

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xigduo 5 mg/850 mg potahované tablety
Xigduo 5 mg/1 000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Xigduo 5 mg/850 mg potahované tablety

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

Xigduo 5 mg/1 000 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje dapagliflozinum propandiolum monohydricum ekvivalentní dapagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 1 000 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Přípravek Xigduo obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Xigduo 5 mg/850 mg potahované tablety

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

Xigduo 5 mg/1 000 mg potahované tablety

Žluté bikonvexní oválné potahované tablety o rozměrech 10,5 x 21,5 mm s vyraženým „5/1 000“ na jedné straně a „1069“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xigduo je indikován k léčbě diabetu 2. typu jako doplněk k dietním a režimovým opatřením:

- u pacientů, u kterých není glykemie dostatečně upravena maximální tolerovanou dávkou samotného metforminu
- v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě diabetu u pacientů, u kterých není glykemie dostatečně upravena metforminem a těmito léčivými přípravky
- u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací dapagliflozinu a metforminu v jednotlivých tabletách.

Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykemie a kardiovaskulární příhody a studované populace, viz body 4.4, 4.5 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí s normální funkcí ledvin (glomerulární filtrační rychlost [GFR] \geq 90 ml/min)

Doporučená dávka je jedna tableta dvakrát denně. Jedna tableta obsahuje fixní kombinaci dapagliflozinu a metforminu (viz bod 2).

Pro pacienty, u kterých není glykemie dostatečně upravena metforminem v monoterapii nebo metforminem v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě diabetu

Pacientům, u kterých není glykemie dostatečně upravena samotným metforminem nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu se má podat celková denní dávka přípravku Xigduo ekvivalentní 10 mg dapagliflozinu plus celková denní dávka metforminu nebo nejbližší terapeuticky vhodná dávka, kterou již užívá. Pokud je přípravek Xigduo podáván v kombinaci s inzulinem nebo inzulínovým sekretagogem jako jsou např. deriváty sulfonylmočoviny, lze podat nižší dávku inzulínu nebo derivátu sulfonylmočoviny, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz body 4.5 a 4.8).

U pacientů převedených ze samostatných tablet s dapagliflozinem a metforminem

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

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

GFR má být vyšetřena před zahájením léčby léčivými přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem dalšího progresu poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců.

Maximální denní dávka metforminu má být rozdělena nejlépe do 2-3 denních dávek. Před zahájením léčby metforminem u pacientů s GFR < 60 ml/min je třeba posoudit faktory, které mohou zvýšit riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).

Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku Xigduo, je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávky.

Tabulka 1. Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

GFR ml/min	Metformin	Dapagliflozin
60-89	Maximální denní dávka je 3000 mg. Je třeba zvážit snížení dávky v souvislosti s poklesem funkce ledvin.	Maximální denní dávka je 10 mg.
45-59	Maximální denní dávka je 2000 mg. Zahajovací dávka je nejvýše polovina maximální dávky.	Léčba dapagliflozinem nemá být zahájena. Maximální denní dávka je 10 mg.
30-44	Maximální denní dávka je 1000 mg. Zahajovací dávka je nejvýše polovina maximální dávky.	Dapagliflozin se nedoporučuje.
< 30	Metformin je kontraindikován.	Dapagliflozin se nedoporučuje.

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti (> 65 let)

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

Přípravek Xigduo je kontraindikován u pacientů s:

- hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- jakýmkoli typem akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza);
- diabetickým předkomatózním stavem;
- závažným renálním selháním (GFR < 30 ml/min) (viz body 4.2, 4.4 a 5.2);
- akutními stavy, které potenciálně predisponují k alteraci funkce ledvin jako je např.:
 - dehydratace,
 - závažná infekce,
 - šok,
- akutním nebo chronickým onemocněním, které může vést ke tkáňové hypoxii, jako je např.:
 - srdeční nebo respirační selhání,
 - nedávný infarkt myokardu,
 - šok;
- poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.4 a 5.2);
- akutní intoxikací alkoholem, alkoholismem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiorepiračním onemocnění či sepsi. Ke kumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen a doporučuje se kontakt se zdravotnickým odborníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky [NSAID]), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómatem. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve (< 7,35), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu nad 5 mmol/l a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

Funkce ledvin

Glykemická účinnost dapagliflozinu je závislá na funkci ledvin, a účinnost je snížena u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a pravděpodobně neúčinkuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Léčba přípravkem Xigduo u pacientů s GFR < 60 ml/min nemá být zahájena a léčba má být ukončena, pokud je hodnota GFR trvale nižší než 45 ml/min (viz bod 4.2).

Metformin je vylučován ledvinami a středně těžká až těžká porucha funkce ledvin zvyšuje riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).

Monitorování funkce ledvin

Doporučuje se monitorovat funkce ledvin:

- před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).
- při funkci ledvin s GFR < 60 ml/min a u starších pacientů minimálně 2 až 4krát ročně.
- před zahájením souběžné léčby přípravky, které snižují renální funkci a dále v pravidelných intervalech.
- při trvalém poklesu funkce ledvin pod GFR < 45 ml/min, má být léčba ukončena.
- metformin je kontraindikován u pacientů s GFR < 30 ml/min a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci (viz bod 4.3).

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

Použití u pacientů s rizikem objemové deplece a/nebo hypotenzí

Dapagliflozin zvyšuje, v důsledku svého mechanismu účinku diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku, což bylo pozorováno v klinických studiích (viz bod 5.1). Toto snížení může být více vyjádřeno u pacientů s vysokou hladinou glukosy v krvi.

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

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

Diabetická ketoacidóza

U pacientů léčených inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2), včetně dapagliflozinu, byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), včetně život ohrožujících a fatálních případů. V řadě případů byly klinické projevy atypické a doprovázené pouze mírně zvýšenými hodnotami glukózy v krvi nižšími než 14 mmol/l (250 mg/100 ml). Není známo, zda je výskyt DKA pravděpodobnější u vyšších dávek dapagliflozinu.

