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí a pre mláďatá 137-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí). Ďalšia vývojová toxicita bola obmedzená na zníženie telesnej hmotnosti mláďat v závislosti od dávky a pozorovala sa iba pri dávkach ≥ 15 mg/kg/deň (expozícia mláďat ≥ 29 -násobne vyššia ako hodnoty u ľudí pri maximálnych odporúčaných dávkach). Toxicita pre brezivé samice bola zrejma iba pri najvyšších testovaných dávkach a bola obmedzená na prechodné zníženie telesnej hmotnosti a spotrebu potravy pri danej dávke. Hladina, pri ktorej nebol pozorovaný žiadny nežiaduci účinok (NOAEL) na vývojovú toxicitu, najnižšia testovaná dávka, súvisí so systémovou expozíciou brezivých samic mnohonásobnej dávke, ktorá je približne 19-násobkom hodnoty u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke.

V ďalších štúdiách zameraných na embryofetálny vývin potkanov a králikov sa dapagliflozín podával v obdobiach predstavujúcich hlavné obdobia organogenézy u každého z druhov. Pri žiadnej testovanej dávke sa nezistila toxicita pre brezivé samice králikov ani toxicita ovplyvňujúca vývin králikov; najvyššia testovaná dávka súvisí so systémovou expozíciou pri približne 1 191-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí. U potkanov dapagliflozín nevykazoval ani embryofetálny ani teratogénny účinok pri expozícii do 1 441-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí.

Metformín

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Hydroxypropylcelulóza (E463)
Celulóza, mikrokryštalická (E460(i))
Stearát horečnatý (E470b)
Karboxymetylškrob A, sodná soľ

Filmový obal

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obalené tablety

Polyvinylalkohol (E1203)
Makrogol 3350 (E1521)
Mastenec (E553b)
Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

Xigduo 5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

Polyvinylalkohol (E1203)
Makrogol 3350 (E1521)
Mastenec (E553b)
Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PCTFE/Alu blister.

Veľkosti balenia

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

60x1 filmom obalená tableta v blistroch s perforáciou umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky.

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Xigduo 5 mg/850 mg filmom obalené tablety

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

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

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

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

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

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

Xigduo 5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1 000 mg 14 tabliet

EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1 000 mg 28 tabliet

EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1 000 mg 56 tabliet

EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1 000 mg 60 tabliet

EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1 000 mg 60 x 1 tableta (jednotlivá dávka)

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1 000 mg 196 (2 x 98) tabliet (viacnásobné balenie)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. januára 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. septembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA – S BLUE BOXOM****1. NÁZOV LIEKU**

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

2. LIEČIVÁ

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
60x1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/13/900/001 Xigduo 5 mg/850 mg 14 tabliet
EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 tabliet
EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 tabliet
EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 60 tabliet
EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 tableta (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xigduo 5 mg/850 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA – SÚČASŤ VIACNÁSOBNÉHO BALENIA – S BLUE BOXOM

1. NÁZOV LIEKU

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

2. LIEČIVÁ

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

xigduo 5 mg/850 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNEJ ŠKATULI

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA – SÚČASŤ VIACNÁSOBNÉHO BALENIA – BEZ BLUE BOXU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. LIEČIVÁ

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

xigduo 5 mg/850 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA – S BLUE BOXOM

1. NÁZOV LIEKU

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

2. LIEČIVÁ

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1 000 mg 14 tabliet
EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1 000 mg 28 tabliet
EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1 000 mg 56 tabliet
EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1 000 mg 60 tabliet
EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1 000 mg 60 x 1 tableta (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xigduo 5 mg/1000 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA – SÚČASŤ VIACNÁSOBNÉHO BALENIA - S BLUE BOXOM

1. NÁZOV LIEKU

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

2. LIEČIVÁ

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1 000 mg 196 (2 x 98) tabliet (viacnásobné balenie)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

xigduo 5 mg/1000 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNEJ ŠKATULI

