

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Daplussi 100 mg/10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg sitagliptina (v obliki sitagliptinijevega fosfata monohidrata) in 10 mg dapagliflozina (ki je nastal iz dapagliflozin propandiol monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rjavkasto rumene, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete. Velikost tablete: približno 15 × 7 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Daplussi je indicirano pri odraslih, starih 18 let in več, za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, kot dodatek k dieti in telesni dejavnosti, in sicer kot nadomestno zdravljenje pri bolnikih, pri katerih je sladkorna bolezen že ustrezno urejena s sočasno uporabo dapagliflozina in sitagliptina v odmerkih, ki so enaki kot v kombinaciji, vendar v ločenih tabletah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena tableta po 100 mg sitagliptina/10 mg dapagliflozina enkrat na dan (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Izpuščen odmerek

Če je odmerek izpuščen in je do naslednjega odmerka še ≥ 12 ur, je treba odmerek vzeti. Če je odmerek izpuščen in je do naslednjega odmerka < 12 ur, je treba izpuščen odmerek izpustiti in naslednji odmerek vzeti ob običajnem času.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Zdravljenja z zdravilom Daplussi se ne sme začeti pri bolnikih s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR – glomerular filtration rate) < 60 ml/min in ga je treba prekiniti pri GFR, ki je trajno nižja od 45 ml/min. Prav tako se ne sme uporabljati pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (ESRD – end-stage renal disease) (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

To zdravilo se lahko uporablja pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter. Bolnike z zmerno okvaro

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

jeter je treba oceniti pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem. Uporaba pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Starejši

Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna. Upoštevati je treba delovanje ledvic in tveganje za zmanjšanje volumna (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost tega zdravila pri otrocih in mladostnikih, starih 0 do < 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Daplussi se jemlje peroralno, enkrat na dan, lahko kadar koli tekom dneva, s hrano ali brez nje. Tablete je treba zaužiti cele.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali anamneza resne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, anafilaktičnim šokom in angioedemom, na kateri koli zaviralec dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Daplussi se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 (glejte "Diabetična ketoacidoza" v poglavju 4.4).

Okvara ledvic

Učinkovitost dapagliflozina pri zniževanju ravni glukoze je odvisna od delovanja ledvic in je pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic zmanjšana, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa je učinkovitost verjetno odsotna (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min) je v primerjavi s placebom pri večjem deležu bolnikov, zdravljenih z dapagliflozinom, prišlo do pojava neželenih učinkov, in sicer do povišanja ravni kreatinina, fosforja ter parathormona (PTH – ParaThyroid Hormone) in hipotenzije. To zdravilo se ne sme uvesti pri bolnikih z GFR < 60 ml/min in ga je treba prenehati uporabljati, če je GFR trajno nižja od 45 ml/min.

Fiksne kombinacije sitagliptin/dapagliflozin niso preučevali pri hudi okvari ledvic (GFR < 30 ml/min) ali končni odpovedi ledvic (ESRD).

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter

Izkušenj iz kliničnih študij pri bolnikih z okvaro jeter je malo. Izpostavljenost dapagliflozinu je povečana pri bolnikih s hudo okvaro jeter.

Fiksna kombinacija sitagliptin/dapagliflozin se lahko uporablja pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter. Bolnike z zmerno okvaro jeter je treba oceniti pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem. Uporaba tega zdravila pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Akutni pankreatitis

Uporaba zaviralcev DPP-4 je povezana s tveganjem za razvoj akutnega pankreatitisa (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba seznaniti z značilnim simptomom akutnega pankreatitisa, to je z dolgotrajno hudo bolečino v trebuhu. Opazili so, da je po prenehanju jemanja sitagliptina pankreatitis izginil (s podpornim zdravljenjem ali brez njega), v zelo redkih primerih pa so poročali o nekrotizirajočem ali hemoragičnem pankreatitisu in/ali smrti. Ob sumu na pankreatitis je treba prenehati z jemanjem zdravila Daplussi in drugih zdravil, ki bi lahko povzročila pankreatitis. V primeru potrjenega akutnega

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

pankreatitisa se zdravilo Dapagliflozin ne sme ponovno uvesti. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli pankreatitis.

Zmanjšanje volumna in/ali hipotenzija

Dapagliflozin poveča diurezo, kar lahko povzroči zmerno znižanje krvnega tlaka, opaženo v kliničnih študijah (glejte poglavje 5.1). To je lahko bolj izraženo pri bolnikih z zelo velikimi koncentracijami 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 sočasno prisotnih stanj, ki lahko povzročijo zmanjšanje volumna (npr. bolezen prebavil), je priporočljivo skrbno spremljanje statusa volumna (npr. fizični pregled, meritve krvnega tlaka, laboratorijske preiskave, vključno s preverjanjem vrednosti hematokrita in elektrolitov). Če se pri bolniku pojavi zmanjšanje volumna, je priporočljivo začasno prekiniti zdravljenje s tem zdravilom, dokler zmanjšanje ni odpravljeno (glejte poglavje 4.8).

Diabetična ketoacidoza

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2 – Sodium-GLucose coTransporter 2), tudi z dapagliflozinom, so poročali o redkih primerih diabetične ketoacidoze (DKA), vključno s smrtno nevarnimi primeri in primeri s smrtnim izidom. V številnih primerih je bila klinična slika te motnje neznačilna, koncentracija glukoze v krvi pa je bila le zmerno zvišana, pod 14 mmol/l (250 mg/dl).

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 diagnosticirane DKA je treba z zdravljenjem s tem zdravilom takoj prenehati.

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

Pred uvedbo zdravljenja s tem zdravilom je treba v bolnikovi anamnezi oceniti dejavnike, ki bi lahko povečevali nagnjenost h ketoacidozi.

Med bolniki, ki imajo lahko večje tveganje za DKA, so bolniki z majhno funkcijsko rezervo celic beta (npr. bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z nizko ravno C-peptida ali latentno avtoimunsko sladkorno boleznijo odraslih (LADA – Latent Autoimmune Diabetes in Adults) ali bolniki po prebolelem pankreatitisu), bolniki z boleznimi, ki zmanjšajo uživanje hrane ali povzročijo hudo dehidracijo, bolniki po zmanjšanju odmerka insulina in bolniki, ki imajo povečano potrebo po insulinu zaradi akutnih internističnih bolezni, operacije ali zlorabe alkohola. Zaviralce SGLT2 je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno.

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

Fiksna kombinacija sitagliptin/dapagliflozin se ne sme uporabljati za zdravljenje bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1, ker varnost in učinkovitost pri teh bolnikih nista bili dokazani. V študijah z

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

dapagliflozinom pri sladkorni bolezni tipa 1 so o DKA poročali s pogostnostjo »pogosto«.

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 Daplussi ukiniti in uvesti takojšnje zdravljenje (vključno z antibiotiki in kirurško odstranitvijo prizadetega tkiva).

Preobčutljivostne reakcije

To zdravilo se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki so imeli resno preobčutljivostno reakcijo na kateri koli zaviralec DPP-4 (glejte poglavje 4.3).

V obdobju trženja zdravila so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s sitagliptinom. Te reakcije vključujejo anafilaksijo, angioedem in eksfoliativna stanja na koži, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (glejte poglavje 4.8). Te reakcije so nastopile v prvih 3 mesecih po pričetku zdravljenja, v nekaterih primerih pa že po prvem odmerku. Če obstaja sum na preobčutljivostno reakcijo, morate prenehati zdravljenje z zdravilom Daplussi. Oceniti morate tudi ostale možne vzroke za nastali zaplet ter začeti sladkorno bolezen zdraviti z drugimi zdravili.

Okužbe sečil

Izločanje glukoze z urinom je lahko povezano s povečanjem tveganja za okužbe sečil (glejte poglavje 4.8), zato je med zdravljenjem pielonefritisa ali urosepse treba razmisliti o začasem prenehanju uporabe tega zdravila.