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

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

Léčba má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo vážného akutního onemocnění. U těchto pacientů je doporučeno monitorovat ketony. Upřednostňuje se zjištění hodnot ketonů v krvi před zjištěním jejich hodnot v moči. Léčbu dapagliflozinem lze opět zahájit, když se hodnoty ketonů normalizují a stav pacienta je stabilizovaný.

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

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

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

Bezpečnost a účinnost přípravku Xigduo u pacientů s diabetem 1. typu nebyly stanoveny a přípravek Xigduo se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. Ve studiích s diabetem 1. typu byla DKA hlášena často.

Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)

U pacientů ženského i mužského pohlaví užívajících inhibitory SGLT2 byly po uvedení přípravků na trh hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (zvané též Fournierova gangréna) (viz bod 4.8). Jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladný chirurgický zákrok a antibiotickou léčbu.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví kombinace příznaků zahrnujících bolest, citlivost, erytém nebo otok v oblasti genitálií nebo perinea provázených horečkou nebo malátností. Je třeba vědět, že nekrotizující fasciitidě může předcházet urogenitální infekce nebo perineální absces. V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Xigduo vysadit a rychle zahájit léčbu (zahrnující antibiotika a chirurgický débridement).

Infekce močových cest

Vylučování glukosy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest, a proto lze uvažovat o dočasném přerušení léčby po dobu léčby pyelonefritidy nebo urosepsy.

Starší pacienti (≥ 65 let)

Starší pacienti mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece a současně je pravděpodobnější, že jsou léčeni diuretiky.

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

Srdeční selhání

Neexistují žádné zkušenosti z klinických studií s dapagliflozinem ve třídě IV podle NYHA.

Amputace dolní končetiny

V probíhajících dlouhodobých klinických studiích s jiným inhibitorem SGLT2 byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách (především prstů na noze). Není známo, zda tato pozorování představují skupinový účinek. Podobně jako u všech pacientů s diabetem je důležité poučit pacienty o důležitosti pravidelné preventivní péče o nohy.

Laboratorní vyšetření moči

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

Podávání jódových kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou kumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Metformin má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5.

Operace

Podávání metforminu musí být ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

Změna klinického statusu pacientů s dříve upraveným diabetem 2. typu

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

Dapagliflozin

Farmakodynamické interakce

Diuretika

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

Inzulin a inzulínová sekretagoga

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

Farmakokinetické interakce

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

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

Vliv jiných léčivých přípravků na dapagliflozin

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

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

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

Vliv dapagliflozinu na jiné léčivé přípravky

V interakčních studiích provedených u zdravých subjektů především za použití studií s jednorázovým podáním neovlivňoval dapagliflozin farmakokinetiku pioglitazonu, sitagliptinu, glimepiridu, hydrochlorothiazidu, bumetanidu, valsartanu, digoxinu (substrát pro P-gp) nebo warfarinu (S-warfarin, substrát pro CYP2C9) nebo antikoagulační účinek warfarinu měřený pomocí INR. Kombinace jednorázové

dávky dapagliflozinu 20 mg a simvastatinu (substrát pro CYP3A4) vedla k 19% zvýšení AUC pro simvastatin a 31% zvýšení AUC pro kyselinu simvastatinu. Zvýšení expozice simvastatinu a kyselině simvastatinu není považováno za klinicky relevantní.

Interference se stanovením 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Nedoporučuje se monitorovat glykemii za použití metody stanovení 1,5-AG, neboť měření 1,5-AG k ověření kontroly glykemie není u pacientů, kteří užívají inhibitory SGLT2, spolehlivé. Doporučuje se používání alternativních metod ke sledování kontroly glykemie.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Metformin

Souběžné použití se nedoporučuje

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

Alkohol

Intoxikace alkoholem je spojená se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případech hladovění nebo při malnutrici nebo poruše funkce jater v důsledku přítomnosti metforminu, léčivé látky tohoto léčivého přípravku (viz bod 4.4). Konzumace alkoholu a užívání léčivých přípravků s alkoholem se má vyloučit.

Jódové kontrastní látky

Intravaskulární podání kontrastních látek s obsahem jodu může vést ke kontrastem indukované nefropatii, která vede ke kumulaci metforminu a ke zvýšenému riziku laktátové acidózy. Přípravek Xigduo musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.4.

Kombinace, které vyžadují opatrnost při použití

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

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitorů, antagonistů receptoru pro angiotenzin II a diuretik, zvláště kličkových. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

Inzulin a inzulínová sekretagoga

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

zvířatech neukazují na škodlivé vlivy s ohledem na březost, embryonální nebo fetální vývoj, průběh porodu nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

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

Kojení

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

Tento léčivý přípravek se nemá podávat v průběhu kojení.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

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

Dapagliflozin plus metformin

Souhrn bezpečnostního profilu

V analýze 5 placebem kontrolovaných studií s dapagliflozinem přidaným k metforminu byly výsledky bezpečnosti podobné jako v předem specifikované souhrnné analýze 13 placebem kontrolovaných klinických studií s dapagliflozinem (viz Dapagliflozin, *Souhrn bezpečnostního profilu* níže). Ve skupině dapagliflozin plus metformin nebyly zjištěny žádné další nežádoucí účinky ve srovnání s nežádoucími účinky hlášenými pro jednotlivé složky. V oddělené souhrnné analýze dapagliflozinu přidaného k metforminu bylo 623 subjektů léčeno dapagliflozinem 10 mg přidaného k metforminu a 523 subjektů bylo léčeno placebem plus metformin.

Dapagliflozin

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích u diabetu 2. typu bylo léčeno dapagliflozinem více než 15 000 pacientů.