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA – SÚČASŤ VIACNÁSOBNÉHO BALENIA – BEZ BLUE BOXU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. LIEČIVÁ

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1 000 mg 196 (2 x 98) tabliet (viacnásobné balenie)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

xigduo 5 mg/1000 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE (S PERFORÁCIU)

1. NÁZOV LIEKU

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

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE (BEZ PERFORÁCIE)

1. NÁZOV LIEKU

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

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Blister s 10 tabletami: {Symbol slnko/mesiac}
Blister so 14 tabletami: Pon. Ut. St. Štv. Pia. So. Ne.
{Symbol slnko/mesiac}

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE (S PERFORÁCIOU)

1. NÁZOV LIEKU

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

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE (BEZ PERFORÁCIE)

1. NÁZOV LIEKU

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

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Blister s 10 tabletami: {Symbol slnko/mesiac}

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

{Symbol slnko/mesiac}

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

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

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete

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

1. Čo je Xigduo a na čo sa používa

Tento liek obsahuje dve odlišné liečivá nazývané dapagliflozín a metformín. Obe patria do skupiny liečiv nazývaných perorálne antidiabetiká. To sú lieky na liečbu cukrovky (diabetu), ktoré sa užívajú ústami.

Xigduo sa používa u dospelých pacientov (vo veku 18 rokov a starších) na liečbu cukrovky nazývanej „diabetes mellitus 2. typu“ a ktorá zvyčajne začína v staršom veku. Ak máte cukrovku 2. typu, váš pankreas nevytvára dostatočné množstvo inzulínu alebo vaše telo nie je schopné správne využiť vytvorený inzulín. To vedie k vysokej hladine cukru (glukózy) v krvi.

- Dapagliflozín účinkuje tak, že odstráni prebytočný cukor z vášho tela močom a zníži množstvo cukru vo vašej krvi. Môže tiež pomôcť zabrániť ochoreniu srdca.
- Metformín účinkuje hlavne inhibíciou tvorby glukózy v pečeni.

Na liečbu cukrovky:

- Tento liek sa užíva v kombinácii s diétou a cvičením.
- Tento liek sa používa, keď sa nedarí kontrolovať cukrovku inými liekmi na liečbu cukrovky.
- Lekár vás môže požiadať, aby ste užívali tento liek samotný alebo s inými liekmi na liečbu cukrovky. To môže byť ďalší liek užívaný ústami a/alebo liek podávaný injekciou, ako je inzulín alebo agonista receptora GLP-1 (ktorý pomáha telu zvýšiť tvorbu inzulínu, keď máte vysokú hladinu cukru v krvi).
- Ak už užívate dapagliflozín a metformín ako samostatné tablety, lekár vás môže požiadať, aby ste začali užívať tento liek. Aby ste zabránili predávkovaniu, nepokračujte v užívaní tabliet dapagliflozínu a metformínu, ak užívate Xigduo.

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xigduo

Neužívajte Xigduo

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

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

Upozornenia a opatrenia

Riziko laktátovej acidózy

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

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

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

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

Príznaky laktátovej acidózy zahŕňajú:

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

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

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

- ak máte cukrovku 1. typu – typ cukrovky, ktorý sa zvyčajne začne v mladom veku, keď telo neprodukuje žiadny inzulín. Xigduo sa nemá používať na liečbu tohto ochorenia.

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

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

Je dôležité pravidelne si kontrolovať chodidlá a dodržiavať všetky ostatné pokyny týkajúce sa starostlivosti o chodidlá, ktoré vám odporučil váš lekár.

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

Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, začervenanie alebo opuch pohlavných orgánov alebo v oblasti medzi pohlavnými orgánmi a konečníkom spolu s horúčkou alebo celkovým pocitom nevoľnosti. Tieto príznaky môžu byť prejavom zriedkavej, ale závažnej alebo dokonca život ohrozujúcej infekcie, nazývanej nekrotizujúca fasciitída perinea alebo Fournierova gangréna, ktorá ničí tkanivá pod kožou. Fournierova gangréna sa musí ihneď liečiť.