Starejši (≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih obstaja večje tveganje za zmanjšanje volumna in večja verjetnost, da se zdravijo z diuretiki.

Pri starejših bolnikih obstaja večja verjetnost prisotnosti poslabšanega delovanja ledvic in/ali, zdravljenja z antihipertenzivnimi zdravili, ki lahko povzročijo spremembe v delovanju ledvic, kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE-I – Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in blokatorji receptorjev za angiotenzin II tipa 1 (ARBs – Angiotensin II type 1 Receptor Blockers). Za starejše bolnike veljajo enaka priporočila glede delovanja ledvic kot za ostale bolnike (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Bulozni pemfigoid

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce DPP-4, vključno s sitagliptinom, poročali o buloznem pemfigoidu. Ob sumu na bulozni pemfigoid je treba zdravljenje z zdravilom Daplussi prekiniti.

Srčno popuščanje

Izkušenj z uporabo dapagliflozina pri bolnikih v razredu IV po klasifikaciji newyorškega združenja za srce (NYHA – New York Heart Association) je malo.

Infiltrativna kardiomiopatija

Bolnikov z infiltrativno kardiomiopatijo niso preučevali.

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zvišane vrednosti hematokrita

Pri zdravljenju z dapagliflozinom so opazili zvišane vrednosti hematokrita (glejte poglavje 4.8). Bolnike z izrazito zvišanimi vrednostmi hematokrita je treba spremljati in jih preiskati glede osnovne hematološke bolezni.

Amputacije na spodnjih okončinah

V še trajajočih dolgoročnih kliničnih študijah z zaviralci SGLT2 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 bolnike podučimo o rutinski preventivni negi stopal.

Uporaba z zdravili, za katere je znano da povzročajo hipoglikemijo

V kliničnih preskušanjih sitagliptina kot samostojnega zdravila in v kombinaciji z drugimi zdravili, za katera ni znano, da bi povzročila hipoglikemijo (tj. metforminom in/ali agonistom PPAR γ), so pri bolnikih, ki so jemali sitagliptin, poročali o podobnih deležih hipoglikemije kot pri bolnikih, ki so jemali placebo.

Tako sitagliptin kot dapagliflozin lahko povečata tveganje za pojav hipoglikemije, če se uporabljata v kombinaciji z insulinom ali insulinskim sekretagogom (glejte poglavje 4.8). Če se to zdravilo uporablja v kombinaciji z insulinom ali insulinskim sekretagogom (sulfonilsečnino), bo za zmanjšanje tveganja za pojav hipoglikemije morda treba zmanjšati odmerek insulina ali sulfonilsečnine.

Laboratorijske preiskave urina

Bolniki, ki jemljejo to zdravilo, bodo zaradi mehanizma delovanja dapagliflozina pozitivni na preiskavi za prisotnost glukoze v urinu.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamična medsebojna delovanja

Diuretiki

Dapagliflozin lahko prispeva k diuretičnemu učinku tiazidnih diuretikov ter diuretikov zanke in lahko poveča tveganje za pojav dehidracije ter hipotenzije (glejte poglavje 4.4).

Insulin in zdravila, ki spodbujajo izločanje insulina

Insulin in zdravila, ki spodbujajo izločanje insulina, kot so sulfonilsečnine, povzročajo hipoglikemijo. Zato bo pri uporabi v kombinaciji z zdravilom Daplussi morda potreben manjši odmerek insulina ali zdravila, ki spodbuja izločanje insulina, da bi zmanjšali tveganje za pojav hipoglikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Farmakokinetična medsebojna delovanja

Presnova dapagliflozina poteka predvsem z glukuronidno konjugacijo preko UDP-glukuronoziltransferaze 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 dapagliflozin spremenil presnovni očistek sočasno uporabljenih zdravil, ki jih presnavljajo ti encimi.

Vpliv drugih zdravil na dapagliflozin ali sitagliptin

Dapagliflozin

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Izvedene študije medsebojnega delovanja pri zdravih osebah, ki so bile v glavnem izvedene po raziskovalnem načrtu z uporabo enkratnega odmerka, ne kažejo, da bi metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, vogliboza, hidroklorotiazid, bumetanid, valsartan ali simvastatin spremenili farmakokinetiko dapagliflozina.

Po sočasnem dajanju 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 z urinom. Prilagoditev odmerjanja ni priporočljiva. Klinično pomembnega učinka pri uporabi z drugimi induktorji (npr. karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom) ni pričakovati.

Po sočasnem dajanju dapagliflozina in mefenaminske kisline (zaviralca UGT1A9), so zabeležili 55-odstotno povečanje sistemske izpostavljenosti dapagliflozinu, vendar brez klinično pomembnega učinka na 24-urno izločanje glukoze z urinom. Prilagoditev odmerjanja ni priporočljiva.

Sitagliptin

Spodaj opisani klinični podatki kažejo, da je tveganje za klinično pomembne interakcije pri sočasni uporabi drugih zdravil majhno.

Študije *in vitro* so pokazale, da je primarni encim, odgovoren za omejeno presnovo sitagliptina, CYP3A4, pri presnovi pa sodeluje tudi CYP2C8. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ima presnova, vključno s presnovo preko CYP3A4, le majhno vlogo pri očistku sitagliptina. Presnova ima lahko pomembnejšo vlogo pri izločanju sitagliptina pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno ledvično odpovedjo. Zato je mogoče, da pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno ledvično odpovedjo močni zaviralci encima CYP3A4 (tj. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromicin) spremenijo farmakokinetiko sitagliptina. Učinkov močnih zaviralcev CYP3A4 pri ledvični okvari v klinični študiji niso ovrednotili.

Študije transporta *in vitro* so pokazale, da je sitagliptin substrat za p-glikoprotein in organski anionski prenašalec-3 (OAT3). *In vitro* je probenecid zaviral transport sitagliptina, ki ga uravnava OAT3, čeprav se smatra, da je tveganje za klinično pomembne interakcije majhno. Sočasne uporabe zaviralcev OAT3 *in vivo* niso ovrednotili.

Metformin: Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 se pri sočasni uporabi večkratnih odmerkov metformina 1000 mg dvakrat na dan in sitagliptina 50 mg dvakrat na dan farmakokinetika sitagliptina ni pomembneje spremenila.

Ciklosporin: Izvedena je bila študija, ki je ovrednotila učinek ciklosporina, močnega zaviralca p-glikoproteina, na farmakokinetiko sitagliptina. Pri sočasni uporabi sitagliptina v obliki enkratnega 100 mg peroralnega odmerka in ciklosporina v obliki enkratnega 600 mg peroralnega odmerka sta se vrednosti AUC in Cmax sitagliptina povečali, in sicer AUC za približno 29 %, Cmax pa za približno 68 %. Te spremembe farmakokinetike sitagliptina niso smatrali za klinično pomembne. Ledvični očistek sitagliptina se ni pomembno spremenil. Zato ni pričakovati pomembnih interakcij z drugimi zaviralci p-glikoproteina.

Vpliv dapagliflozina ali sitagliptina na druga zdravila

Dapagliflozin

Dapagliflozin lahko poveča izločanje litija skozi ledvice, zato se lahko koncentracija litija v krvi zmanjša. Po uvedbi dapagliflozina in spremembi njegovega odmerka je treba koncentracijo litija v serumu pogosteje spremljati. Bolnika napotite k zdravniku, ki mu predpisuje litij, za spremljanje koncentracije litija v serumu.

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V študijah medsebojnega delovanja pri zdravih preiskovancih, ki so bile v glavnem izvedene po raziskovalnem načrtu z uporabo enkratnega odmerka, dapagliflozin ni spremenil farmakokinetike metformina, 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.