Primární hodnocení bezpečnosti a snášenlivosti bylo provedeno v předem specifikované souhrnné analýze 13 placebem kontrolovaných krátkodobých (až 24 týdnů) klinických studií u 2360 subjektů léčených dapagliflozinem 10 mg a 2295 subjektů, kterým bylo podáváno placebo.

Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ s dapagliflozinem (viz bod 5.1), dostalo 8574 pacientů dapagliflozin 10 mg a 8569 pacientů dostávalo placebo po střední dobu expozice 48 měsíců. Celkem expozice dapagliflozinu dosáhla 30 623 pacientoroků.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

Tabulka 2. Nežádoucí účinky dapagliflozinu a metforminu s okamžitým uvolňováním v klinickém hodnocení a poregistračním sledování^a

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
<i>Infekce a infestace</i>		Vulvovaginitida, balanitida a příbuzné infekce pohlavních orgánů ^{e, b, c} Infekce močových cest ^{*, b, d}	Plísňové infekce ^{**}		Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna), ^{b, k}
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Hypoglykemie (v kombinaci se SU nebo inzulinem) ^b		Objemová deplece ^{b, e} Žízeň ^{**}	Diabetická ketoacidóza ^{b, k, l}	Laktátová acidóza Deficit vitamínu B ₁₂ ^{b, §}
<i>Poruchy nervového systému</i>		Poruchy chuti [§] Závrať			
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Gastrointestinální symptomy ^{i, §}		Zácpa ^{**} Sucho v ústech ^{**}		
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>					Poruchy funkce jater [§] Hepatitida [§]
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>		Vyrážka ^m			Kopřivka [§] Erytém [§] Svědění [§]
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>		Bolest zad [*]			
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		Dysurie Polyurie ^{*, f}	Nykturie ^{**}		
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>			Vulvovaginální pruritus ^{**} Pruritus genitálu ^{**}		
<i>Vyšetření</i>		Zvýšený hematokrit ^g Snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby ^b Dyslipidémie ^l	Zvýšený kreatinin v krvi během zahájení léčby ^{*, b} Zvýšená močovina v krvi ^{*, **} Snížená tělesná hmotnost ^{**}		

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

^b Viz odpovídající podbod níže s dalšími informacemi.

^c Vulvovaginitida, balanitida a příbuzné infekce pohlavních orgánů zahrnují např. tyto předem definované preferenční termíny: vulvovaginální mykotické infekce, vaginální infekce, balanitida, plísňové infekce

pohlavních orgánů, vulvovaginální kandidóza, vulvovaginitida, kandidová balanitida, genitální kandidóza, genitální infekce, infekce mužských pohlavních orgánů, infekce penisu, vulvitida, vaginální bakteriální infekce, absces vulvy.

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

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

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

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

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

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

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

^k Viz bod 4.4.

^l Hlášeno ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ u pacientů s diabetem 2. typu. Frekvence je uvedena na základě ročního výskytu.

^m Nežádoucí účinek byl zjištěn na základě peregistračního sledování. Vyrážka zahrnuje následující preferenční termíny, které jsou uvedeny v pořadí podle frekvence výskytu v klinických studiích: vyrážka, generalizovaná vyrážka, svědivá vyrážka, makulární vyrážka, makulo-papulární vyrážka, pustulózní vyrážka, vezikulární vyrážka a erytematózní vyrážka. V klinických studiích kontrolovaných placebem a s aktivní kontrolou (dapagliflozin, N = 5936, všechny kontroly, N = 3403) byla frekvence výskytu vyrážky podobná u dapagliflozinu (1,4 %), resp. u všech kontrol (1,4 %).

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dapagliflozin plus metformin

Hypoglykemie

Ve studiích s dapagliflozinem přidaným k metforminu byla frekvence menších hypoglykemických epizod v léčebných skupinách podobná ve skupině léčené dapagliflozinem 10 mg plus metformin (6,9 %) a ve skupině placebo plus metformin (5,5 %). Nebyla hlášena žádná větší příhoda hypoglykemie. Podobná pozorování byla provedena pro kombinaci dapagliflozinu s metforminem u dříve neléčených pacientů.

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

Dapagliflozin

Vulvovaginitida, balanitida a příbuzná infekční onemocnění pohlavních orgánů

V souhrnné analýze 13 bezpečnostních studií byly hlášeny vulvovaginitida, balanitida a příbuzná infekční onemocnění pohlavních orgánů byly hlášeny u 5,5 %, resp. 0,6 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Většina infekcí byla mírných až středně závažných a odpovídala na úvodní standardní léčebné opatření a vzácně došlo k přerušení léčby dapagliflozinem. Infekce byly častěji hlášeny u žen (8,4 % pro dapagliflozin, 1,2 % pro placebo) a u subjektů s předchozí anamnézou byla vyšší pravděpodobnost rekurence infekce.

Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ dapagliflozinu byl počet pacientů se závažnými nežádoucími příhodami genitálních infekcí malý a vyvážený: 2 pacienti v každé skupině s dapagliflozinem a placebem.

Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)

U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly hlášeny případy Fournierovy gangrény (viz bod 4.4).

Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ s dapagliflozinem bylo u 17160 pacientů s diabetem 2. typu a střední dobou expozice 48 měsíců hlášeno celkem 6 případů Fournierovy gangrény, jeden ve skupině léčené dapagliflozinem a 5 ve skupině s placebem.

Hypoglykemie

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

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

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

Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ s dapagliflozinem nebylo pozorováno zvýšené riziko závažné hypoglykemie při léčbě dapagliflozinem ve srovnání s placebem. Závažné příhody hypoglykemie byly hlášeny u 58 (0,7 %) pacientů léčených dapagliflozinem a u 83 (1,0 %) pacientů léčených placebem.

