

1. IME ZDRAVILA

Xigduo 5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Xigduo 5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Xigduo 5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

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

Xigduo 5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje dapagliflozin propandiol monohidrat v količini, ki ustreza 5 mg dapagliflozina, in 1.000 mg metforminijevega klorida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Zdravilo Xigduo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Xigduo 5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

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

Xigduo 5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xigduo je indicirano pri odraslih za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 kot dodatek dieti in telesni dejavnosti:

- pri bolnikih, ki niso zadostno urejeni z uporabo samega metformina v največjem odmerku, ki ga prenesejo,
- v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni pri bolnikih, ki niso zadostno urejeni z metforminom in temi zdravili,
- pri bolnikih, ki že prejemajo kombinacijo dapagliflozina in metformina v ločenih tabletah.

Za rezultate študij o kombinacijah zdravil, učinkih na urejenost glikemije, srčno-žilnih dogodkih in proučevanih populacijah glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli z normalnim delovanjem ledvic (hitrost glomerularne filtracije [GFR] ≥ 90 ml/min)

Priporočeni odmerek je ena tableta 2-krat na dan. Vsaka tableta vsebuje fiksni odmerek dapagliflozina in metformina (glejte poglavje 2).

Bolniki, ki niso zadostno urejeni z metforminom v monoterapiji ali metforminom v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni

Bolniki, ki niso zadostno urejeni s samim metforminom ali metforminom v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni morajo dobiti celokupni dnevni odmerek zdravila Xigduo, ki ustreza odmerku dapagliflozina 10 mg in celokupnemu dnevniemu odmerku metformina oziroma že uporabljanemu njegovemu najbližjemu terapevtsko ustreznemu odmerku. Če se zdravilo Xigduo uporablja v kombinaciji z insulinom ali insulinskim sekretagogom, npr. s sulfonilsečnino, pride v poštev, za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo, zmanjšanje odmerka insulina ali sulfonilsečnine (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Bolniki, ki prehajajo z ločenih tablet dapagliflozina in metformina

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

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metformin, nato pa vsaj enkrat letno. Pri bolnikih s povečanim tveganjem dodatnega napredovanja okvare ledvic in pri starejših je treba delovanje ledvic oceniti pogosteje, na primer vsake 3 do 6 mesecev.

Zaželeno je, da se največji dnevni odmerek metformina razdeli v 2 do 3 dnevne odmerke. Pri bolnikih z GFR < 60 ml/min je treba pred uvedbo zdravila Xigduo pregledati dejavnike, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).

Če ustrezne jakosti zdravila Xigduo ni na voljo, je treba razmisliti o uporabi posameznih učinkovin namesto fiksne kombinacije odmerkov.

Preglednica 1. Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic

GFR ml/min	Metformin	Dapagliflozin
60-89	Največji dnevni odmerek je 3000 mg. Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.	Največji celotni dnevni odmerek je 10 mg.
45-59	Največji dnevni odmerek je 2000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	Dapagliflozina se ne sme uvesti. Največji celotni dnevni odmerek je 10 mg.
30-44	Največji dnevni odmerek je 1000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	Uporaba dapagliflozina ni priporočljiva.
< 30	Metformin je kontraindiciran.	Uporaba dapagliflozina ni priporočljiva.

Okvara jeter

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

Starejši (stari 65 let ali več)

Ker se metformin deloma izloča skozi ledvice in ker je verjetnost zmanjšane delovanja ledvic pri starejših bolnikih večja, je treba to zdravilo z naraščajočo starostjo uporabljati previdno. Za preprečitev laktacidoze, povezane z metforminom, je treba kontrolirati delovanje ledvic, še zlasti pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.3 in 4.4). Upoštevati je treba tudi tveganje za pomanjkanje volumna med uporabo dapagliflozina (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

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

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Xigduo je kontraindicirano pri bolnikih s:

- preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- vse vrste akutne metabolne acidoze (kot sta laktacidoza, diabetična ketoacidoza),
- diabetično predkomo,
- hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2),
- akutnimi motnjami, ki lahko spremenijo delovanje ledvic, kot so npr.:
 - dehidracija,
 - huda okužba,
 - šok,
- akutnimi ali kroničnimi boleznimi, ki lahko povzročijo hipoksijo tkiv, kot so npr.:
 - srčno popuščanje ali respiratorna insuficienca,
 - nedaven miokardni infarkt,
 - šok,
- okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2),
- akutno intoksikacijo z alkoholom, alkoholizmom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Laktacidoza

Laktacidoza, zelo redek a resen presnovni zaplet, se najpogosteje pojavi ob akutnem poslabšanju delovanja ledvic, ob kardiorespiratorni bolezni ali sepsi. Pri akutnem poslabšanju delovanja ledvic se začne metformin kopičiti, kar poveča tveganje za laktacidozo.

V primeru dehidracije (huda driska ali bruhanje, zvišana telesna temperatura ali zmanjšan vnos tekočine) je treba jemanje zdravila Xigduo začasno prekiniti; priporoča se posvet z zdravstvenim delavcem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidna protivnetna zdravila [NSAIDs – “non-steroidal anti-inflammatory drugs”]), je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z metforminom, uvesti previdno. Drugi dejavniki tveganja za laktacidozo so pretirano uživanje alkohola, jetrna insuficienca, neustrezno nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno postenje in vsa stanja, povezana s hipoksijo, ter sočasna uporaba zdravil, ki lahko povzročijo laktacidozo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnike in/ali negovalce je treba opozoriti na tveganje laktacidoze. Za laktacidozo so značilni acidozna dispneja, bolečina v trebuhu, mišični krči, astenija in hipotermija, ki ji sledi koma. Ob sumu na simptome mora bolnik prenehati z jemanjem zdravila Xigduo in takoj poiskati zdravniško pomoč. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšan pH krvi (< 7,35), zvišane ravni laktata v plazmi (> 5 mmol/l) in povečana anionska vrzel ter razmerje laktat/piruvat.

Delovanje ledvic

Glikemična učinkovitost dapagliflozina je odvisna od delovanja ledvic. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je njegova učinkovitost manjša, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa verjetno ni učinkovit. Zdravila Xigduo se ne sme uvesti pri bolnikih, ki imajo GFR < 60 ml/min. Zdravljenje je treba prekiniti pri GFR trajno pod 45 ml/min (glejte poglavje 4.2).

Metformin se izloča preko ledvic in zmerna do huda ledvična insuficienca poveča tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).

Spremljanje delovanja ledvic:

Oceniti je treba delovanje ledvic:

- Pred uvedbo zdravljenja in redno po njej (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).
- V primeru delovanja ledvic z GFR < 60 ml/min in pri starejših bolnikih, vsaj 2- do 4-krat na leto.
- Pred uvedbo sočasnih zdravil, ki lahko zmanjšajo delovanje ledvic, in redno pozneje.
- Če se delovanje ledvic trajno zmanjša pod GFR < 45 ml/min je treba zdravljenje prekiniti.
- Metformin je kontraindiciran pri bolnikih z GFR < 30 ml/min in ga je treba začasno prenehati uporabljati v primeru motenj, ki lahko zmanjšajo delovanje ledvic (glejte poglavje 4.3).

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

Uporaba pri bolnikih s tveganjem za pomanjkanje volumna in/ali hipotenzijo

Zaradi svojega mehanizma delovanja dapagliflozin poveča diurezo, kar lahko povzroči zmerno znižanje krvnega tlaka, opaženo v kliničnih študijah (glejte poglavje 5.1). To je lahko izrazitejše pri bolnikih z visoko koncentracijo glukoze v krvi.