Sitagliptin

Sitagliptin je imel majhen učinek na koncentracijo digoksina v plazmi. Po 10-dnevnem odmerjanju 0,25 mg digoksina v kombinaciji s 100 mg sitagliptina dnevno se je vrednost AUC digoksina v plazmi povečala povprečno za 11 %, vrednost C_{max} pa povprečno za 18 %. Prilagoditve odmerka digoksina ne priporočamo. Vendar pa je treba pri sočasni uporabi sitagliptina in digoksina bolnike s tveganjem za toksične učinke digoksina spremljati.

Podatki *in vitro* kažejo, da sitagliptin ne zavira in ne inducira izoencimov CYP450. V kliničnih študijah sitagliptin ni pomembno spremenil farmakokinetike metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, varfarina ali peroralnih kontraceptivov. To je *in vivo* pokazatelj, da je nagnjenost k povzročanju interakcij s substrati encimov CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 in organskih kationskih prenašalcev (OCT) majhna. Sitagliptin lahko *in vivo* blago zavira p-glikoprotein.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi dapagliflozina in sitagliptina pri nosečnicah ni podatkov. Študije z dapagliflozinom na podganah so pokazale toksične učinke na razvijajoče se ledvice v obdobju, ki ustreza drugemu in tretjemu trimesečju nosečnosti pri človeku (glejte poglavje 5.3). Študije na živalih s sitagliptinom so pri velikih odmerkih pokazale toksične učinke na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zato se zdravilo Daplussi med nosečnostjo ne sme uporabljati. Če je ugotovljena nosečnost, je treba zdravljenje z zdravilom Daplussi prekiniti.

Dojenje

Ni znano, ali se dapagliflozin in sitagliptin in/ali njuni presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Farmakodinamični in toksikološki podatki za živali, ki so na voljo, kažejo izločanje dapagliflozina/presnovkov v mleko kakor tudi farmakološke učinke pri dojenih mladičih (glejte poglavje 5.3). Študije na živalih so pokazale, da se sitagliptin izloča v mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Zdravilo Daplussi se v obdobju dojenja ne sme uporabljati.

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Plodnost

Vpliv dapagliflozina in sitagliptina na plodnost pri človeku ni bil raziskan. Podatki za živali ne kažejo na vpliv zdravljenja z dapagliflozinom ali s sitagliptinom na plodnost samcev in samic.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Daplussi nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da so v študijah s sitagliptinom poročali o omotici. Poleg tega je treba bolnike opozoriti na tveganje za hipoglikemijo ob sočasni uporabi z drugimi antidiabetičnimi zdravili, za katere je znano, da povzročajo hipoglikemijo (npr. s sulfonilsečninami ali z insulinom).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Dapagliflozin

Najpogostejše zabeleženi neželeni učinki v kliničnih študijah so bile okužbe spolovil.

Sitagliptin

Poročali so o resnih neželenih učinkih, vključno s pankreatitisom in preobčutljivostnimi reakcijami. O hipoglikemiji so poročali pri kombinaciji s sulfonilsečnino (4,7 %–13,8 %) in z insulinom (9,6 %) (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Spodaj naštetih neželenih učinkov so razvrščeni po pogostnosti in organskem sistemu (SOC – System Organ Class). Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10\,000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost	
		dapagliflozin	sitagliptin
Infekcijske in parazitske bolezni	vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil ^{*1,2} okužba sečil ^{*,1,3}	pogosti	-
	glivična okužba ^{**}	občasni	-
	nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena) ^{1,4}	zelo redki	-
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija	-	redki
Bolezni imunskega	preobčutljivostne	-	neznana pogostnost

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

sistema	reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami ^{4,5}		
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija (pri sočasni uporabi s sulfonilsečnino ali z insulinom) ^{1,4}	zelo pogosti	pogosti
	zmanjšanje volumna ^{1,6}	občasni	-
	žeja	občasni	-
	diabetična ketoacidoza ^{1,4,7}	redki	-
Bolezni živčevja	omotica	pogosti	občasni
	glavobol	-	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	intersticijska pljučna bolezen ⁵	-	neznana pogostnost
Bolezni prebavil	zaprtost ^{**}	občasni	občasni
	suha usta ^{**}	občasni	-
	bruhanje ⁵	-	neznana pogostnost
	akutni pankreatitis ^{4,5,8}	-	neznana pogostnost
	smrtni in nesmrtni hemoragični in nekrotizirajoči pankreatitis ^{4,5}	-	neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja	izpuščaji ^{4,5,9}	pogosti	neznana pogostnost
	angioedem ^{4,5}	zelo redki	neznana pogostnost
	pruritus ⁵	-	občasni
	urtikarija ^{4,5}	-	neznana pogostnost
	kožni vaskulitis ^{4,5}	-	neznana pogostnost
	eksfoliativna stanja na koži, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom ^{4,5}	-	neznana pogostnost
	bulozni pemfigoid ⁵	-	neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu ^{*,5}	pogosti	neznana pogostnost
	artralgija ⁵	-	neznana pogostnost
	mialgija ⁵	-	neznana pogostnost
	artropatija ⁵	-	neznana pogostnost
Bolezni sečil	disurija	pogosti	-
	poliurija ^{*,10}	pogosti	-
	nikturija ^{**}	občasni	-
	tubulointersticijski nefritis	zelo redki	-
	okvara delovanja ledvic ⁵	-	neznana pogostnost
	akutna odpoved ledvic ⁵	-	neznana pogostnost
Motnje reprodukcije in dojk	vulvovaginalno srbenje ^{**}	občasni	-

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	srbenje spolovil**		
Preiskave	povečan hematokrit ¹¹	pogosti	-
	zmanjšani ledvični očistek kreatinina med uvodnim zdravljenjem ¹	pogosti	-
	dislipidemija ¹²	pogosti	-
	povišanje ravni kreatinina v krvi med uvodnim zdravljenjem ^{**,1}	občasni	-
	povišanje ravni sečnine v krvi ^{***}	občasni	-
	zmanjšanje telesne mase ^{**}	občasni	-

* 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.

¹ Za dodatne informacije glejte ustrezno podpoglavje v nadaljevanju.

² Vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil vključujejo, npr. vnaprej definirane prednostne izraze: vulvovaginalna glivična okužba, vaginalna okužba, balanitis, glivična okužba spolovil, vulvovaginalna kandidoza, vulvovaginitis, balanitis kandida, genitalna kandidoza, okužba spolovil, okužba spolovil pri moškem, okužba spolnega uda, vulvitis, bakterijski vaginitis, absces vulve.

³ Okužbe 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.

⁴ Glejte poglavje 4.4.

⁵ Neželeni učinki so bili ugotovljeni med nadzorom v obdobju trženja.

⁶ Zmanjšanje volumna vključuje, npr. vnaprej definirane prednostne izraze: dehidracija, hipovolemija, hipotenzija.

⁷ O tem so poročali v študiji srčno-žilnih izidov pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (DECLARE). Pogostnost na podlagi letnega deleža.

⁸ Glejte *Študija srčno-žilne varnosti TECOS* spodaj.

⁹ Neželeni učinek je bil ugotovljen med nadzorom v obdobju trženja. Izpuščaj vključuje naslednje prednostne izraze, našteje v zaporedju po pogostnosti v kliničnih študijah: izpuščaj, generaliziran izpuščaj, srbeč izpuščaj, makularen izpuščaj, makulo-papularen izpuščaj, pustularen izpuščaj, vezikularen izpuščaj in eritematozen izpuščaj. V kliničnih študijah, 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 %).

¹⁰ Poliurija vključuje prednostne izraze: polakisurija, poliurija, povečano izločanje urina.

¹¹ Povprečni odstotek spremembe hematokrita od izhodišča je bil 2,30 % z 10 mg dapagliflozina in -0,33 % s placebom. Vrednosti hematokrita > 55 % so bile zabeležene pri 1,3 % preiskovancev, zdravljenih z 10 mg dapagliflozina, in pri 0,4 % tistih, ki so prejeli placebo.