Objemová deplece

V souhrnné analýze 13 bezpečnostních studií byly nežádoucí účinky s podezřením na objemovou depleci (zahrnující hlášení dehydratace, hypovolémie nebo hypotenze) hlášeny u 1,1 %, resp. 0,7 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Závažné nežádoucí účinky se objevily u < 0,2 % subjektů a byly stejnoměrně rozdělené mezi dapagliflozin 10 mg a placebo (viz bod 4.4).

Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ s dapagliflozinem byl počet příhod s podezřením na objemovou depleci mezi léčebnými skupinami vyvážený: 213 (2,5 %), resp. 207 (2,4 %) ve skupinách s dapagliflozinem, resp. s placebem. Závažné nežádoucí příhody byly hlášeny u 81 pacientů (0,9 %), resp. u 70 pacientů (0,8 %) ve skupině s dapagliflozinem, resp. placebem. Příhody byly obecně vyvážené mezi léčebnými skupinami a v rámci podskupin věk, užívání diuretik, krevní tlak a užívání ACE-I/ARB. U pacientů s výchozí hodnotou eGFR < 60 ml/min/1,73 m² bylo 19 závažných příhod podezřelých z objemové deplece ve skupině s dapagliflozinem a 13 příhod ve skupině s placebem.

Diabetická ketoacidóza

Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ s dapagliflozinem se střední dobou expozice 48 měsíců, byly hlášeny příhody DKA u 27 pacientů ve skupině léčené dapagliflozinem 10 mg a u 12 pacientů ve skupině s placebem. Příhody se vyskytovaly rovnoměrně po celou dobu studie. Z 27 pacientů s příhodami DKA ve skupině s dapagliflozinem bylo v čase příhody 22 pacientů léčeno současně inzulínem. Spouštěcí faktory pro výskyt DKA byly očekávané pro populaci s diabetes mellitus 2. typu (viz bod 4.4).

Infekce močových cest

V souhrnné analýze 13 bezpečnostních studií byly infekce močových cest častěji hlášeny u dapagliflozinu 10 mg ve srovnání s placebem (4,7 %, resp. 3,5 %; viz bod 4.4). Většina infekcí byla mírná až středně závažná a subjekty hodnocení reagovaly na úvodní podávání standardní léčby a vzácně došlo k přerušení léčby dapagliflozinem. Tyto infekce byly častější u žen a u subjektů s předchozí anamnézou byla vyšší pravděpodobnost rekurence infekce.

Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ s dapagliflozinem byly hlášeny závažné příhody infekcí močových cest méně často u dapagliflozinu 10 mg ve srovnání s placebem, 79 (0,9 %) příhod resp. 109 (1,3 %) příhod.

Zvýšený kreatinin

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

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

Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ s dapagliflozinem, zahrnující starší pacienty a pacienty s poruchou funkce ledvin (eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m²), klesala hodnota eGFR v čase v obou léčebných skupinách. Po 1 roce byla průměrná hodnota eGFR mírně nižší a po 4 letech byla průměrná hodnota eGFR mírně vyšší ve skupině s dapagliflozinem ve srovnání se skupinou s placebem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

Dapagliflozin

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

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

Metformin

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Dapagliflozin

Dapagliflozin je velmi účinný (K_i 0,55 nM) selektivní a reverzibilní inhibitor SGLT2.

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

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

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

Metformin

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

Metformin může působit třemi mechanismy:

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

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

Farmakodynamické účinky

Dapagliflozin

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

Tato exkrece glukosy do moči po podávání dapagliflozinu u subjektů s diabetem 2. typu má za následek též osmotickou diurézu a zvýšení objemu moči. Zvýšení objemu moči u subjektů s diabetem 2. typu léčených

dapagliflozinem 10 mg bylo po 12 týdnech trvalé a dosahovalo přibližně 375 ml/den. Zvýšení objemu moči bylo doprovázeno malým a přechodným zvýšením vylučování sodíku do moči, které nemělo za následek změny sérových koncentrací sodíku.

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

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

Metformin

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Nedílnou součástí léčby diabetu 2. typu je jak zlepšení glykemické kontroly, tak snížení kardiovaskulární morbidity a mortality.

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

Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ (DECLARE) snížil dapagliflozin jako doplněk ke standardní léčbě kardiovaskulární a renální příhody u pacientů s diabetem 2. typu.

Kontrola glykemie

Přídavná kombinovaná léčba

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

Tabulka 3. Výsledky v 52. týdnu (LOCF^a) klinické studie s aktivní kontrolou srovnávající dapagliflozin a glipizid jako přídatnou léčbu k metforminu

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

^aLOCF: Poslední provedené sledování

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

^cPrůměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu

^dNení inferiorní vůči glipizid + metformin

*hodnota $p < 0,0001$

V týdnu 24 bylo prokázáno statisticky významné průměrné snížení HbA1c po podávání dapagliflozinu jako přídatné léčby k samotnému metforminu, metforminu v kombinaci se sitagliptinem, sulfonylmočovinou nebo inzulinem (s dalšími perorálními antidiabetiky či bez nich, včetně metforminu) ve srovnání se subjekty, kterým bylo podáváno placebo ($p < 0,0001$; tabulky 4, 5 a 6). Podávání dapagliflozinu 5 mg dvakrát denně vedlo ke statisticky významnému snížení HbA1c v týdnu 16 ve srovnání se subjekty, kterým bylo podáváno placebo ($p < 0,0001$; tabulka 4).