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

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

Diabetična ketoacidoza

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci natrij-glukoznega soprenašalca 2 (SGLT2 – *sodium glucose co-transporter 2*) (vključno z dapagliflozinom), so poročali o redkih primerih diabetične ketoacidoze (DKA), med njimi tudi o smrtno nevarnih in smrtnih primerih. V številnih primerih je bila klinična slika te motnje neznačilna in koncentracija glukoze v krvi je bila le zmerno zvišana, pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Ali je verjetnost za DKA med uporabo večjih odmerkov dapagliflozina večja, ni znano.

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

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

Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, sprejetih v bolnišnico zaradi večjega kirurškega posega ali akutne resne bolezni. Pri teh bolnikih se priporoča spremljanje ketonov. Ravni ketonov je bolj priporočljivo meriti v krvi kot urinu. Zdravljenje z zdravilom Xigduo je mogoče znova uvesti, ko so vrednosti ketonov normalne in se bolnikovo stanje stabilizira.

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

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

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

Varnost in učinkovitost zdravila Xigduo pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 nista ugotovljeni in zdravila Xigduo se ne sme uporabljati za zdravljenje takšnih bolnikov. V študijah pri sladkorni bolezni tipa 1 so pogosto poročali o DKA.

Nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena)

Po začetku trženja so poročali o primerih nekrotizirajočega fasciitisa presredka (znan tudi kot Fournierjeva gangrena) pri bolnikih in bolnicah, ki so jemali zaviralce SGLT2 (glejte poglavje 4.8). To je redek, vendar resen zaplet, ki je lahko življenjsko nevaren ter zahteva nujen kirurški poseg in zdravljenje z antibiotiki.

Bolnikom s simptomi, ki vključujejo bolečino, občutljivost, eritem ali otekanje v genitalnem predelu ali predelu presredka, skupaj s povišano telesno temperaturo in slabim počutjem, je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč. Zavedajte se, da se pred nekrotizirajočim fasciitisom lahko pojavi urogenitalna infekcija ali perinealni absces. Če obstaja sum na Fournierjevo gangreno, je treba zdravilo Xigduo ukiniti in uvesti takojšnje zdravljenje (vključno z antibiotiki in kirurško odstranitvijo prizadetega tkiva).

Okužbe sečil

Izločanje glukoze z urinom je lahko povezano z večjim tveganjem za okužbe sečil, zato je treba med zdravljenjem pielonefritisa ali urosepse razmisliti o začasni prekinitvi uporabe tega zdravila.

Starejši (stari 65 let ali več)

Starejši bolniki imajo lahko večje tveganje za pomanjkanje volumna in večjo verjetnost, da se zdravijo z diuretiki.

Pri starejših bolnikih je verjetnejša okvara ledvic in/ali zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili, ki lahko povzročijo spremembe v delovanju ledvic, na primer z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE-I – *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) in antagonisti angiotenzina II tipa I (ARB – *angiotensin II type 1 receptor blockers*). Za starejše bolnike veljajo enaka priporočila glede delovanja ledvic kot za preostale bolnike (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8 in 5.1).

Srčno popuščanje

Izkušenj iz kliničnih študij dapagliflozina v razredu IV po NYHA ni.

Amputacije na spodnjih okončinah

V dolgoročnih kliničnih študijah z drugim zaviralcem SGLT2, ki še potekajo, so opazili povečano število primerov amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov na nogah). Ni znano, ali gre za učinek, ki je značilen za celo skupino zdravil. Kot pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembno, da jih podučimo o rutinski preventivni negi stopal.

Laboratorijske preiskave urina

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

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje laktacidoze. Zdravilo Xigduo je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno, glejte poglavji 4.2 in 4.5.

Kirurški poseg

Uporabo zdravila Xigduo je treba v času kirurškega posega pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo prekiniti. Zdravljenje se sme ponovno uvesti najmanj 48 ur po kirurškem posegu ali začetku peroralnega prehranjevanja, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

Sprememba kliničnega stanja bolnikov s predhodno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2

To zdravilo vsebuje metformin. Zato je treba bolnika s sladkorno boleznijo tipa 2, ki je bil pred tem z metforminom dobro urejen, pa se mu pojavijo laboratorijske nepravilnosti ali klinična bolezen (zlasti nejasna in slabo opredeljena bolezen), takoj pregledati glede znakov ketoacidoze ali laktacidoze. Takšen pregled mora vključevati določitev serumskih elektrolitov in ketonov, glukoze v krvi in, če je indicirano, pH krvi ter koncentracije laktata, piruvata in metformina v krvi. Če se pojavi kakršna koli oblika acidoze, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti in uvesti ustrezne korektivne ukrepe.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

Dapagliflozin

Farmakodinamično medsebojno delovanje

Diuretiki

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

Insulin in insulinski sekretagogi

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

Farmakokinetično medsebojno delovanje

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

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

Vpliv drugih zdravil na dapagliflozin

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

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

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

Vpliv dapagliflozina na druga zdravila

V študijah medsebojnega delovanja pri zdravih preiskovancih, ki so bile v glavnem izvedene po raziskovalnem načrtu z enim odmerkom, dapagliflozin ni spremenil farmakokinetike pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroklorotiazida, bumetanida, valsartana, digoksina (ki je substrat P-gp) ali varfarina (S-varfarina, ki je substrat CYP2C9); prav tako ni spremenil antikoagulantnih učinkov varfarina, merjenih z INR. Kombinacija enkratnega odmerka 20 mg dapagliflozina in simvastatina (substrata CYP3A4) je povzročila 19-odstotno povečanje AUC simvastatina in 31-odstotno povečanje AUC simvastatinske kisline. Povečanje izpostavljenosti simvastatinu in simvastatinski kislini ne velja za klinično pomembno.

Motenje preiskave z 1,5-anhidroglucitolom (1,5-AG)

Spremljanje urejenosti glikemije s preiskavo z določanjem ravni 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG) v plazmi ni priporočeno, saj pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce SGLT2, z merjenjem vrednosti 1,5-AG ni mogoče zanesljivo spremljati urejenosti glikemije. Pri teh bolnikih je priporočena uporaba drugih metod za spremljanje urejenosti glikemije.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Metformin

Nepriporočljive kombinacije

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

Alkohol

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

Jodirana kontrastna sredstva

Intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, s tem kopičenje metformina in tveganje za laktacidozo. Zdravilo Xigduo je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno, glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Kombinacije, ki zahtevajo previdnost

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

Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze (COX) II, zaviralci ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II in diuretiki, zlasti diuretiki Henlejeve zanke. Ob uvedbi ali uporabi teh zdravil v kombinaciji z metforminom je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.

Insulini in insulinski sekretagogi

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

Dojenje

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

Tega zdravila se med obdobjem dojenja ne sme uporabljati.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

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

Dapagliflozin skupaj z metforminom

Povzetek varnostnih značilnosti

V analizi 5 s placebom kontroliranih študij dapagliflozina, dodanega metforminu, so bili rezultati glede varnosti podobni kot v vnaprej opredeljeni kumulativni analizi 13 s placebom kontroliranih

študij dapagliflozina (glejte Dapagliflozin, *Povzetek varnostnih značilnosti*, spodaj). V skupini, ki je prejela kombinacijo dapagliflozina in metformina, niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov poleg tistih, ki so bili opisani z vsakim posameznim od njiju. V ločeni kumulativni analizi dapagliflozina, dodanega metforminu, so 623 preiskovancev zdravili z 10 mg dapagliflozina, dodanega metforminu, 523 pa s kombinacijo placeba in metformina.