Funkcia obličiek

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

Glukóza v moči

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

Deti a dospelávajúci

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

Iné lieky a Xigduo

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

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

- ak užívate lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču (diuretiká).
- ak užívate ďalšie lieky, ktoré znižujú množstvo cukru v krvi ako je inzulín alebo sulfonylurea. Lekár vám môže naordinovať zníženie dávky týchto liekov, aby zabránil veľmi nízkej hladine cukru v krvi (hypoglykémii).
- ak užívate lítium, pretože Xigduo môže znížiť množstvo lítia vo vašej krvi.
- ak užívate cimetidín, liek používaný na liečbu problémov so žalúdkom.
- ak užívate bronchodilatátory (beta2-agonisty) používané na liečbu astmy.
- ak užívate kortikosteroidy (používané na liečbu zápalových ochorení ako sú astma a artritída), ktoré sa užívajú ústami, podávajú injekciou alebo inhaláciou.
- ak užívate lieky na liečbu bolesti a zápalov (NSAID – nesteroidové protizápalové lieky a inhibítory COX-2, ako napríklad ibuprofén a celecoxib).
- ak užívate niektoré lieky na liečbu vysokého krvného tlaku (inhibítory ACE a antagonisty receptora angiotenzínu II).

Xigduo a alkohol

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

Tehotenstvo a dojčenie

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

Ak by ste chceli dojčiť alebo dojčíte, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Neužívajte tento liek, ak dojčíte. Metformín prestupuje v malých množstvách do materského mlieka u ľudí. Nie je známe, či dapagliflozín prechádza do materského mlieka u ľudí.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, to znamená, že obsahuje zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Xigduo

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

Koľko lieku užiť

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

Ako užívať tento liek

- Tabletu prehltajte celú a zapite polovicou pohára vody.
- Tabletu užite s jedlom. Toto zníži riziko vedľajších účinkov na žalúdok.

- Tabletu užite dvakrát denne, jednu ráno (raňajky) a jednu večer (večera).

Lekár vám môže predpísať tento liek spolu s ďalšími liekmi na zníženie hladiny cukru v krvi. Môžu to byť lieky užívané ústami alebo podávané injekciou, ako je inzulín alebo agonista receptora GLP-1. Nezabudnite užiť tento a ďalšie lieky tak, ako vám lekár povedal. Toto vám pomôže dosiahnuť najlepšie výsledky v prospech vášho zdravotného stavu.

Diéta a cvičenie

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

Ak užijete viac lieku Xigduo, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Xigduo

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď ako si na to spomeniete. Ak si na to spomeniete až v čase vašej ďalšej dávky, zabudnutú dávku vynechajte a ďalej užívajte liek v obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku tohto lieku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Xigduo

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

- **Laktátová acidóza**, pozorovaná veľmi zriedkavo (môže postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb) Xigduo môže spôsobiť veľmi zriedkavý, ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“). Ak sa tak stane, **okamžite prestaňte užívať Xigduo a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu**, pretože laktátová acidóza môže spôsobiť kómu.

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

- **Diabetická ketoacidóza**, pozorovaná zriedkavo (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb) Toto sú prejavy diabetickej ketoacidózy (pozri tiež časť 2 „Upozornenia a opatrenia“):
 - zvýšené hladiny „ketolátok“ v moči alebo v krvi
 - rýchle chudnutie
 - nevoľnosť alebo vracanie
 - bolesti brucha
 - nadmerný smäd

- rýchle a hlboké dýchanie
 - zmätenosť
 - nezvyčajná ospalosť alebo únava
 - sladký zápach z úst, sladká či kovová chuť v ústach alebo nezvyčajný zápach moču alebo potu.
- Tieto príznaky sa môžu vyskytnúť bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi. Váš lekár môže rozhodnúť o dočasnom alebo trvalom ukončení liečby Xigduom.