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

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

Tabulka 4. Výsledky 24týdenních (LOCF^a) placebem kontrolovaných studií s dapagliflozinem přidáním k metforminu nebo metforminu a sitagliptinu

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

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

Zkratky: QD : jednou denně ; BID : dvakrát denně

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

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

^b16týdenní placebem kontrolovaná studie

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

^dprůměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu

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

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

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

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

Tabulka 5. Výsledky 24týdenní placebem kontrolované studie s dapagliflozinem přidáním ke kombinaci metformin a derivát sulfonylmočoviny

	Kombinace přidání k	
	Derivát sulfonylmočoviny + metformin¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Výchozí hodnota (průměr)	8,08	8,24
Změna vs. výchozí hodnota ^c	-0,86	-0,17
Rozdíl vs. placebo ^c (95% CI)	(-0,89 ; -0,49)	
Subjekty (%), které dosáhly:		
HbA1c < 7 %	31,8*	11,1
Upraveno na výchozí hodnotu		
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota (průměr)		
Změna vs. výchozí hodnota ^c	88,57	90,07
Rozdíl vs. placebo ^c (95% CI)	-2,65	-0,58
	(-2,79 ; -1,35)	

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

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

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

^c Průměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu.

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

Tabulka 6. Výsledky ve 24. týdnu (LOCF^a) v placebem kontrolované klinické studii s dapagliflozinem v kombinaci s inzulinem (samotným nebo v kombinaci s perorálními antidiabetiky, včetně metforminu)

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

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

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

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

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

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

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

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

V kombinaci s metforminem u dříve neléčených pacientů

Celkem 1236 dříve neléčených pacientů s neadekvátní kontrolou diabetu 2. typu ($HbA1c \geq 7,5\%$ a $\leq 12\%$) se zúčastnilo dvou studií s aktivní kontrolou trvajících 24 týdnů, které hodnotily účinnost a bezpečnost dapagliflozinu (5 mg nebo 10 mg) v kombinaci s metforminem u dříve neléčených pacientů ve srovnání s léčbou jednotlivými léčivými látkami.

Léčba dapagliflozinem 10 mg v kombinaci s metforminem (až 2000 mg denně) přinesla významné zlepšení hodnoty HbA1c ve srovnání s podáváním jednotlivých složek (tabulka 7) a vedla k vyššímu snížení FPG (ve srovnání s podáváním jednotlivých složek) a tělesné hmotnosti (ve srovnání s metforminem).

Tabulka 7. Výsledky ve 24. týdnu (LOCF^a) ve studii s aktivní kontrolou kombinované léčby dapagliflozinem a metforminem u dříve neléčených pacientů

	Dapagliflozin 10 mg +	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
Parametr	Metformin		
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Výchozí hodnota (průměr)	9,10	9,03	9,03
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Rozdíl ve srovnání s dapagliflozinem ^c	-0,53*		
(95 % CI)	(-0,74; -0,32)		
Rozdíl ve srovnání s metforminem ^c	-0,54*	-0,01	
(95 % CI)	(-0,75; -0,33)	(-0,22; 0,20)	

^aLOCF: poslední provedené sledování (před záchrannou léčbou pro potřebné pacienty).

^bVšichni randomizovaní pacienti, kteří užili alespoň jednu dávku dvojité zaslepeného studijního léčivého přípravku během krátkodobého dvojité zaslepeného období.

^cPrůměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu.

*Hodnota $p < 0,0001$.

Kombinovaná léčba s exenatidem s prodlouženým uvolňováním

Ve 28týdenní dvojité zaslepené studii s aktivní kontrolou byla srovnávána kombinace dapagliflozinu a exenatidu s prodlouženým uvolňováním (agonista receptoru GLP-1) se samotným dapagliflozinem, resp. samotným exenatidem s prodlouženým uvolňováním u subjektů s nedostatečnou kontrolou glykemie na samotném metforminu ($\text{HbA1c} \geq 8\%$ a $\leq 12\%$). Všechny léčebné skupiny zaznamenaly snížení hodnoty HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou. Skupina s kombinovanou léčbou dapagliflozinem 10 mg a exenatidem s prodlouženým uvolňováním vykazovala vyšší snížení hodnoty HbA1c od výchozí hodnoty ve srovnání s podáním samotného dapagliflozinu, resp. s podáním samotného exenatidu s prodlouženým uvolňováním (tabulka 8).

Tabulka 8. Výsledky jedné 28týdenní studie s dapagliflozinem a exenatidem s prodlouženým uvolňováním ve srovnání se samotným dapagliflozinem, resp. se samotným exenatidem s prodlouženým uvolňováním, v kombinaci s metforminem (intent to treat pacienti)

Parametr	Dapagliflozin 10 mg QD +	Dapagliflozin 10 mg QD +	Exenatid 2 mg s prodlouženým uvolňováním QW +
	exenatid 2 mg s prodlouženým uvolňováním QW	Placebo QW	Placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Výchozí hodnota (průměr)	9,29	9,25	9,26
Změna vs. výchozí hodnota ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Průměrný rozdíl změny ve srovnání s výchozí hodnotou pro kombinaci a samotné léčivé látky (95% CI)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Subjekty, které dosáhly HbA1c < 7 % (%)	44,7	19,1	26,9
Tělesná váha (kg)			
Výchozí hodnota (průměr)	92,13	90,87	89,12
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Průměrný rozdíl změny ve srovnání s výchozí hodnotou pro kombinaci a samotné léčivé látky (95% CI)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD = jednou denně, QW = jednou týdně, N = počet pacientů, CI = interval spolehlivosti.

^a Upravené průměry nejmenších čtverců (LS průměry) a rozdíl(y) léčebných skupin pro změnu ve srovnání s výchozí hodnotou ve 28. týdnu jsou modelovány za pomoci smíšeného modelu s opakovaným měřením (MMRM) zahrnujícím léčbu, oblast, stratifikaci výchozí hodnoty HbA1c (< 9,0 % nebo ≥ 9,0 %), týden a interakci podle týdne léčby jako fixní faktory a výchozí hodnoty jako kovariační faktory.

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

Všechny hodnoty p jsou upraveny na multiplicitu.

Analýza nezahrnuje měření po záchranné léčbě a po předčasném ukončení léčby studijním léčivým přípravkem.