Dapagliflozin

Povzetek varnostnih značilnosti

V kliničnih študijah pri sladkorni bolezni tipa 2 je bilo z dapagliflozinom zdravljenih več kot 15.000 bolnikov.

Primarno oceno varnosti in prenašanja so izvedli v vnaprej opredeljeni kumulativni analizi 13 kratkotrajnih (do 24 tednov trajajočih) s placebom kontroliranih študij, v katere je bilo vključenih 2.360 preiskovancev, zdravljenih z 10 mg dapagliflozina, in 2.295 preiskovancev, ki so prejeli placebo.

V študiji srčno-žilnih izidov z dapagliflozinom (glejte poglavje 5.1) je 8.574 bolnikov prejelo 10 mg dapagliflozina in 8.569 placebo; mediani čas izpostavljenosti je bil 48 tednov. V celoti je bila izpostavljenost dapagliflozinu 30.623 bolnik-let.

Najpogosteje zabeleženi neželeni učinek v kliničnih študijah so bile okužbe spolovil.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

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

Preglednica 2. Neželeni učinki dapagliflozina in metformina s takojšnjim sproščanjem na podlagi kliničnih preskušanj in podatkov iz obdobja trženja^a

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>		vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil ^{*,b,c} okužba sečil ^{*,b,d}	glivična okužba ^{**}		nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena) ^{b,k}
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	hipoglikemija (med uporabo s sulfonilsečnimi ali insulinom) ^b		pomanjkanje volumna ^{b,e} žeja ^{**}	diabetična ketoacidoza ^{b,k,l}	laktacidoza pomanjkanje vitamina B ₁₂ ^{h,§}
<i>Bolezni živčevja</i>		motnje okušanja [§] omotica			
<i>Bolezni prebavil</i>	gastrointestinalni simptomi ^{i,§}		zaprtost ^{**} suha usta ^{**}		

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>					motnje delovanja jeter [§] hepatitis [§]
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		izpuščaj ^m			urtikarija [§] eritem [§] srbenje [§]
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>		bolečine v hrbtu [*]			
<i>Bolezni sečil</i>		dizurija [*] poliurija ^{*,f}	nikturija ^{**}		
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			vulvovaginalno srbenje ^{**} srbenje spolovil ^{**}		
<i>Preiskave</i>		zvišan hematokrit ^g zmanjšan ledvični očistek kreatinina med uvodnim zdravljenjem ^b dislipidemija ^j	zvišanje kreatinina v krvi med uvodnim zdravljenjem ^{**,b} zvišanje sečnine v krvi ^{**} zmanjšanje telesne mase ^{**}		

^aPreglednica prikazuje neželene učinke na podlagi do 24-tedenskih (kratkoročnih) podatkov, ne glede na glikemično reševanje, razen kjer je označeno s § – v teh primerih temeljijo neželeni učinki in kategorije pogostnosti na informacijah iz povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za metformin, dostopnih v Evropski uniji.

^bZa dodatne informacije glejte ustrezno podpoglavje spodaj.

^cVulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil vključuje npr. definirane prednostne izraze: vulvovaginalna glivična okužba, okužba nožnice, balanitis, glivična okužba spolovil, vulvovaginalna kandidoza, vulvovaginitis, balanitis candida, genitalna kandidoza, okužba spolovil, okužba spolovil pri moškem, okužba spolnega uda, vulvitis, bakterijski vaginitis, absces vulve.

^dOkužbe sečil obsegajo naslednje prednostne izraze, našteje v zaporedju opisanih pogostnosti: okužba sečil, cistitis, okužba sečil z Escherichio, okužba genitourinarnega trakta, pielonefritis, trigonitis, uretritis, okužba ledvic in prostatitis.

^ePomanjkanje volumna vključuje npr. definirane prednostne izraze: dehidracija, hipovolemija, hipotenzija.

^fPoliurija vključuje prednostne izraze: polakisurija, poliurija, zmanjšano izločanje urina.

^gPovprečni odstotek spremembe hematokrita od izhodišča je bil 2,30 % z 10 mg dapagliflozina in -0,33 % s placebom. Vrednosti hematokrita > 55 % so bile zabeležene pri 1,3 % preiskovancev, zdravljenih z 10 mg dapagliflozina, in pri 0,4 % tistih, ki so prejeli placebo.

^hDolgotrajno zdravljenje z metforminom je bilo povezano z zmanjšanjem absorpcije vitamina B12; to lahko zelo redko povzroči klinično pomembno pomanjkanje vitamina B12 (npr. megaloplastno anemijo).

ⁱGastrointestinalni simptomi, npr. navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba apetita, se najpogosteje pojavijo med uvedbo zdravljenja in večinoma spontano minejo.

^jPovprečni odstotek spremembe od izhodišča za 10 mg dapagliflozina v primerjavi s placebom je bil: celotni holesterol 2,5 % v prim. z 0,0 %, holesterol HDL 6,0 % v prim. z 2,7 %, holesterol LDL 2,9 % v prim. z -1,0 %, trigliceridi -2,7 % v prim. z -0,7 %.

^kGlejte poglavje 4.4

^lO tem so poročali v študiji srčno-žilnih izidov pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Pogostnost temelji na podlagi letnega deleža.

^mNeželeni učinek je bil ugotovljen med nadzorom v obdobju trženja dapagliflozina. Izpuščaj vključuje naslednje prednostne izraze, našete v zaporedju po pogostnosti v kliničnih preskušanjih: izpuščaj, generaliziran izpuščaj, srbeč izpuščaj, makularen izpuščaj, makulo-papularen izpuščaj, pustularen izpuščaj, vezikularen izpuščaj in eritematozen izpuščaj. V kliničnih preskušanjih, kontroliranih z učinkovino in s placebom (dapagliflozin n = 5936, vse kontrolne osebe; n = 3403) je bila pogostnost izpuščaja z dapagliflozinom (1,4 %) podobna kot pri vseh kontrolnih osebah (1,4 %).

*Opisano pri ≥ 2 % preiskovancev ter pri ≥ 1 % več in pri vsaj 3 preiskovancih več med uporabo 10 mg dapagliflozina kot med uporabo placeba.

**Po navedbi raziskovalca morda povezano, verjetno povezano ali povezano s preizkušanim zdravilom ter opisano pri $\geq 0,2$ % preiskovancev ter pri $\geq 0,1$ % več in pri vsaj 3 preiskovancih več med uporabo 10 mg dapagliflozina kot med uporabo placeba.

Opis izbranih neželenih učinkov

Dapagliflozin skupaj z metforminom

Hipoglikemija

V študijah dapagliflozina v kombinaciji z metforminom so bile blage hipoglikemije podobno pogoste v skupini, zdravljeni z 10 mg dapagliflozina skupaj z metforminom (6,9 %), kot v skupini, ki je prejela placebo in metformin (5,5 %). Hudih hipoglikemij niso zabeležili. Podobna so bila opažanja za kombinacijo dapagliflozina in metformina pri predhodno nezdravljenih bolnikih.