- **Nekrotizujúca fasciitída perinea** alebo Fournierova gangréna, závažná infekcia mäkkých tkanív pohlavných orgánov alebo v oblasti medzi pohlavnými orgánmi a konečníkom, pozorovaná veľmi zriedkavo.

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

- **Infekcia močových ciest**, pozorovaná často (môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
Toto sú príznaky závažnej infekcie močových ciest:
- horúčka a/alebo triaška,
- pocit pálenia pri močení,
- bolesť v chrbte alebo v boku.

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

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

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

Toto sú prejavy nízkej hladiny cukru v krvi:

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

Lekár vám povie, ako sa lieči nízka hladina cukru v krvi a čo máte robiť, ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z prejavov uvedených vyššie. Ak sa u vás vyskytnú príznaky nízkej hladiny cukru v krvi, užite tablety glukózy, jedlo s vysokým obsahom cukrov alebo vypite ovocný džús. Ak je to možné, zmerajte si hladinu cukru a oddychujte.

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

Veľmi časté

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

Časté

- pohlavná infekcia (kandidóza) penisu alebo pošvy (prejavy môžu zahŕňať podráždenie, svrbenie, nezvyčajný výtok alebo zápach)
- bolesť chrbta
- nepríjemný pocit pri močení, častejšie močenie ako je obvyklé alebo potreba častejšieho močenia
- zmeny v množstve cholesterolu alebo tukov v krvi (zistené v testoch)
- zvýšenia v počte červených krviniek v krvi (zistené v testoch)
- zníženie klírensu kreatinínu (zistené v testoch) na začiatku liečby
- zmeny chuti
- závrat
- vyrážka
- znížené alebo nízke hladiny vitamínu B₁₂ v krvi (príznaky môžu zahŕňať extrémnu únavu (vyčerpanosť), boľavý a červený jazyk (glositída), mravčenie (parestézia) alebo bledú alebo žltú kožu). Váš lekár môže zariadiť niekoľko testov, aby zistil príčinu vašich príznakov, pretože

niektoré z nich môžu byť spôsobené aj cukrovkou alebo inými nesúvisiacimi zdravotnými problémami.

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

- strata nadmerného množstva tekutín z tela (dehydratácia, prejavy môžu zahŕňať veľmi suché alebo lepkavé ústa, vylučovanie malého množstva moču alebo žiadne vylučovanie moču, alebo rýchly srdcový tep)
- smäd
- zápcha
- prebúdzenie sa z nočného spánku kvôli močeniu
- sucho v ústach
- zníženie hmotnosti
- zvýšenie kreatinínu (zistené v laboratórnych krvných testoch) na začiatku liečby
- zvýšenie močoviny (zistené v laboratórnych krvných testoch)

Veľmi zriedkavé

- abnormality vo výsledkoch funkčných vyšetrení pečene, zápal pečene (hepatitída)
- začervenanie kože (erytém), svrbenie alebo svrbiaca vyrážka (žihľavka)
- zápal obličiek (tubulointerstiálna nefritída)

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Xigduo

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri alebo na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Xigduo obsahuje

- Liečivá sú dapagliflozín a metformíniumchlorid (metformín HCl).
Jedna filmom obalená tableta Xigduo 5 mg/850 mg obsahuje monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu.
Jedna filmom obalená tableta Xigduo 5 mg/1 000 mg obsahuje monohydrát dapagliflozín propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu a 1 000 mg metformíniumchloridu.
- Ďalšie zložky sú:
 - jadro tablety: hydroxypropylcelulóza (E463), mikrokryštalická celulóza (E460(i)), stearát horečnatý (E470b), sodná soľ karboxymetylškrobu A.
 - filmový obal: polyvinylalkohol (E1203), makrogol 3350 (E1521), mastenec (E553b), oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172) (len Xigduo 5 mg/850 mg).

Ako vyzerá Xigduo a obsah balenia

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobca

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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 (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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