Hladina plazmatické glukosy na lačno

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

Kombinovaná léčba dapagliflozinem 10 mg a exenatidem s prodlouženým uvolňováním vedla k významně většímu snížení FPG ve 28. týdnu: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl) ve srovnání se samotným dapagliflozinem -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) p < 0,001, resp. samotným exenatidem -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) (p < 0,001).

Ve studii zaměřené na pacienty s diabetem s eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m², vedla léčba dapagliflozinem ke snížení FPG ve 24. týdnu: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) ve srovnání s -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) pro placebo (p = 0,001).

Postprandiální hladina glukosy

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

Kombinovaná léčba dapagliflozinem 10 mg a exenatidem s prodlouženým uvolňováním vedla ve 28. týdnu k významně většímu snížení postprandiální hladiny glukosy 2 hodiny po jídle ve srovnání s kteroukoliv léčivou látkou samotnou.

Tělesná hmotnost

Léčba dapagliflozinem přidaným k samotnému metforminu nebo metforminu plus sitagliptin, derivátu sulfonylmočoviny nebo inzulin (s nebo bez dalšího perorálního přípravku snižujícího hladinu glukosy, včetně metforminu) vedla ke statisticky významnému snížení tělesné hmotnosti po 24 týdnech ($p < 0,0001$, tabulky 4, 5 a 6). Tyto účinky byly trvalé v dlouhodobějších klinických studiích. Po 48 týdnech byl rozdíl mezi dapagliflozinem přidaným k metforminu plus sitagliptin ve srovnání s placebem $-2,07$ kg. Po 102 týdnech byl rozdíl pro dapagliflozin přidaný k metforminu ve srovnání s placebem, resp. přidaný k inzulinu $-2,14$, resp. $-2,88$ kg.

Podávání dapagliflozinu jako přídatné léčby k metforminu ve studii non-inferiority s aktivní kontrolou vedlo k významnému snížení tělesné hmotnosti o $-4,65$ kg po 52 týdnech ve srovnání s glipizidem ($p < 0,0001$, tabulka 3), které bylo trvalé i po 104 týdnech, resp. 208 týdnech ($-5,06$ kg, resp. $-4,38$ kg).

Kombinace dapagliflozinu 10 mg a exenatidu s prodlouženým uvolňováním prokázala významně větší snížení tělesné hmotnosti ve srovnání s kteroukoliv léčivou látkou samotnou (tabulka 8).

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

Krevní tlak

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

Kombinovaná léčba dapagliflozinem 10 mg a exenatidem s prodlouženým uvolňováním vedla k významně většímu snížení systolického krevního tlaku ve 28. týdnu ($-4,3$ mmHg) ve srovnání se samotným dapagliflozinem ($-1,8$ mmHg, $p < 0,05$), resp. samotným exenatidem s prodlouženým uvolňováním ($-1,2$ mmHg, $p < 0,01$).

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

Ve studii zaměřené na pacienty s diabetem s $eGFR \geq 45$ až < 60 ml/min/1,73 m², vedla léčba dapagliflozinem ke snížení systolického krevního tlaku v sedě ve 24. týdnu: $-4,8$ mmHg ve srovnání s $-1,7$ mmHg pro placebo ($p < 0,05$).

Pacienti s bazální hodnotou HbA1c ≥ 9 %

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

Kontrola glykemie u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin CKD 3A ($eGFR \geq 45$ až < 60 ml/min/1,73 m²)

Účinnost dapagliflozinu byla hodnocena ve studii zaměřené na pacienty s diabetem s eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m², kteří měli nedostatečnou kontrolu glykemie při obvyklé péči. Léčba dapagliflozinem vedla ke snížení HbA1c a tělesné hmotnosti ve srovnání s placebem (tabulka 9).

Tabulka 9. Výsledky placebem kontrolované studie dapagliflozinu u pacientů s diabetem s eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m² ve 24. týdnu

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Výchozí hodnota (průměr)	8,35	8,03
Změna od výchozí hodnoty ^b	-0,37	-0,03
Rozdíl od placeba ^b (95% CI)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota (průměr)	92,51	88,30
Procentuální změna od výchozí hodnoty ^c	-3,42	-2,02
Rozdíl v procentuální změně od placeba ^c (95% CI)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

^a Metformin nebo metformin hydrochlorid byly součástí obvyklé péče u 69,4 %, resp. 64,0 % pacientů na dapagliflozinu, resp. placebu.

^b Průměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu

^c Odvozeno od průměru nejmenších čtverců upravených na výchozí hodnotu

* $p < 0.001$

Kardiovaskulární a renální „outcomes“

Vliv dapagliflozinu na kardiovaskulární „outcomes“ (DECLARE) byla mezinárodní multicentrická randomizovaná dvojité zaslepená placebem kontrolovaná klinická studie provedená za účelem zjištění vlivu dapagliflozinu na kardiovaskulární „outcomes“ ve srovnání s placebem, když byl dapagliflozin přidán ke standardní léčbě. Všichni pacienti měli diabetes mellitus 2. typu a buďto nejméně dva další kardiovaskulární rizikové faktory (věk ≥ 55 let u mužů nebo ≥ 60 let u žen a jeden nebo více dalších rizikových faktorů jako je dyslipidemie, hypertenze nebo současné používání tabáku) nebo potvrzené kardiovaskulární onemocnění.

Z celkového počtu 17 160 randomizovaných pacientů mělo 6974 pacientů (40,6 %) potvrzené kardiovaskulární onemocnění a 10 186 pacientů (59,4%) nemělo potvrzené kardiovaskulární onemocnění. 8582 pacientů bylo randomizováno do ramene s dapagliflozinem 10 mg a 8578 pacientů do ramene s placebem a pacienti byli sledováni po dobu 4,2 let (medián).

Průměrný věk studované populace byl 63,9 let; 37,4 % ženského pohlaví. Celkem 22,4 % mělo diabetes po dobu ≤ 5 let, průměrné trvání diabetu bylo 11,9 let. Průměrná hodnota HbA1c byla 8,3 % a průměrná hodnota BMI byla 32,1 kg/m².