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

Dapagliflozin

Vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil

V kumulativni obravnavi 13 študij o varnosti so o vulvovaginitisu, balanitisu in sorodnih okužbah spolovil poročali pri 5,5 % oseb, ki so prejemale 10 mg dapagliflozina, in pri 0,6 % oseb, ki so prejemale placebo. Večina okužb je bila blagih do zmernih in preiskovanci so se odzvali na začetno standardno zdravljenje in okužbe so le redko povzročile prekinitve zdravljenja z dapagliflozinom. O teh okužbah so pogosteje poročali pri ženskah (8,4 % za dapagliflozin in 1,2 % za placebo), preiskovanci s predhodno anamnezo pa so imeli večjo verjetnost za pojav ponovne okužbe.

V študiji srčno-žilnih izidov z dapagliflozinom je bilo število bolnikov z okužbo spolovil kot resnim neželenim učinkom majhno in uravnoteženo: po 2 bolnika v skupini z dapagliflozinom in v skupini s placebom.

Nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena)

Med obdobjem trženja so poročali o primerih Fournierjeve gangrene pri bolnikih, ki so jemali zaviralce SGLT2, vključno z dapagliflozinom (glejte poglavje 4.4).

V študiji srčno-žilnih izidov z dapagliflozinom, v katero je bilo vključenih 17.160 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in v kateri je bil mediani čas izpostavljenosti 48 mesecev, so skupno poročali o 6 primerih Fournierjeve gangrene: o 1 v skupini, zdravljeni z dapagliflozinom, in o 5 v skupini, ki je prejela placebo.

Hipoglikemija

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

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

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

V študiji srčno-žilnih izidov z dapagliflozinom med uporabo dapagliflozina niso opazili večjega tveganja za hude hipoglikemije v primerjavi s placebom. O hudih hipoglikemijah so poročali pri 58 (0,7 %) bolnikih, zdravljenih z dapagliflozinom, in pri 83 (1,0 %) bolnikih, ki so prejeli placebo.

Pomanjkanje volumna

V kumulativni obravnavi 13 študij o varnosti so o učinkih, ki so nakazovali pomanjkanje volumna (vključno z dehidracijo, hipovolemijo ali hipotenzijo) poročali pri 1,1 % oseb, ki so prejemale 10 mg dapagliflozina, in 0,7 % oseb, ki so prejemale placebo. Resni neželeni učinki so se pojavili pri < 0,2 % oseb in so bili med skupinama z 10 mg dapagliflozina in s placebom uravnoteženi (glejte poglavje 4.4).

V študiji srčno-žilnih izidov z dapagliflozinom je bilo število bolnikov z dogodki, ki so nakazovali pomanjkanje volumna, med terapevtskima skupinama uravnoteženo: 213 (2,5 %) v skupini z dapagliflozinom in 207 (2,4 %) v skupini s placebom. O resnih neželenih učinkih so poročali pri 81 (0,9 %) bolnikih v skupini z dapagliflozinom in pri 70 (0,8 %) v skupini s placebom. Učinki so bili med terapevtskima skupinama na splošno uravnoteženi glede na podskupine po starosti, uporabi diuretikov, krvnem tlaku in uporabi zaviralcev ACE/ARB. Med bolniki, ki so imeli izhodiščno eGFR < 60 ml/min/1,73 m², je bilo v skupini z dapagliflozinom 19 primerov resnih neželenih učinkov, ki so nakazovali pomanjkanje volumna, v skupini s placebom pa 13.

Diabetična ketoacidoza

V študiji srčno-žilnih izidov z dapagliflozinom so v mediano 48 mesecih izpostavljenosti poročali o DKA pri 27 bolnikih v skupini z 10 mg dapagliflozina in pri 12 bolnikih v skupini s placebom. Primeri so bili enakomerno porazdeljeni skozi obdobje študije. Od 27 bolnikov, ki se jim je DKA pojavila v skupini z dapagliflozinom, jih je v času dogodka 22 sočasno prejelo insulin. Sprožilni dejavniki za DKA so bili takšni, kot so pričakovani v populaciji s sladkorno boleznijo tipa 2 (glejte poglavje 4.4).

Okužbe sečil

V kumulativni obravnavi 13 študij o varnosti so o okužbah sečil pogosteje poročali za dapagliflozin kot za placebo (4,7 % v primerjavi s 3,5 %; glejte poglavje 4.4). Večina okužb je bila blagih do zmernih in preiskovanci so se odzvali na začetno standardno zdravljenje in okužbe so le redko povzročile prekinitve zdravljenja z dapagliflozinom. Te okužbe so bile pogostejše pri ženskah, osebe z anamnezo pa so imele večjo verjetnost za pojav ponovne okužbe.

V študiji srčno-žilnih izidov z dapagliflozinom so o resnih primerih okužb sečil redkeje poročali v skupini z 10 mg dapagliflozina (79 primerov, 0,9 %) v primerjavi s skupino s placebom (109 primerov, 1,3 %).

Zvišan kreatinin

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

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

V študiji srčno-žilnih izidov z dapagliflozinom, ki je zajela starejše bolnike in bolnike z okvaro ledvic (eGFR manj kot 60 ml/min/1,73 m²), se je eGFR sčasoma zmanjšal v obeh terapevtskih skupinah. Po 1 letu je bil eGFR v skupini z dapagliflozinom rahlo nižji, po 4 letih pa rahlo višji v primerjavi s skupino s placebom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

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

Dapagliflozin

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

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

Metformin

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Zdravilo Xigduo je kombinacija dveh antihiperглиkemičnih učinkovin z različnima in komplementarnima mehanizmoma delovanja, ki izboljšata urejenost glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: dapagliflozina, zaviralca SGLT2, in metforminijevega klorida, ki spada v skupino bigvanidov.

Dapagliflozin

Dapagliflozin je zelo močan (K_i : 0,55 nM), selektiven in reverzibilen zaviralec SGLT2.

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

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

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

Metformin

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

Metformin lahko deluje po treh mehanizmih:

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

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

Farmakodinamični učinki

Dapagliflozin

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

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

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

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

Metformin

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

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

Klinična učinkovitost in varnost

Tako izboljšanje urejenosti glikemije kot zmanjšanje srčno-žilne obolenosti in umrljivosti sta integralni del zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2.

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

V študiji srčno-žilnih izidov (DECLARE) je dapagliflozin kot dodatek standardnemu zdravljenju pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 zmanjšal srčno-žilne in ledvične dogodke.

Urejenost glikemije

Dodatek h kombiniranemu zdravljenju

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

Preglednica 3. Rezultati z učinkovino kontrolirane študije, ki je primerjala dapagliflozin z glipizidom kot dodatkom metforminu po 52 tednih (LOCF^a)

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

^aLOCF: prenos zadnjega opažanja [*Last observation carried forward*]

^bRandomizirani in zdravljeni preiskovanci z izhodiščno in vsaj še eno poizhodiščno meritvijo učinkovitosti

^cPovprečje najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost

^dNeinferiorno v primerjavi s kombinacijo glipizid + metformin

*Vrednost $p < 0,0001$

Dapagliflozin kot dodatek bodisi metforminu samemu, metforminu v kombinaciji s sitagliptinom, sulfonilsečnino ali insulinom (z dodatnimi peroralnimi antiidiabetiki (vključno z metforminom) ali brez njih) je po 24 tednih statistično značilno znižal HbA1c v primerjavi s prejemniki placeba ($p < 0,0001$, preglednice 4, 5 in 6). Dapagliflozin v odmerku 5 mg dvakrat na dan je po 16 tednih statistično značilno znižal HbA1c v primerjavi s prejemniki placeba ($p < 0,0001$, preglednica 4).