¹² Povprečni odstotek spremembe od izhodišča za 10 mg dapagliflozina v primerjavi s placebom, je bil za: celokupni holesterol 2,5 % v primerjavi z 0,0 %; holesterol HDL 6,0 % v primerjavi z 2,7 %; holesterol LDL 2,9 % v primerjavi z -1,0 %; trigliceridi -2,7 % v primerjavi z -0,7 %.

Opis izbranih neželenih učinkov

Dapagliflozin

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 0,6 % oseb, ki so prejemale placebo. Večina okužb je bila blagih do zmernih, preiskovanci so se odzvali na začetno standardno zdravljenje in okužbe so le redko povzročile prekinitev zdravljenja z dapagliflozinom. O teh okužbah so pogosteje poročali pri ženskah (8,4 % za dapagliflozin in 1,2 % za placebo) ter pri preiskovancih s predhodno anamnezo in torej večjo verjetnostjo za pojav ponovne okužbe.

V študiji DECLARE 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.

Sočasno z okužbami spolovil so poročali o primerih fimoze/pridobljene fimoze, v nekaterih primerih je bila potrebna cirkumcizija.

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 DECLARE, 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 prejemale placebo.

Hipoglikemija

Pogostnost pojavljanja hipoglikemij je bila odvisna od vrste osnovnega zdravljenja v kliničnih študijah pri sladkorni bolezni.

V študijah dapagliflozina v monoterapiji, kot dodatek metforminu ali kot dodatek sitagliptinu (z metforminom ali brez njega), je bila pogostnost blagih hipoglikemij med terapevtskimi skupinami, vključno s placebom, do 102 tednov zdravljenja podobna (< 5 %). V vseh študijah je bilo hudih hipoglikemij malo, njihova pogostnost pa je bila med skupinami, zdravljenimi z dapagliflozinom oziroma s placebom, primerljiva. V študijah dodatka k zdravljenju s sulfonilsečnino in dodatka k insulinu je bil delež hipoglikemij večji (glejte poglavje 4.5).

V študiji dodatka h glimepiridu (24. in 48. teden) so o blagih hipoglikemijah pogosteje poročali v skupini, ki je prejemale 10 mg dapagliflozina in glimepirid (6,0 % in 7,9 %) kot v skupini, ki je prejemale placebo in glimepirid (2,1 % in 2,1 %).

V študiji dodatka k insulinu 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 dodatka metforminu in sulfonilsečnini v obdobju do 24 tednov niso zabeležili hudih hipoglikemij. Blage hipoglikemije so zabeležili pri 12,8 % bolnikov, ki so prejemale 10 mg dapagliflozina ter metformin in sulfonilsečnino, in pri 3,7 % bolnikov, ki so prejemale placebo ter metformin in sulfonilsečnino.

V študiji DECLARE med uporabo dapagliflozina niso opazili večjega tveganja za hude hipoglikemije v primerjavi s placebom. O hudih hipoglikemijah so poročali pri 58 (0,7 %) bolnikih, ki so prejemale dapagliflozin, in pri 83 (1,0 %) bolnikih, ki so prejemale placebo.

Zmanjšanje volumna

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V kumulativni obravnavi 13 študij o varnosti so o učinkih, ki so nakazovali zmanjšanje volumna (vključno s poročili o dehidraciji, hipovolemiji ali hipotenziji) 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 uravnoteženi med 10 mg dapagliflozina in placebom (glejte poglavje 4.4).

V študiji DECLARE 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/antagonistov receptorjev za angiotenzin II tipa 1 (ARB – angiotensin II type 1 receptor blockers). 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 pri sladkorni bolezni tipa 2

V študiji DECLARE 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 pogostejše poročali v povezavi z 10 mg dapagliflozina v primerjavi s placebom (4,7 % v primerjavi s 3,5 %; glejte poglavje 4.4). Večina okužb je bila blagih do zmernih in preiskovanci so se odzvali na začetno standardno zdravljenje in okužbe so le redko povzročile prekinitve zdravljenja z dapagliflozinom. O teh okužbah so pogostejše poročali pri ženskah ter pri preiskovancih s predhodno anamnezo in torej večjo verjetnostjo za pojav ponovne okužbe.

V študiji DECLARE 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 %).

Zvišane ravni kreatinina

Neželene učinke, povezane z zvišanjem ravni kreatinina, so združili v skupino (npr. zmanjšan ledvični očistek kreatinina, okvara ledvic, zvišana raven kreatinina v krvi in zmanjšana hitrost glomerulne filtracije). V kumulativni obravnavi 13 študij o varnosti so o tej skupini učinkov poročali pri 3,2 % bolnikov, ki so prejemali 10 mg dapagliflozina, in pri 1,8 % tistih, ki so prejemali placebo. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali blago okvaro ledvic (izhodiščna ocenjena hitrost glomerulne filtracije [eGFR] ≥ 60 ml/min/1,73 m²) so o tej skupini učinkov poročali pri 1,3 % bolnikov, ki so prejemali 10 mg dapagliflozina, in pri 0,8 % tistih, ki so prejemali placebo. Ti učinki so bili pogostejši pri bolnikih z izhodiščno ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije [eGFR] ≥ 30 in < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % z 10 mg dapagliflozina in 9,3 % s placebom).

Dodatne ocene bolnikov, ki so imeli z ledvicami povezane neželene učinke, so pokazale, da se je večini raven kreatinina v serumu spremenila za ≤ 44 mikromol/l (≤ 0,5 mg/dl) v primerjavi z izhodiščem. Zvišanja ravni kreatinina so bila med stalnim zdravljenjem na splošno prehodna in po prenehanju zdravljenja reverzibilna.

V študiji DECLARE, ki je zajela starejše bolnike in bolnike z okvaro ledvic (eGFR manj kot 60 ml/min/1,73 m²), se je eGFR sčasoma zmanjšala v obeh terapevtskih skupinah. Po 1 letu je bilaeGFR v skupini z dapagliflozinom rahlo nižja, po 4 letih pa rahlo višja v primerjavi s skupino s placebom.

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Sitagliptin

Poleg zgoraj opisanih z zdravilom povezanih neželenih učinkov so ne glede na vzročno povezanost z zdravilom poročali o naslednjih neželenih učinkih s pojavnostjo najmanj 5 % in pogosteje pri bolnikih, zdravljenih s sitagliptinom: okužba zgornjih dihal in nazofaringitis. Dodatna neželena učinka, o katerih so poročali ne glede na vzročno povezanost z zdravilom in ki sta se pojavila pogosteje pri bolnikih, zdravljenih s sitagliptinom (nista dosegala 5 % pojavnosti, vendar z > 0,5 % višjo pojavnostjo pri sitagliptinu kot v kontrolni skupini), sta bila osteoartritis in bolečina v okončinah.

Nekatere neželene učinke so opazili pogosteje v študijah kombinirane uporabe sitagliptina z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni kot v študijah samostojnega zdravljenja s sitagliptinom. Ti so vključevali hipoglikemijo (pogostnost – zelo pogosta v kombinaciji s sulfonilsečnino in metforminom), gripo (pogostnost – pogosta z insulinom (z metforminom ali brez njega)), navzeo in bruhanje (pogostnost – pogosta z metforminom), flatulenco (pogostnost – pogosta z metforminom ali pioglitazonom), zaprtje (pogostnost – pogosta v kombinaciji s sulfonilsečnino in metforminom), periferni edem (pogostnost – pogosta s pioglitazonom ali v kombinaciji s pioglitazonom in metforminom), zaspanost in diarejo (pogostnost – občasna z metforminom) in suha usta (pogostnost – občasna z insulinom (z metforminom ali brez njega)).