Na začátku studie mělo 10,0 % pacientů v anamnéze srdeční selhání. Průměrná hodnota eGFR byla 85,2 ml/min/1,73 m²; 7,4 % pacientů mělo hodnotu eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a 30,3 % pacientů mělo mikro- nebo makroalbuminurii (poměr albuminu ke kreatininu v moči [UACR] ≥ 30 až ≤ 300 mg/g nebo > 300 mg/g).

Na začátku studie většina pacientů (98 %) užívala jeden nebo více léčivých přípravků k léčbě diabetu včetně metforminu (82 %); inzulinu (41 %) a derivátů sulfonylmočoviny 43 %.

Primárními cílovými parametry byly čas do první složené příhody úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu nebo ischemická cévní mozková příhoda (MACE) a čas do první složené příhody hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Sekundárními cílovými parametry byly složený renální cílový parametr a úmrtí ze všech příčin.

Závažné kardiovaskulární příhody

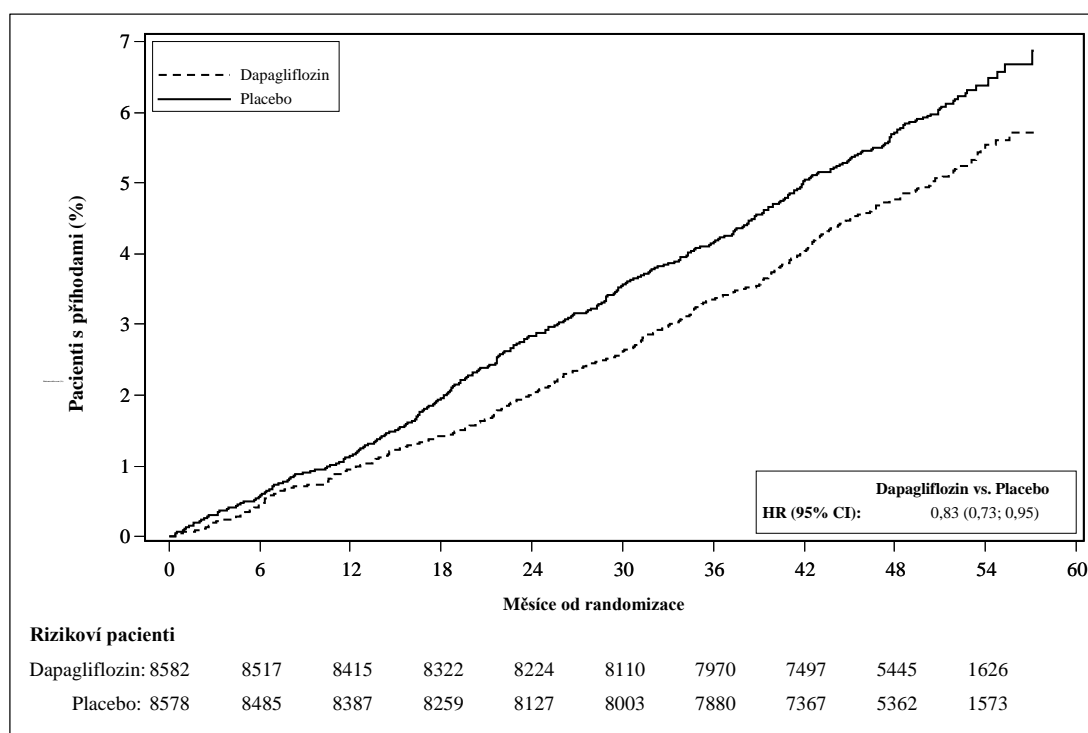
Byla prokázána non-inferiorita dapagliflozinu 10 mg ve srovnání s placebem u složeného parametru úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu nebo ischemické cévní mozkové příhody (jednostranná hodnota $p < 0,001$).

Srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin

Dapagliflozin 10 mg prokázal superioritu ve srovnání s placebem v prevenci kombinované hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin (obrázek 1). Rozdíl v léčebném účinku byl akcentován hospitalizacemi pro srdeční selhání a nebyl zjištěn pro úmrtí z kardiovaskulárních příčin (obrázek 2).

Prospěch z léčby dapagliflozinem ve srovnání s placebem byl pozorován u pacientů s potvrzeným kardiovaskulárním onemocněním i bez kardiovaskulárního onemocnění, u pacientů se srdečním selháním i bez srdečního selhání na počátku léčby a byl konzistentní ve všech klíčových podskupinách zahrnujících věk, pohlaví, funkci ledvin (eGFR) a region.