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

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

Preglednica 4. Rezultati s placebom kontrolirane študije dapagliflozina kot dodatek metforminu samemu ali metforminu v kombinaciji s sitagliptinom po 24 tednih (LOCF^a)

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

¹Metformin ≥ 1500 mg/dan,

²Sitagliptin 100 mg/dan

^aLOCF: prenos zadnjega opažanja (pred rešilnim zdravljenjem za rešene preiskovance) [*Last observation carried forward*]

^bS placebom kontrolirana 16-tedenska študija

^cVsi randomizirani preiskovanci, ki so prejeli vsaj en odmerek dvojno slepljenega raziskovanega zdravila med kratkoročnim dvojno slepim obdobjem

^dPovprečje najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost

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

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

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

Preglednica 5. Rezultati 24-tedenske, s placebom kontrolirane študije dapagliflozina v kombinaciji z dodatkom metformina in sulfonilsečnine

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

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

^aRandomizirani in zdravljeni bolniki z izhodiščno in vsaj še 1 poizhodiščno meritvijo učinkovitosti

^bHbA1c analiziran z LRM (analiza longitudinalnih ponavljajočih se meritev)

^cPovprečje najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost

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

Preglednica 6. Rezultati s placebom kontrolirane študije dapagliflozina v kombinaciji z insulinom (samim ali skupaj s peroralnim antidiabetikom, vključno z metforminom) po 24 tednih (LOCF^a)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + insulin ± peroralni antidiabetiki²	Placebo + insulin ± peroralni antidiabetiki²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Izhodišče (povprečje)	8,58	8,46
Sprememba od izhodišča ^c	-0,90	-0,30
Razlika v primerjavi s placebom ^c (95 % IZ)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Telesna masa (kg)		
Izhodišče (povprečje)	94,63	94,21
Sprememba od izhodišča ^c	-1,67	0,02
Razlika v primerjavi s placebom ^c (95 % IZ)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Povprečni dnevni odmerek insulina (i.e.)¹		
Izhodišče (povprečje)	77,96	73,96
Sprememba od izhodišča ^c	-1,16	5,08
Razlika v primerjavi s placebom ^c (95 % IZ)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Preiskovanci z znižanjem povprečnega dnevnega odmerka insulina za vsaj 10 % (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: prenos zadnjega opažanja (pred ali na datum prvega zvišanja insulina, če je bilo potrebno)

^bVsi randomizirani preiskovanci, ki so prejeli vsaj en odmerek dvojno slepljenega raziskovanega zdravila med kratkoročnim dvojno slepim obdobjem

^cPovprečje najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost in prisotnost peroralnega antidiabetika

*Vrednost $p < 0,0001$ v primerjavi s kombinacijo placeba + insulina ± peroralnega antidiabetika

**Vrednost $p < 0,05$ v primerjavi s kombinacijo placeba + insulina ± peroralnega antidiabetika

¹Zviševanje insulinskih shem (vključno s kratkodelujočim, srednjedelujočim in bazalnim insulinom) je bilo dovoljeno le, če so bolniki izpolnjevali vnaprej določena merila glukoze v plazmi na tešče.

²Petdeset odstotkov bolnikov je bilo izhodiščno na monoterapiji z insulinom; 50 % jih je poleg insulina jemalo 1 ali 2 peroralna antidiabetika. Med slednjimi jih je 80 % jemalo samo metformin, 12 % jih je jemalo metformin in sulfonilsečnino, preostali pa so uporabljali druge peroralne antidiabetike.

V kombinaciji z metforminom pri predhodno nezdravljenih bolnikih

Skupno 1.236 predhodno še nezdravljenih bolnikov z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 (HbA1c $\geq 7,5$ % in ≤ 12 %) je sodelovalo v dveh študijah, kontroliranih z učinkovino; študiji sta trajali 24 tednov in sta bili namenjeni oceni učinkovitosti in varnosti dapagliflozina (5 mg ali 10 mg) v kombinaciji z metforminom v primerjavi z vsako posamezno od obeh učinkovin pri predhodno nezdravljenih bolnikih.

Zdravljenje z 10 mg dapagliflozina v kombinaciji z metforminom (do 2000 mg na dan) je doseglo značilno izboljšanje HbA1c v primerjavi z vsako posamezno od obeh učinkovin (preglednica 7) in je povzročilo večje znižanje glukoze v plazmi na tešče (v primerjavi s posameznima učinkovinama) in večje zmanjšanje telesne mase (v primerjavi z metforminom).

Preglednica 7. Rezultati po 24 tednih (LOCF^a) v študiji kombiniranega zdravljenja z dapagliflozinom in metforminom, kontrolirani z učinkovino, pri predhodno nezdravljenih bolnikih

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + Metformin	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
N^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Izhodišče (povprečje)	9,10	9,03	9,03
Sprememba od izhodišča ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Razlika od dapagliflozina ^c (95 % IZ)	-0,53* (-0,74, -0,32)		
Razlika od metformina ^c (95 % IZ)	-0,54* (-0,75, -0,33)	-0,01 (-0,22, 0,20)	

^aLOCF: prenos zadnjega opažanja (pred rešilnim zdravljenjem za rešene bolnike) [*Last Observation Carried Forward*].

^bVsi randomizirani bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek dvojno slepljenega raziskovanega zdravila med kratkoročnim dvojno slepim obdobjem.

^cPovprečje po metodi najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost.

*Vrednost $p < 0,0001$.

Kombinirano zdravljenje z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem

Pri preiskovancih, ki glikemije niso imeli urejene s samim metforminom (HbA1c $\geq 8\%$ in $\leq 12\%$), so v 28-tedenski, dvojno slepi, z učinkovino kontrolirani študiji primerjali kombinacijo dapagliflozina in eksenatida (agonist receptorjev GLP-1) v obliki s podaljšanim sproščanjem s samim dapagliflozinom in samim eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem. V primerjavi z izhodiščem se je HbA1c znižal v vseh zdravljenih skupinah. V primerjavi s samim dapagliflozinom ali samim eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je kombinirano zdravljenje z 10 mg dapagliflozina in eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem bolj znižalo HbA1c v primerjavi z izhodiščem (preglednica 8).

Preglednica 8. Rezultati enega 28-tedenskega preskušanja kombinacije dapagliflozina in eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s samim dapagliflozinom in s samim eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem v kombinaciji z metforminom (bolniki z namenom zdravljenja (ITT- intent to treat patients))

Vrednost	10 mg dapagliflozina enkrat na dan + 2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden	10 mg dapagliflozina enkrat na dan + placebo enkrat na teden	2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden + placebo enkrat na dan
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Izhodišče (povprečje)	9,29	9,25	9,26
Sprememba od izhodišča ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med kombinacijo in samostojnim zdravljenjem z učinkovino (95 % IZ)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Preiskovanci (%), ki so dosegli HbA1c < 7 %	44,7	19,1	26,9
Telesna masa (kg)			
Izhodišče (povprečje)	92,13	90,87	89,12
Sprememba od izhodišča ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med kombinacijo in samostojnim zdravljenjem z učinkovino (95 % IZ)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

N = število bolnikov, IZ = interval zaupanja.