Študija srčno-žilne varnosti TECOS

Preskušanje TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) je v populaciji z namenom zdravljenja vključevalo 7332 bolnikov, ki so prejeli 100 mg sitagliptina na dan (ali 50 mg na dan, če so imeli začetno eGFR ≥ 30 in < 50 ml/min/1,73 m²), in 7339 bolnikov, ki so prejeli placebo. Tako sitagliptin kot placebo sta bila dodana običajnemu zdravljenju glede na regionalne smernice za HbA_{1c} in srčno-žilne dejavnike tveganja. Celotna pojavnost resnih neželenih dogodkov je bila pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, podobna kot pri tistih, ki so prejeli placebo.

V populaciji z namenom zdravljenja je bila med bolniki, ki so na začetku uporabljali insulin in/ali sulfonilsečnino, pojavnost hude hipoglikemije 2,7 % med tistimi, ki so prejeli sitagliptin, in 2,5 % med tistimi, ki so prejeli placebo; med bolniki, ki na začetku niso prejeli insulina in/ali sulfonilsečnine, je bila pojavnost hude hipoglikemije 1,0 % med bolniki, ki so prejeli sitagliptin, in 0,7 % med tistimi, ki so prejeli placebo. Pojavnost s presojo potrjenega pankreatitisa je bila 0,3 % med prejemniki sitagliptina in 0,2 % med prejemniki placeba.

Pediatrična populacija

Varnostni profil dapagliflozina, opazen v klinični študiji pri otrocih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih 10 let in več (glejte poglavje 5.1), je bil podoben kot v študijah pri odraslih.

V kliničnih preskušanjih s sitagliptinom pri pediatričnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih od 10 do 17 let, je bil profil neželenih učinkov primerljiv s profilom pri odraslih.

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

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Podatkov o prevelikem odmerjanju fiksne kombinacije sitagliptin/dapagliflozin ni na voljo. Pri prevelikem odmerjanju je treba uvesti ustrezno podporno zdravljenje, glede na bolnikovo klinično stanje.

Dapagliflozin

Enkratni peroralni odmerki dapagliflozina do 500 mg (tj. 50-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka) pri zdravih preiskovancih niso povzročili toksičnih učinkov. Ti preiskovanci so imeli v obdobju, ki je bilo odvisno od odmerka (vsaj 5 dni po odmerku 500 mg), zaznavno glukozo v urinu, brez poročil o dehidraciji, hipotenziji ali neravnovesju elektrolitov in brez klinično pomembnega vpliva na interval QTc. Pojavnost hipoglikemij je bila podobna kot pri placebo. V kliničnih študijah, v katerih so zdravim osebam in osebam s sladkorno boleznijo tipa 2 dajali odmerke do 100 mg enkrat na dan (tj. 10-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka), 2 tedna, je bila pojava hipoglikemij rahlo večja kot s placebom in ni bila povezana z odmerkom. Deleži neželenih dogodkov, vključujoč dehidracijo ali hipotenzijo, so bili podobni kot pri placebo, klinično pomembnih, z odmerkom povezanih sprememb laboratorijskih parametrov, vključno z elektroliti v serumu in biološkimi označevalci delovanja ledvic, pa niso ugotovili.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti ustrezno podporno zdravljenje kot ga narekuje bolnikovo klinično stanje. Odstranjevanje dapagliflozina s hemodializo ni bilo raziskano.

Sitagliptin

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih so zdrave osebe prejemale enkratne odmerke do 800 mg sitagliptina. V eni študiji so pri odmerku 800 mg sitagliptina opazili minimalno podaljšanje intervala QTc, ki pa ni veljalo za klinično pomembno. Izkušnje z odmerki, večjimi od 800 mg, iz kliničnih študij ni. V študijah večkratnih odmerkov I. faze niso opazili od odmerka odvisnih kliničnih neželenih učinkov sitagliptina pri odmerkih do 600 mg na dan v obdobju do 10 dni in 400 mg na dan v obdobju do 28 dni.

V primeru prevelikega odmerjanja so smiselni običajni podporni ukrepi, npr. odstranitev neabsorbiranega zdravila iz prebavil, uvedba kliničnega nadzora (vključno s spremljanjem elektrokardiograma) in po potrebi uvedba podpornega zdravljenja.

Odstranitev sitagliptina z dializo je zmerna. V kliničnih študijah se je med 3- do 4-urno hemodializo odstranilo približno 13,5 % odmerka. Če je klinično primerno, se po potrebi lahko hemodializo podaljša. Ni znano, ali se sitagliptin odstrani s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov, oznaka ATC: A10BD29.

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Mehanizem delovanja

Dapagliflozin

Dapagliflozin je zelo močan (K_i : 0,55 nM), selektivni in reverzibilni zaviralec SGLT2. Zavrtje SGLT2 z dapagliflozinom zmanjša reabsorpcijo glukoze iz glomerulnega filtrata v proksimalnem ledvičnem tubulu; to ob sočasnem zmanjšanju reabsorpcije natrija povzroči izločanje glukoze v urin in osmotsko diurezo. Dapagliflozin torej poveča dostavo natrija v distalni tubul kar zveča tubuloglomerulno biološko povratno zvezo in zniža intraglomerularni tlak. V povezavi z osmotsko diurezo to povzroči zmanjšanje volumnske preobremenitve, zniža krvni tlak ter zmanjša predobremenitev ("preload") in sistolično breme ("afterload"), kar lahko ugodno vpliva na remodeliranje srca in diastolično funkcijo ter ohranja delovanje ledvic. Ugodni vplivi dapagliflozina na srce in ledvice niso odvisni samo od njegovega učinka na znižanje ravni glukoze v krvi in tudi niso omejeni le na bolnike s sladkorno boleznijo, kot so pokazale študije DAPA-HF, DELIVER in DAPA-CKD. Med drugimi učinki sta povišanje ravni hematokrita in zmanjšanje telesne mase.

Dapagliflozin izboljša koncentracijo glukoze v plazmi na tešče in po obroku, tako da zmanjša ledvično reabsorpcijo glukoze in tako povzroči njeno izločanje z urinom. To izločanje glukoze (glukuretični učinek) je opazno že po prvem odmerku, je neprekinjeno v 24-urnem intervalu odmerjanja in se med obdobjem zdravljenja ohrani. Količina glukoze, ki se s tem mehanizmom odstrani skozi ledvice, je odvisna od koncentracije glukoze v krvi in od GFR. Zato ima dapagliflozin pri osebah z normalno ravno glukoze v krvi majhno nagnjenost k povzročanju hipoglikemije. Dapagliflozin ne poslabša normalnega endogenega nastajanja glukoze kot odziva 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).

SGLT2 je selektivno izražen v ledvicah. Dapagliflozin ne zavira drugih prenašalcev glukoze, pomembnih za prenos glukoze v periferna tkiva, in je > 1400-krat bolj selektiven za SGLT2 kot za SGLT1, tj. glavnega prenašalca, odgovornega za absorpcijo glukoze v črevesu.