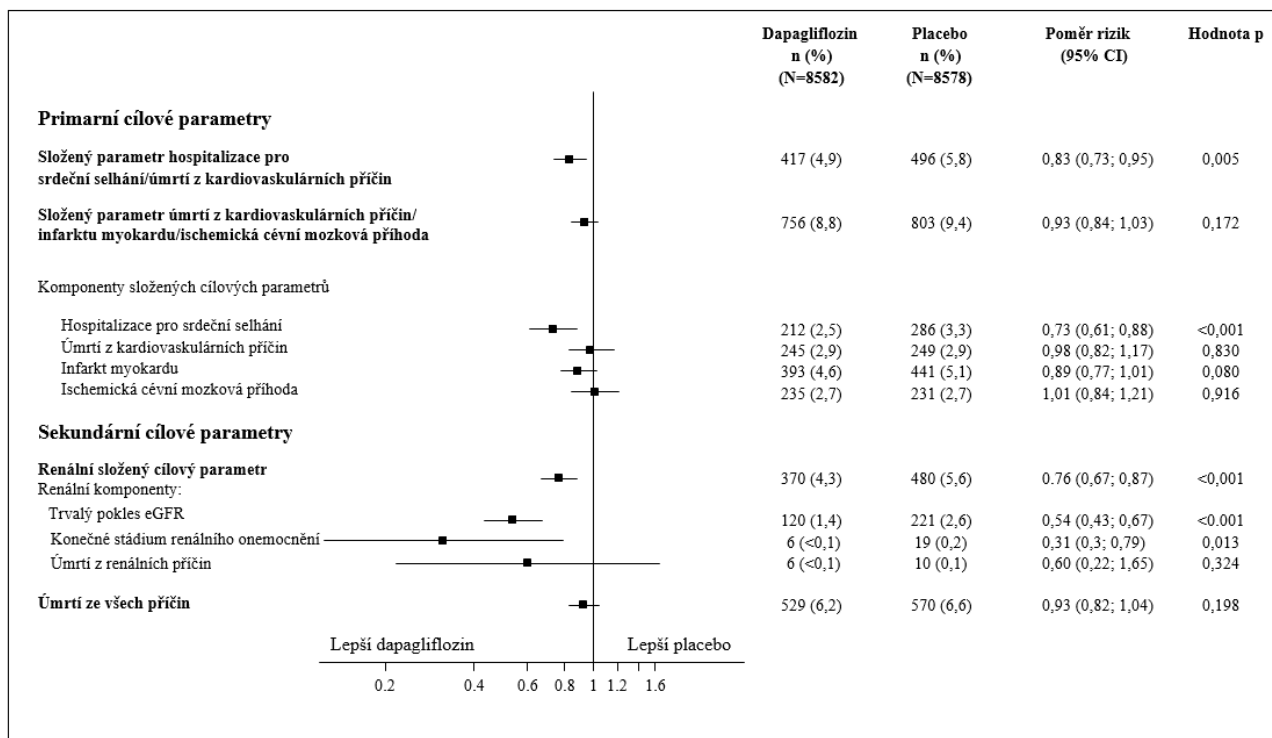
Obrázek 1: Čas do první hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin



Rizikové pacienti zahrnují počet ohrožených pacientů na začátku sledovaného období.
HR=poměr rizik CI=interval spolehlivosti.

Výsledky týkající se primárních a sekundárních cílových parametrů jsou uvedeny na Obrázku 2. Pro MACE nebyla prokázána superiorita dapagliflozinu ve srovnání s placebem ($p = 0,172$). Složený renální cílový parametr a mortalita ze všech příčin proto nebyly testovány jako součást konfirmační vyšetřovací metody.

Obrázek 2: Vliv léčby na primární složené cílové parametry a jejich komponenty, resp. sekundární cílové parametry a jejich komponenty



Složený renální cílový parametr definovaný jako: trvale potvrzený pokles ≥ 40 % eGFR na eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a/nebo konečné stádium renálního onemocnění (dialýza ≥ 90 dnů nebo transplantace ledvin, potvrzená hodnota eGFR < 15 ml/min/1,73 m² trvale) a/nebo úmrť z renálních nebo kardiovaskulárních příčin.

Hodnoty p jsou oboustranné. Hodnoty p pro sekundární složené renální cílové parametry a jednotlivé komponenty jsou nominální. Nominální hodnoty p jsou také uvedeny pro jednotlivé komponenty. Čas do první příhody byl analyzován v modelu proporcionálních rizik dle Coxe. Počet prvních příhod pro jednotlivé komponenty je skutečný počet prvních příhod pro každou komponentu a nezvyšuje počet příhod ve složeném cílovém parametru.

CI=interval spolehlivosti.

Nefropatie

Dapagliflozin snížil výskyt příhod složeného parametru potvrzeného trvalého poklesu eGFR, konečného stadia renálního onemocnění a úmrť z renálních nebo kardiovaskulárních příčin. Rozdíl mezi skupinami byl ovlivněn zejména snížením výskytu příhod z renálních příčin; trvalým poklesem eGFR, konečným stádiem renálního onemocnění a úmrť z renálních příčin (obrázek 2).

Poměr rizik pro dobu do nefropatie (trvalý pokles eGFR, konečné stádium renálního onemocnění a úmrť z renální příčiny) byl 0,53 (95 % CI 0,43; 0,66) pro dapagliflozin ve srovnání s placebem.

Dále dapagliflozin snížil nový výskyt trvalé albuminurie (poměr rizik 0,79 [95 % CI 0,72; 0,87]) a vedl k větší regresi makroalbuminurie (poměr rizik 1,82 [95 % CI 1,51; 2,20]) ve srovnání s placebem.

Metformin

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

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

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Interakce s potravou

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

Pediatrická populace

U pediatrické populace nebyla farmakokinetika studována.

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

Dapagliflozin

Absorpce

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

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

Eliminace

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

Linearita

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

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti (≥ 65 let)

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

Pohlaví

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

Rasa

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

Tělesná hmotnost

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

Pediatrická populace

U pediatrické populace nebyla farmakokinetika studována.

Metformin

Absorpce

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

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Souběžné podávání dapagliflozinu a metforminu

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

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

Dapagliflozin

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

Reprodukční a vývojová toxicita

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

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

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

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

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

Metformin

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Hyprolosa (E463)

Mikrokrytalická celulóza (E460(i))

Magnesium-stearát (E470b)

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Potahová vrstva

Xigduo 5 mg/850 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol (E1203)

Makrogol 3350 (E1521)

Mastek (E553b)

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

Xigduo 5 mg/1 000 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol (E1203)

Makrogol 3350 (E1521)

Mastek (E553b)

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE/Al blistr.

Velikosti balení

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

60 x 1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech.

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Xigduo 5 mg/850 mg potahované tablety

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

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

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

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

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

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

Xigduo 5 mg/1 000 mg potahované tablety

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

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

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

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

EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1 000 mg 60 x 1 tableta (jednodávkové balení)

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1 000 mg 196 (2 x 98) tablet (vícenásobné balení)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. ledna 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 28. září 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

19.11.2019

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