^aPrilagojena povprečja po metodi najmanjših kvadratov (povprečja po LS - *least squares*) in razlika/razlike sprememb vrednosti od izhodišča po 28. tednih med zdravljenimi skupinami so modelirali z uporabo mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM – *mixed model with repeated measures*), v katerem so bili zdravljenje, regija, izhodiščni stratum HbA1c (< 9,0 % ali ≥ 9,0 %), teden in zdravljenje glede na teden vključeni kot fiksni dejavniki in izhodiščna vrednost kot sopsremenljivka.

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

Vse vrednosti p so vrednosti p, prilagojene za večkratno testiranje.

Analize ne vključujejo meritev po rešilnem zdravljenju in po predčasnem prenehanju uporabe raziskovanega zdravila.

Glukoza v plazmi na tešče

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

Pri kombiniranem zdravljenju z 10 mg dapagliflozina in eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je bilo v 28. tednu doseženo značilno večje znižanje glukoze v plazmi na tešče: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl) v primerjavi z -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) za dapagliflozin sam (p < 0,001) in -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) za eksenatid sam (p < 0,001).

V namenski študiji pri sladkornih bolnikih z eGFR od ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m² je zdravljenje z dapagliflozinom 24. teden doseglo znižanje glukoze v plazmi na tešče: sprememba je znašala -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) v primerjavi z -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) s placebom (p = 0,001).

Postprandialna glukoza

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

Pri kombiniranem zdravljenju z 10 mg dapagliflozina in eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je bilo v 28. tednu doseženo značilno večje znižanje postprandialne glukoze po 2 urah kot pri kateri od obeh učinkovin samih.

Telesna masa

Dapagliflozin kot dodatek metforminu samemu ali metforminu v kombinaciji s sitagliptinom, sulfonilsečnino ali insulinom (z dodatnimi peroralnimi zdravili za znižanje glukoze (vključno z metforminom) ali brez njih) je do 24. tedna statistično značilno znižal telesno maso ($p < 0,0001$, preglednice 4, 5 in 6). Ti učinki so se ohranili v dolgoročnejših preskušanjih. Po 48 tednih je bila razlika z dapagliflozinom kot dodatkom metforminu v kombinaciji s sitagliptinom v primerjavi s placebom -2,07 kg. Po 102 tednih je bila razlika z dapagliflozinom kot dodatkom metforminu v primerjavi s placebom -2,14 kg in kot dodatkom insulinu v primerjavi s placebom -2,88 kg.

Dapagliflozin je kot dodatek zdravljenju z metforminom v študiji neinferiornosti, kontrolirani z učinkovino, v primerjavi z glipizidom povzročil statistično značilno spremembo telesne mase za -4,65 kg po 52 tednih ($p < 0,0001$, preglednica 3); znižanje se je 104. in 208. teden ohranilo (-5,06 kg po 104 in -4,38 kg po 208 tednih).

Pri kombiniranem zdravljenju z 10 mg dapagliflozina in eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je bilo doseženo značilno večje zmanjšanje telesne mase kot pri kateri od obeh učinkovin samih (preglednica 8).

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

Krvni tlak

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

Pri kombiniranem zdravljenju z 10 mg dapagliflozina in eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je bilo v 28. tednu doseženo značilno večje znižanje sistoličnega krvnega tlaka (-4,3 mmHg) v primerjavi z dapagliflozinom samim (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) ali eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem samim (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

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

V namenski študiji pri sladkornih bolnikih z eGFR od ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m² je zdravljenje z dapagliflozinom 24. teden doseglo znižanje sistoličnega krvnega tlaka sede: sprememba je znašala -4,8 mmHg v primerjavi z -1,7 mmHg s placebom ($p < 0,05$).

Bolniki z izhodiščnim HbA1c $\geq 9\%$

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

Urejenost glikemije pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic KLB (kronična bolezen ledvic) stopnje 3A (eGFR od ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m²)

Učinkovitost dapagliflozina so ocenili v namenski študiji pri sladkornih bolnikih z eGFR od ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m², ki med običajnim zdravljenjem glikemije niso imeli ustrezno urejene. Zdravljenje z dapagliflozinom je v primerjavi s placebom doseglo znižanje HbA1c in telesne mase (preglednica 9).

Preglednica 9. Rezultati s placebom kontrolirane študije dapagliflozina pri sladkornih bolnikih z eGFR od ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m² po 24 tednih

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Izhodišče (povprečje)	8,35	8,03
Sprememba od izhodišča ^b	-0,37	-0,03
Razlika v primerjavi s placebom ^b (95 % IZ)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Telesna masa (kg)		
Izhodišče (povprečje)	92,51	88,30
Odstotek spremembe od izhodišča ^c	-3,42	-2,02
Razlika v odstotku spremembe v primerjavi s placebom ^c (95 % IZ)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metformin ali metforminijev klorid je bil del običajnega zdravljenja pri 69,4 % bolnikov v skupini z dapagliflozinom in pri 64,0 % bolnikov v skupini s placebom.

^b Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost.

^c Dobljeno iz povprečja po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost.

* p < 0,001

Srčno-žilni in ledvični izidi

Študija DECLARE ("Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events") je bila mednarodna, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana klinična študija za ugotavljanje vpliva dapagliflozina v primerjavi s placebom na srčno-žilne izide med uporabo kot dodatka trenutnemu osnovnemu zdravljenju. Vsi bolniki so imeli sladkorno bolezen tipa 2 in bodisi vsaj dva dodatna dejavnika srčno-žilnega tveganja (starost ≥ 55 let za moške in ≥ 60 let za ženske ter – eno ali več – dislipidemijo, hipertenzijo ali trenutno uporabo tobaka) bodisi že razvito srčno-žilno bolezen.

Od 17.160 randomiziranih bolnikov jih je 6.974 (40,6 %) imelo razvito srčno-žilno bolezen, 10.186 (59,4 %) pa jih razvite srčno-žilne bolezni ni imelo. 8.582 bolnikov je bilo randomiziranih na 10 mg dapagliflozina in 8.578 na placebo; bolnike so spremljali mediano 4,2 leta.

Povprečna starost študijske populacije je bila 63,9 leta in 37,4 % je bilo žensk. V celoti jih je 22,4 % imelo sladkorno bolezen ≤ 5 let, povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 11,9 leta. Povprečni HbA1c je bil 8,3 % in povprečni ITM 32,1 kg/m².

Izhodiščno je imelo 10,0 % bolnikov v anamnezi srčno popuščanje. Povprečna eGFR je bila 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4 % bolnikov je imelo eGFR < 60 ml/min/1,73 m² in 30,3 % bolnikov je imelo mikro- ali makroalbuminurijo (razmerje med albuminom in kreatininom v urinu [UACR] ≥ 30 do ≤ 300 mg/g [mikro-] oz. > 300 mg/g [makro-]).

Večina bolnikov (98 %) je izhodiščno uporabljala eno ali več zdravil za sladkorno bolezen, med njimi metformin (82 %), insulin (41 %) in sulfonilsečnino (43 %).

Primarna opazovana dogodka sta bila čas do prvega dogodka iz sestavljenega dogodka srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta ali ishemične možganske kapi (MACE) in čas do prvega dogodka iz sestavljenega dogodka sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščenja ali srčno-žilne smrti. Sekundarna opazovana dogodka sta bila sestavljeni ledvični opazovani dogodek in umrljivost zaradi vseh vzrokov.