Sitagliptin

Sitagliptin spada v skupino peroralnih antidiabetikov, imenovanih zaviralci dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4). Izboljšanje urejenosti glikemije, ki so ga opazili pri tem zdravilu, je lahko posledica povečanja količine aktivnih inkretinov. Inkretini, med katere spadata glukagonu podobni peptid 1 (GLP 1 – *glucagon-like peptide-1*) in od glukoze odvisni insulinotropni polipeptid (GIP – *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), se izločajo iz črevesja ves dan, njihova količina pa se po jedi poveča. Inkretini so del endogenega sistema, ki sodeluje pri fiziološkem uravnavanju homeostaze glukoze. Če je koncentracija glukoze v krvi normalna ali zvišana, GLP-1 in GIP preko znotrajceličnih signalnih mehanizmov, ki vključujejo ciklični AMP, povečata sintezo in sproščanje insulina iz beta celic trebušne slinavke. Na živalskih modelih sladkorne bolezni tipa 2 je bilo dokazano, da zdravljenje z zaviralci GLP-1 ali DPP-4 izboljša odzivnost beta celic na glukozo in stimulira biosintezo ter izločanje insulina. Zaradi višje koncentracije insulina se poveča vstop glukoze v tkiva. Poleg tega GLP-1 zmanjšuje izločanje glukagona iz alfa celic trebušne slinavke. Zaradi manjše koncentracije glukagona skupaj z večjo koncentracijo insulina se zmanjša nastajanje glukoze v jetrih, kar se odraža z nižjimi vrednostmi glukoze v krvi. Učinki GLP-1 in GIP so odvisni od koncentracije glukoze, tako da pri nizkih vrednostih glukoze v krvi stimulacije sproščanja insulina in zaviranja izločanja glukagona z GLP-1 niso opazili. Oba, GLP-1 in GIP, močnejše stimulirata sproščanje insulina, ko se koncentracije glukoze zvišajo nad normalne vrednosti. Poleg tega GLP-1 ne zmanjša normalnega odziva glukagona na hipoglikemijo. Aktivnost GLP-1 in GIP je omejena z encimom DPP-4, ki inkretine hitro hidrolizira do neaktivnih oblik. Sitagliptin preprečuje hidrolizo inkretinov z DPP-4 in tako povečuje plazemske koncentracije aktivnih oblik GLP-1 in GIP. S povečanjem količine aktivnih inkretinov sitagliptin povečuje izločanje insulina in zmanjšuje količino glukagona na od količine glukoze odvisen način. Pri

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 s hiperglikemijo se zaradi spremembe količine insulina in glukagona zmanjša količina hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) in zmanjša koncentracija glukoze na tešče in po obroku. Mehanizem delovanja sitagliptina, ki je odvisen od koncentracije glukoze, se razlikuje od mehanizma delovanja sulfonilsečnin, ki povečajo izločanje insulina tudi pri nizkih koncentracijah glukoze in lahko tako pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 kot pri zdravih osebah povzročijo hipoglikemijo. Sitagliptin je močan in močno selektiven zaviralec encima DPP-4 in v terapevtskih koncentracijah ne zavira zelo sorodnih encimov DPP-8 ali DPP-9.

Farmakodinamični učinki

Dapagliflozin

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

To izločanje glukoze z urinom zaradi dapagliflozina pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 prav tako povzroči osmotsko diurezo in povečanje količine urina. Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 se je med zdravljenjem z 10 mg dapagliflozina ohranila večja količina urina 12 tednov 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 zmanjšanje koncentracije sečne kisline v serumu. Po 24 tednih je zmanjšanje koncentracije sečne kisline v serumu segalo od -48,3 do -18,3 mikromolov/l (-0,87 do -0,33 mg/dl).

Sitagliptin

V dvodnevni študiji pri zdravih osebah je sitagliptin, uporabljen kot samostojno zdravljenje, povečal koncentracijo aktivnega GLP-1, pri čemer je tudi metformin, uporabljen kot samostojno zdravljenje, v podobnem obsegu povečal koncentracijo aktivnega in celokupnega GLP-1. Sočasno jemanje sitagliptina in metformina ima aditiven učinek na koncentracijo aktivnega GLP-1. Sitagliptin je povečal koncentracijo aktivnega GIP, metformin pa ne.

Klinična učinkovitost in varnost

V 24-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani klinični študiji 3. faze z vzporednima skupinama in s 24-tedenskim podaljšanim obdobjem je bilo 432 bolnikov s sladkorno boleznijo randomiziranih na prejemanje dapagliflozina 10 mg/dan ali placeba, dodanega sitagliptinu 100 mg/dan, z metforminom ali brez njega (1500 mg/dan). Demografske in izhodiščne lastnosti bolnikov so bile med zdravljenji uravnotežene; povprečna starost je bila ~55 let, 55 % je bilo moških, povprečna telesna masa je bila ~90 kg, povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 5,7 let. V skupini z dapagliflozinom je bila izhodiščna vrednost HbA_{1c} 7,9 % (63,0 mmol/mol), raven glukoze v plazmi na tešče (FPG – fasting plasma glucose) pa 162,2 mg/dl (9,0 mmol/l); v skupini s placebom sta bili ti vrednosti 8,0 % (64,0 mmol/mol) in 163 mg/dl (9,0 mmol/l). V 24. tednu je dapagliflozin značilno znižal povprečne vrednosti HbA_{1c} (-0,5 % [-4,9 mmol/mol]) v primerjavi s placebom (0,0 % [+0,4 mmol/mol], razlika -0,5 % [-5,2 mmol/mol], p < 0001). Dapagliflozin je zmanjšal telesno maso v primerjavi s placebom (-2,1 v primerjavi z -0,3 kg) in znižal vrednosti HbA_{1c} pri bolnikih z izhodiščnimi vrednostmi ≥ 8,0 % (-0,8 % [8,7 mmol/mol] v primerjavi z 0,0 % [0,3 mmol/mol]) in ravni FPG (-24,1 mg/dl [-1,3 mmol/L] v primerjavi s 3,8 mg/dl. [0,2 mmol/l]). Ugodni učinki na glikemijo in telesno maso, opaženi v 24. tednu, so se ohranili do 48. tedna. Neželeni učinki so bili

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

uravnoteženi med skupinama, razen pogostejših simptomov okužb spolovil pri dapagliflozinu (24 tednov, 19/225 [8,4 %]; 48 tednov, 22/225 [9,8 %]) v primerjavi s placebom (24 tednov, 1/226 [0,4 %]; 48 tednov, 1/226 [0,4 %]).

Randomizirana, odprta, z učinkovino kontrolirana klinična študija 3. faze z vzporednimi skupinami je vključevala odrasle bolnike s sladkorno boleznijo ter s HbA_{1c} $\geq$ 8 % (64 mmol/mol) in $\leq$ 11 % (97 mmol/mol). Bolniki (N = 415) so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 : 1, da so enkrat na dan prejeli dapagliflozin/sitagliptin/metformin (10 mg/100 mg/1000 mg), sitagliptin/metformin (100 mg/1000 mg) ali dapagliflozin/metformin (10 mg/1000 mg). Primarni opazovani dogodek je bila povprečna sprememba HbA_{1c} od izhodišča do 16. tedna. V 16. tednu je bilo prilagojeno povprečno znižanje HbA_{1c} glede na izhodiščno vrednost bistveno večje pri trojni terapiji s kombinacijo dapagliflozin/sitagliptin/metformin (-1,73 % [-19,9 mmol/mol]) kot pri kombinaciji sitagliptin/metformin (-1,28 % [-14,1 mmol/mol], razlika -0,46 % [-5,1 mmol/mol], p < 0,001) in dapagliflozin/metformin (-1,33 % [-14,6 mmol/mol], razlika -0,4 % [-4,4 mmol/mol], p < 0,001). Delež bolnikov s katerim koli neželenim učinkom je bil podoben v vseh treh skupinah.

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Dapagliflozin se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbira. Največja koncentracija dapagliflozina v plazmi ($C_{\max}$) je običajno dosežena v 2 urah po dajanju na tešče. Geometrični srednji vrednosti $C_{\max}$ in AUC_t dapagliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja sta bili po odmerkih 10 mg enkrat na dan 158 ng/ml in 628 ng h/ml. Absolutna peroralna biološka uporabnost dapagliflozina po dajanju odmerka 10 mg je 78 %. Dajanje zelo mastnega obroka je zmanjšala $C_{\max}$ dapagliflozina za do 50 % in podaljšala $t_{\max}$ za približno 1 uro, ni pa spremenila AUC v primerjavi s stanjem na tešče. Te spremembe ne veljajo za klinično pomembne. Dapagliflozin se torej lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Po peroralni uporabi 100 mg odmerka pri zdravih osebah se je sitagliptin hitro absorbiral; največje koncentracije v plazmi (mediana vrednost $T_{\max}$) so se pojavile v 1 do 4 urah po odmerku, povprečna vrednost AUC sitagliptina v plazmi je bila 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{ur}$, vrednost $C_{\max}$ je bila 950 nM. Absolutna biološka uporabnost sitagliptina je približno 87 %. Sočasno zaužitje sitagliptina ter obroka z veliko maščobami ni vplivalo na farmakokinetiko, zato se sitagliptin lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Vrednost AUC sitagliptina v plazmi se je povečevala sorazmerno z odmerkom. Za vrednosti $C_{\max}$ in $C_{24\text{ur}}$ niso ugotovili sorazmernega povečanja z odmerkom (vrednost $C_{\max}$ se je povečevala bolj kot sorazmerno, vrednost $C_{24\text{ur}}$ pa se je povečevala manj kot sorazmerno).