Pomembni neželeni srčno-žilni dogodki

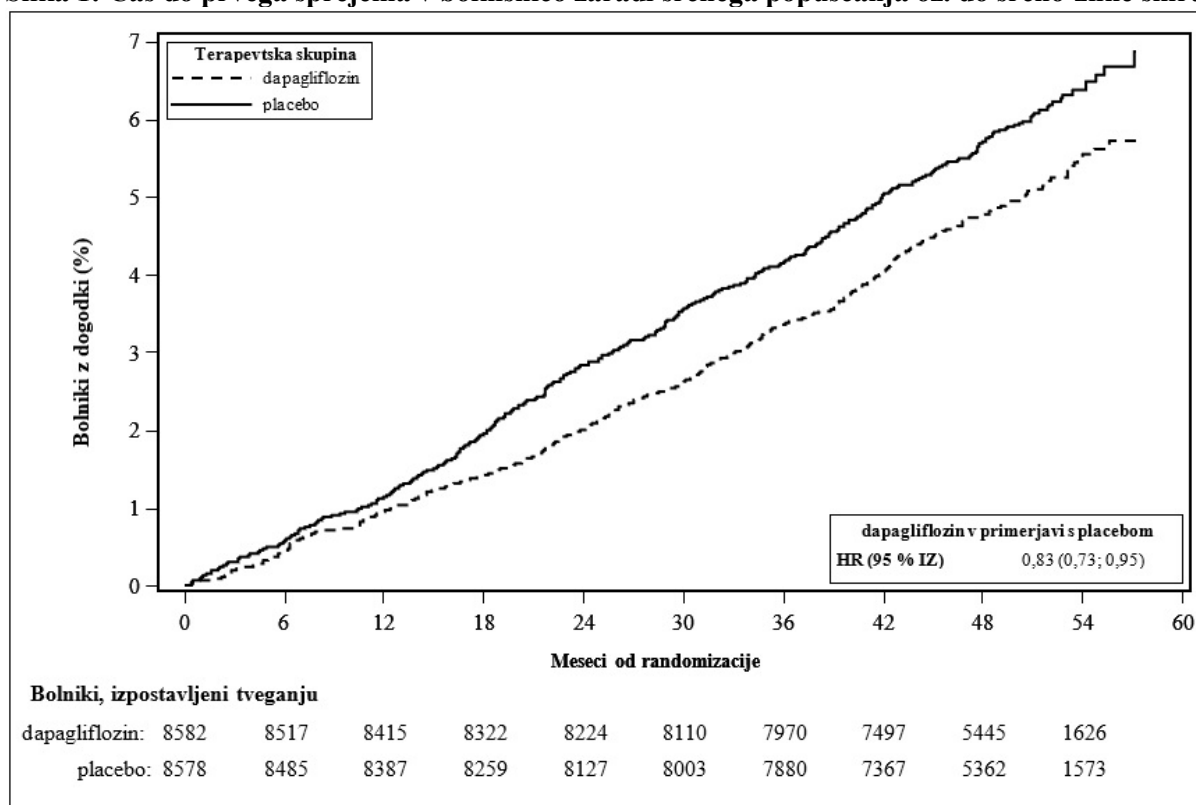
Dapagliflozin v odmerku 10 mg je bil v primerjavi s placebom neinferioren, kar zadeva sestavljeni dogodek srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta ali ishemične možganske kapi (enostranska vrednost $p < 0,001$).

Srčno popuščenje ali srčno-žilna smrt

Dapagliflozin v odmerku 10 mg je bil v primerjavi s placebom superioren, kar zadeva preprečitev sestavljenega dogodka sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščenja ali srčno-žilne smrti (slika 1). Glavni dejavnik za razliko v terapevtskem učinku so bili sprejemi v bolnišnico zaradi srčnega popuščenja; razlik v srčno-žilni smrti ni bilo (slika 2).

Terapevtsko korist dapagliflozina v primerjavi s placebom so opažali tako pri bolnikih z izhodiščno prisotno razvito srčno-žilno boleznijo in tistih brez nje kot pri bolnikih z izhodiščno prisotnim srčnim popuščanjem in brez njega ter je bila prisotna v ključnih podskupinah, vključno s starostjo, spolom, delovanjem ledvic (eGFR) in regijo.

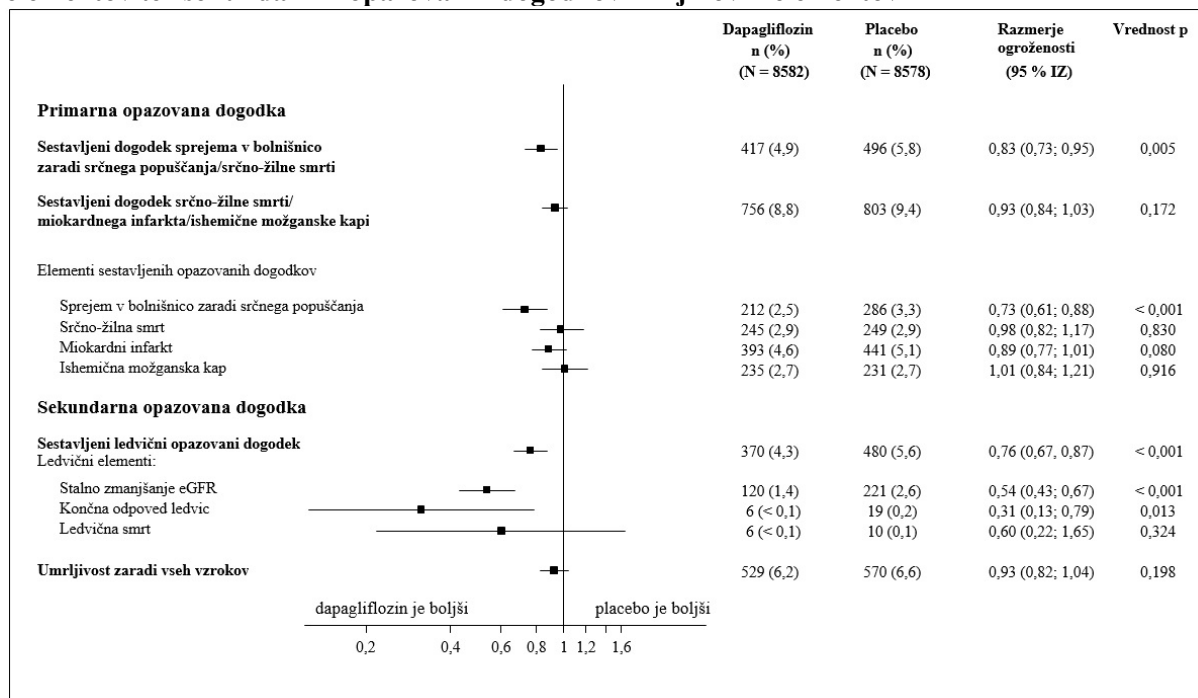
Slika 1: Čas do prvega sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščenja oz. do srčno-žilne smrti



Podatek o številu bolnikov, izpostavljenih tveganju, pomeni število bolnikov, izpostavljenih tveganju na začetku obdobja. HR = razmerje ogroženosti ("Hazard ratio") IZ = interval zaupanja.

Rezultati o primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkih so prikazani na sliki 2. Superiornost dapagliflozina v primerjavi s placebom za MACE ni bila dokazana ($p = 0,172$). Ledvični sestavljeni opazovani dogodek in umrljivost zaradi vseh vzrokov zato nista bila testirana kot del postopka potrditvenega testiranja.

Slika 2: Terapevtski učinki glede primarnih sestavljenih opazovanih dogodkov in njihovih elementov ter sekundarnih opazovanih dogodkov in njihovih elementov



Ledvični sestavljeni opazovani dogodek je bil opredeljen kot: trajno, potrjeno ≥ 40 -odstotno zmanjšanje eGFR do eGFR < 60 ml/min/1,73 m² in/ali končna odpoved ledvic (dializa ≥ 90 dni ali presaditev ledvice, trajno, potrjeno zmanjšanje eGFR na < 15 ml/min/1,73 m²) in/ali ledvična ali srčno-žilna smrt.

Vrednosti p so dvostranske. Vrednosti p za sekundarna opazovana dogodka in za posamezne elemente so nominalne. Čas do prvega dogodka je bil analiziran s Coxovim modelom sorazmernih ogroženosti. Števila prvih dogodkov posameznih elementov so dejanska števila prvih dogodkov za vsak element in se ne seštejejo v število dogodkov v sestavljenem opazovanem dogodku.

IZ = interval zaupanja

Nefropatija

Dapagliflozin je zmanjšal pojavnost elementov sestavljenega dogodka potrjenega, trajnega zmanjšanja eGFR, končne odpovedi ledvic in ledvične ali srčno-žilne smrti. Glavni dejavnik za razliko v terapevtskem učinku je bilo zmanjšanje dogodkov ledvičnega elementa: trajnega zmanjšanja eGFR, končne odpovedi ledvic in ledvične smrti (slika 2).

Razmerje ogroženosti za čas do nefropatije (trajno zmanjšanje eGFR, končna odpoved ledvic in ledvična smrt) je bilo z dapagliflozinom v primerjavi s placebom 0,53 (95 % IZ 0,43; 0,66).

Poleg tega je dapagliflozin zmanjšal pojavljanje novonastale trajne albuminurije (razmerje ogroženosti 0,79 [95 % IZ 0,72; 0,87]) in je povzročil večje nazadovanje makroalbuminurije (razmerje ogroženosti 1,82 [95 % IZ 1,51; 2,20]) v primerjavi s placebom.

Metformin

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

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

- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 dogodkov/1000 bolnik-let, dieta sama 18 dogodkov/1000 bolnik-let ($p = 0,01$).

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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

Medsebojno delovanje s hrano

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

Pediatrična populacija

Farmakokinetika pri pediatrični populaciji ni raziskana.

Naslednje navedbe temeljijo na farmakokinetičnih lastnostih posameznih učinkovin tega zdravila.

Dapagliflozin

Absorpcija

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

Izločanje

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

Linearnost

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

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

Starejši (stari 65 let ali več)

Bolniki v starosti do 70 let zgoj zaradi starosti nimajo klinično pomembno večje izpostavljenosti. Vendar je mogoče pričakovati večjo izpostavljenost zaradi starostnega zmanjšanja delovanja ledvic. Za sklepanje o izpostavljenosti pri bolnikih, starejših od 70 let, ni dovolj podatkov.

Spol

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

Rasa

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

Telesna masa

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

Pediatrična populacija

Farmakokinetika pri pediatrični populaciji ni raziskana.

Metformin

Absorpcija

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

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

Izločanje

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

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Sočasna uporaba dapagliflozina in metformina

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

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

Dapagliflozin

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na plodnost ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V dveletni študiji kancerogenosti ni dapagliflozin ne pri miših ne pri podganah sprožil nastanka tumorjev pri nobenem od ocenjevanih odmerkov.

Vpliv na razmnoževanje in razvoj

Neposredna uporaba dapagliflozina pri nedavno odstavljenih podganjih mladičih in posredna izpostavljenost med pozno brejostjo (časovno obdobje, ki ustreza drugemu in tretjemu trimesečju nosečnosti glede na dozorevanje ledvic pri človeku) ter med obdobjem dojenja sta bili povezani z večjo incidenco in/ali izrazitostjo razširitve ledvičnega meha in tubulov pri potomstvu.

V študiji toksičnosti pri mladičih so po neposredni uporabi dapagliflozina pri mladih podganah od 21. do 90. postnatalnega dneva pri vseh ravneh odmerkov ugotovili razširitve ledvičnega meha in tubulov; izpostavljenost mladičev pri najmanjšem testiranem odmerku je bila ≥ 15 -krat tolikšna, kot je največji priporočen odmerek pri človeku. Ti izsledki so bili povezani s povečanjem mase ledvic, ki je bilo odvisno od odmerka, in makroskopskim povečanjem ledvic, opaznim pri vseh odmerkih. Pri mladih živalih ugotovljene razširitve ledvičnega meha in tubulov med približno 1-mesečnim obdobjem okrevanja niso povsem izginile.

V ločeni študiji pre- in postnatalnega razvoja so podganjim samicam-materam dajali dapagliflozin od 6. dne gestacije do 21. postnatalnega dneva; mladiči so bili posredno izpostavljeni *in utero* in med obdobjem dojenja. (Za oceno izpostavljenosti dapagliflozinu v mleku in pri mladičih je bila izvedena satelitska študija.) Večjo incidenco in izrazitostjo razširitve ledvičnega meha so opazili pri odraslem potomstvu obravnavanih samic-mater, vendar le pri največjem testiranem odmerku (pri katerem je bila izpostavljenost mater dapagliflozinu 1.415-krat in mladičev 137-krat večja od izpostavljenosti človeka pri največjem priporočenem odmerku za človeka). Dodatni toksični učinki na razvoj so bili omejeni na od odmerka odvisna zmanjšanja telesne mase mladičev, zabeležili pa so jih le pri odmerkih

≥ 15 mg/kg/dan (to je povezano z izpostavljenostjo mladičev, ki je ≥ 29-krat večja od izpostavljenosti človeka pri največjem priporočenem odmerku za človeka). Maternalna toksičnost je bila opazna le pri najvišjem testiranem odmerku in je bila omejena na prehodna zmanjšanja telesne mase in uživanja hrane pri tem odmerku. Raven brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL – *no observed adverse effect level*) za toksične učinke na razvoj – najmanjši testirani odmerek – je povezana z maternalno sistemsko izpostavljenostjo, ki je približno 19-krat tolikšna kot izpostavljenosti človeka pri največjem priporočenem odmerku za človeka.

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

Metformin

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hidroksipropilceluloza (E463)
mikrokristalna celuloza (E460(i))
magnezijev stearat (E470b)
natrijev karboksimetilškrob, vrsta A

Filmska obloga

Xigduo 5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol (E1203)
makrogol 3350 (E1521)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

Xigduo 5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol (E1203)
makrogol 3350 (E1521)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/Alu.

Velikosti pakiranj

14, 28, 56 in 60 filmsko obloženih tablet v neperforiranih pretisnih omotih.

60 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

Skupno pakiranje, ki vsebuje 196 (2 pakiranj po 98) filmsko obloženih tablet v neperforiranih pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

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

Xigduo 5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

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

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

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

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

EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 tableta (enkratni odmerek)

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

Xigduo 5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

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

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

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

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

EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 tableta (enkratni odmerek)

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. januar 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 28. september 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08. januar 2020

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