Porazdelitev

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

Pri zdravih osebah je povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja po enkratnem 100 mg intravenskem odmerku sitagliptina približno 198 litrov. Delež sitagliptina, reverzibilno vezanega na plazemske beljakovine, je majhen (38 %).

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Biotransformacija

Dapagliflozin se obsežno presnovi, predvsem z nastankom neaktivnega presnovka dapagliflozin-3-O-glukuronida. Dapagliflozin-3-O-glukuronid ali drugi presnovki ne prispevajo k učinkom zmanjšanja vrednosti glukoze. Nastajanje dapagliflozin-3-O-glukuronida poteka z encimom UGT1A9, ki je prisoten v jetrih in ledvicah; presnova s sistemom CYP je bila pri človeku manj pomembna pot očistka.

Sitagliptin se primarno izloča z urinom v nespremenjeni obliki, presnova pa je manj pomemben način izločanja. Približno 79 % sitagliptina se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Po peroralnem odmerku [¹⁴C]sitagliptina se je približno 16 % radioaktivnosti izločilo v obliki presnovkov sitagliptina. Šest presnovkov je bilo odkritih v sledih, zanje pa se ne pričakuje, da sodelujejo pri zaviralnem delovanju sitagliptina na DPP-4 v plazmi. Študije *in vitro* so pokazale, da je primarni encim, odgovoren za omejeno presnovo sitagliptina, CYP3A4, pri presnovi pa sodeluje tudi CYP2C8.

In vitro pridobljeni podatki kažejo, da sitagliptin ni zaviralec izoencimov CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ali 2B6 in ni induktor CYP3A4 ter CYP1A2.

Izločanje

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

Po dajanju peroralnega odmerka [¹⁴C]sitagliptina zdravim osebam se je v enem tednu po prejemu odmerka približno 100 % prejete radioaktivnosti izločilo z blatom (13 %) ali urinom (87 %). Po prejemu 100 mg peroralnega odmerka sitagliptina je navidezni končni $t_{1/2}$ znašal približno 12,4 ure. Kopičenje sitagliptina po večkratnih odmerkih je minimalno. Ledvični očistek je bil približno 350 ml/min.

Izločanje sitagliptina poteka primarno preko ledvične sekrecije in vključuje aktivno tubularno sekrecijo. Sitagliptin je substrat za humani organski anionski prenašalec-3 (hOAT-3 – *human organic anion transporter-3*), ki bi lahko bil vključen v izločanje sitagliptina skozi ledvice. Klinični pomen hOAT-3 pri transportu sitagliptina ni bil dokazan. Sitagliptin je tudi substrat za p-glikoprotein, ki je prav tako lahko vključen pri izločanju sitagliptina skozi ledvice, vendar pa ciklosporin, zaviralec p-glikoproteina, ni zmanjšal ledvičnega očistka sitagliptina. Sitagliptin ni substrat za prenašalce OCT2 ali OAT1 ali PEPT1/2. Sitagliptin *in vitro* pri terapevtsko pomembnih plazemskih koncentracijah ni zaviral prenosa z OAT3 ($IC_{50} = 160 \mu M$) ali s p-glikoproteinom (do $250 \mu M$). V klinični študiji je sitagliptin imel majhen učinek na koncentracije digoksina v plazmi, kar kaže, da je sitagliptin lahko blag zaviralec p-glikoproteina.

Linearnost

Izpostavljenost dapagliflozinu se je v razponu odmerkov od 0,1 mg do 500 mg povečevala sorazmerno s povečevanjem odmerka. Njegova farmakokinetika se s časom, med ponavljajočim odmerjanjem enkrat na dan, v obdobju do 24 tednov, ni spremenila.

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Posebne skupine bolnikov

Pri zdravih osebah in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je farmakokinetika sitagliptina na splošno podobna.

Ledvična okvara

V primerjavi z osebami s sladkorno boleznijo tipa 2 in normalnim delovanjem ledvic so v stanju dinamičnega ravnovesja (20 mg dapagliflozina enkrat na dan, 7 dni) imele osebe s sladkorno boleznijo tipa 2 in z blago okvaro ledvic povprečno sistemsko izpostavljenost dapagliflozinu večjo za 32 %, tiste z zmerno okvaro 60 % in tiste s hudo okvaro 87 % (stopnja okvare je bila ugotovljena s plazemskim očistkom joheksola). Štiriindvajseturno izločanje glukoze z urinom v stanju dinamičnega ravnovesja je bilo močno odvisno od delovanja ledvic: pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 z normalnim delovanjem ledvic je to 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. Vpliv zmanjšane delovanja ledvic na sistemsko izpostavljenost so ocenjevali s populacijskim farmakokinetičnim modelom. V skladu s prejšnjimi rezultati je model napovedal, da je bila AUC pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo višja v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic in se ni bistveno razlikovala pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo in sladkorno boleznijo tipa 2 ter pri bolnikih brez sladkorne bolezni.

Izvedena je bila odprta študija z enim samim odmerkom, v kateri so ovrednotili farmakokinetiko zmanjšane odmerka sitagliptina (50 mg) pri bolnikih z različnimi stopnjami kronične ledvične okvare v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami. V študiji so sodelovali bolniki z blago, zmerno in hudo ledvično okvaro ter bolniki s končno ledvično odpovedjo na hemodializi. Poleg tega so učinke ledvične okvare na farmakokinetiko sitagliptina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro (vključno s končno ledvično odpovedjo) ocenili s pomočjo analiz populacijske farmakokinetike.

V primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami so se pri bolnikih z blago ledvično okvaro ($\text{GFR} \geq 60$ do < 90 ml/min) vrednosti plazemske AUC sitagliptina povečale za 1,2-krat, pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ($\text{GFR} \geq 45$ do < 60 ml/min) pa za 1,6-krat. Ker takšna povečanja niso klinično pomembna, pri teh bolnikih odmerka ni treba prilagoditi.

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ($\text{GFR} \geq 30$ do < 45 ml/min) so opazili približno 2-krat večje vrednosti plazemske AUC sitagliptina, pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ($\text{GFR} < 30$ ml/min), vključno z bolniki s končno ledvično odpovedjo na hemodializi, pa so opazili približno 4-krat večje vrednosti plazemske AUC sitagliptina. Sitagliptin se je zmerno odstranil s hemodializo (13,5 % pri 3- do 4-urni hemodializi, ki se začne 4 ure po odmerku). To zdravilo se ne sme uvesti pri bolnikih z $\text{GFR} < 60$ ml/min in ga je treba prenehati uporabljati, če je GFR trajno nižja od 45 ml/min. Prav tako se ne sme uporabljati pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (ESRD) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Jetrna okvara

Pri osebah z blago ali zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child-Pughu) sta bili povprečna $C_{\max}$ in AUC dapagliflozina večji do 12 % oziroma do 36 % v primerjavi z usklajenimi zdravimi primerjalnimi osebami. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne. Pri osebah s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) je bila povprečna $C_{\max}$ dapagliflozina 40 % večja in njegova AUC 67 % večja kot pri usklajenih zdravih primerjalnih osebah.

Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro (ocena po Child-Pugh-u ≤ 9) odmerka sitagliptina ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (ocena po Child-Pugh-u > 9) kliničnih izkušenj ni. Ker pa se sitagliptin primarno izloča skozi ledvice, ne pričakujemo, da bi huda jetrna okvara vplivala na farmakokinetiko sitagliptina.

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Starejši (≥ 65 let)

Pri bolnikih, starih do 70 let, ni klinično pomembne večje izpostavljenosti dapagliflozinu zgolj zaradi starosti. Vendar je mogoče pričakovati večjo izpostavljenost zaradi s starostjo povezanega zmanjšanja delovanja ledvic. Za sklepanje o izpostavljenosti bolnikov, starejših od 70 let, ni dovolj podatkov.

Prilagoditev odmerka sitagliptina glede na starost ni potrebna. Glede na analizo populacijske farmakokinetike na podlagi podatkov iz študij 1. in 2. faze starost ni imela kliničnega pomena za farmakokinetiko sitagliptina. Pri starejših bolnikih (65 do 80 let) so bile plazemske koncentracije sitagliptina približno za 19 % večje kot pri mlajših osebah.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika in farmakodinamika (glukozurija) dapagliflozina pri otrocih, starih 10 – 17 let, s sladkorno boleznijo tipa 2, sta bili podobni tistim pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Farmakokinetiko sitagliptina (v enkratnih odmerkih 50 mg, 100 mg ali 200 mg) so preučevali pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri tej populaciji je bila glede na odmerek prilagojena vrednost AUC sitagliptina v plazmi približno za 18 % nižja kot pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 pri odmerku 100 mg. V primerjavi z odraslimi bolniki ta razlika ne velja za klinično pomembno na podlagi stalnega razmerja FK/FD med 50 mg in 100 mg odmerkom. Pri pediatričnih bolnikih, starih < 10 let, študij s sitagliptinom niso izvedli.

Spol, rasa in telesna masa

Ocenjeno je, da je povprečna AUC_{ss} dapagliflozina pri ženskah približno 22 % večja kot pri moških. Sistemska izpostavljenost se med belo, črno in azijsko raso klinično ni pomembno razlikovala. 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.

Odmerka sitagliptina ni treba prilagajati na osnovi spola, rase ali indeksa telesne mase (ITM). Na osnovi sestavljene analize farmakokinetičnih podatkov iz študij 1. faze in analize populacijske farmakokinetike na osnovi podatkov iz študij 1. in 2. faze te značilnosti nimajo kliničnega pomena za farmakokinetiko sitagliptina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dapagliflozin

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

Neposredna uporaba dapagliflozina pri nedavno odstavljenih podganjih mladičih in posredna izpostavljenost med pozno brejostjo (časovni obdobji, ki ustrezata drugemu in tretjemu trimesečju nosečnosti glede na dozorevanje ledvic pri človeku) ter med obdobjem sesanja sta bili povezani z večjo pojavnostjo in/ali izrazitostjo razširitev ledvičnega meha in tubulov pri potomstvu.

V študiji toksičnosti pri mladičih so po neposredni uporabi dapagliflozina pri mladih podganah od 21. do 90. postnatalnega dneva pri vseh ravneh odmerkov ugotovili razširitve ledvičnega meha in tubulov; izpostavljenost mladičev pri najmanjšem preskušanem odmerku je bila ≥ 15-krat tolikšna kot je največji priporočeni odmerek za človeka. Ti izsledki so bili povezani s povečanjem mase ledvic, ki je bilo povezano z odmerkom, 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.

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V ločeni študiji pre- in postnatalnega razvoja so podganjim samicam-materam odmerjali to zdravilo od 6. dne gestacije do 21. postnatalnega dneva; mladiči so bili posredno izpostavljeni *in utero* in med obdobjem sesanja. Večjo pojavnost in izrazitost razširitve ledvičnega meha so opazili pri odraslem potomstvu obravnavanih samic-mater, vendar le pri največjem preskušanem odmerku (pri katerem je bila izpostavljenost mater dapagliflozinu 1415-krat in mladičev 137-krat večja od izpostavljenosti človeka pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka). Dodatni toksični učinki na razvoj so bili omejeni na z odmerkom povezana 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 največjemu priporočenemu odmerku za človeka). Maternalna toksičnost je bila opazna le pri največjem preskušanem odmerku in je bila omejena na prehodna zmanjšanja telesne mase in uživanje hrane pri tem odmerku. Raven brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL – No Observed Adverse Effect Level) za razvojne toksične učinke – najmanjši preskušani odmerek – je povezana z večkratnikom maternalne sistemske izpostavljenosti, ki je približno 19-krat tolikšna kot izpostavljenost človeka pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka.

Sitagliptin

Pri glodavcih so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 58-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, opazili škodljive učinke na ledvice in jetra, izpostavljenost brez škodljivih učinkov pa je bila 19-krat večja od izpostavljenosti pri človeku. Pri podganah so v 14-tedenski študiji pri izpostavljenosti, ki je bila 67-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi, opazili nepravilnosti zob sekalcev; izpostavljenost brez škodljivega učinka je bila 58-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi. Pomen teh ugotovitev za človeka ni znan. Pri psih so pri izpostavljenosti, ki je bila približno 23-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi, opazili z zdravljenjem povezane prehodne fizične znake, med katerimi so nekateri kazali na škodljive učinke na živčevje, npr. dihanje z odprtimi usti, slinjenje, bruhanje bele spenjene vsebine, ataksija, tresenje, zmanjšana aktivnost in/ali zgrbljena drža. Poleg tega so pri odmerkih, ki so povzročili približno 23-krat večjo sistemsko izpostavljenost od izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi, s histološko preiskavo ugotovili zelo blago do blago degeneracijo skeletnih mišic. Pri tem je bila izpostavljenost brez škodljivega učinka 6-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi.

V predkliničnih študijah ni bilo dokazano, da bi sitagliptin deloval genotoksično. Pri miših sitagliptin ni deloval kancerogeno. Pri podganah so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 58-krat večja od izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi, opazili večjo pojavnost jetrnih adenomov in karcinomov. Ker je bila pri podganah dokazana povezava med hepatotoksičnostjo in indukcijo jetrnih neoplazij, je bila pojavnost jetrnih tumorjev pri podganah najverjetneje povečana zaradi kronične hepatotoksičnosti pri tem velikem odmerku. Zaradi visoke meje varnosti (19-kratna izpostavljenost brez škodljivega učinka) teh neoplastičnih sprememb nimamo za pomembne za klinično uporabo pri človeku.

Pri študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja so pri mladičih podgan pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila več kot 29-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, opazili rahlo večjo z zdravilom povezano pojavnost malformacij plodovih reber (izostala, hipoplastična in valovita rebra). Pri kuncih je bila toksičnost za mater opažena pri izpostavljenosti, ki je bila več kot 29-krat večja od izpostavljenosti pri človeku. Zaradi visoke meje varnosti te ugotovitve ne kažejo na relevantno tveganje za sposobnost razmnoževanja pri ljudeh. Pri doječih podganah se je sitagliptin v znatnih količinah izločal v mleko (razmerje mleko/plazma 4 : 1).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
manitol
hidroksipropilceluloza
krospovidon (vrsta A)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ali 100 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al), koledarsko pakiranje: 14, 28, 56, 84 ali 98 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki (OPA/Al/PVC//Al): 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1 ali 100 × 1 filmsko obložena tableta, v škatli.

Perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki (OPA/Al/PVC//Al), koledarsko pakiranje: 14 × 1, 28 × 1, 56 × 1, 84 × 1 ali 98 × 1 filmsko obložena tableta, v škatli.

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

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

PI Text088263 3	- Updated:	Page 23 of 24
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Dapagliflozin/Sitagliptin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

H/25/03183/001-030

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 2. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. 9. 2025