

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Dalzior Plus 100 mg/10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg sitagliptina (u obliku sitagliptinklorid hidrata) i 10 mg dapagliflozina (u obliku amorfnе baze dapagliflozina).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 91 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Svijetlosmeđe, okrugle filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „101“ na jednoj strani i promjera 9,9 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Dalzior Plus, fiksna kombinacija doza sitagliptina i dapagliflozina, indicirana je kao dodatak prehrani i tjelovježbi u odraslih bolesnika u dobi od 18 godina i starijih s dijabetesom melitusom tipa 2:

- za poboljšanje glikemijske kontrole kada metformin i sitagliptin ne osiguravaju odgovarajuću glikemijsku kontrolu,
- kada se već liječe slobodnom kombinacijom sitagliptina i dapagliflozina koja se daje istodobno, u istoj dozi kao u fiksnoj kombinaciji doza, ali kao odvojeni proizvodi.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka je jedna tableta jednom dnevno.

Propuštena doza

Ako se doza propusti, a do sljedeće doze ima ≥ 12 sati, dozu treba uzeti. Ako se propusti doza, a do sljedeće doze ima < 12 sati, propuštenu dozu treba preskočiti i sljedeću dozu uzeti u uobičajeno vrijeme.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da je potrebno prilagoditi dozu sitagliptina u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, preporučuje se procjena bubrežne funkcije prije početka primjene lijeka Dalzior Plus i periodički nakon toga.

Za bolesnike s blagim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije [GFR] ≥ 60 do < 90 mL/min) ili bolesnike s umjerenim oštećenjem bubrega (GFR ≥ 45 do < 60 mL/min) nije potrebna prilagodba doze.

Dalzior Plus se ne smije koristiti u bolesnika s brzinom glomerularne filtracije (GFR) trajno < 45 mL/min ili u bolesnika s terminalnom bubrežnom bolešću (ESRD).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. Dalzior Plus se ne smije koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze na temelju dobi (vidjeti dio 4.4)

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka u djece i adolescenata u dobi od 0 do < 18 godina još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Dalzior Plus se uzima peroralno jednom dnevno.

Kako bi se osiguralo točno doziranje i izbjegao neugodan okus, filmom obložene tablete treba progutati cijele i mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Dalzior Plus se ne smije koristiti u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 (vidjeti dio „Dijabetička ketoacidoza“ u dijelu 4.4).

Akutni pankreatitis

Primjena inhibitora DPP-4 povezuje se s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba informirati o karakterističnom simptomu akutnog pankreatitisa: perzistentnoj jakoj boli u abdomenu. Nakon obustave sitagliptina opaženo je povlačenje pankreatitisa (sa ili bez potpornog liječenja), no prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi nekrotizirajućeg ili hemoragičnog pankreatitisa i/ili smrti. Posumnja li se na pankreatitis, mora se prekinuti primjena lijeka Dalzior Plus i lijekova za koje se sumnja da bi ga mogli izazvati; potvrdi li se akutni pankreatitis, liječenje lijekom Dalzior Plus ne smije se ponovno započeti. Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s pankreatitisom u anamnezi.

Hipoglikemija kada se koristi u kombinaciji s drugim antihyperglikemicima

U kliničkim ispitivanjima sitagliptina kao monoterapije i kao dijela kombinirane terapije s lijekovima za koje se ne zna da uzrokuju hipoglikemiju (tj. metformin i/ili PPAR γ agonist), stope hipoglikemije zabilježene sa sitagliptinom bile su slične stopama u bolesnika koji su uzimali placebo. Hipoglikemija je uočena kada se sitagliptin koristio u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilurejom. Stoga, kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije, može se razmotriti niža doza sulfonilureje ili inzulina.

Oštećenje funkcije bubrega

Dalzior Plus se ne smije koristiti u bolesnika s brzinom glomerularne filtracije (GFR) trajno < 45 mL/min ili u bolesnika s terminalnom bubrežnom bolešću (ESRD).

Učinkovitost dapagliflozina u snižavanju glukoze ovisi o bubrežnoj funkciji i smanjena je u bolesnika s GFR < 45 mL/min, a vjerojatno je odsutna u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dijelove 4.2, 5.1 i 5.2). U jednom ispitivanju u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 s umjerenim oštećenjem bubrega (GFR < 60 mL/min), veći udio bolesnika liječenih dapagliflozinom imao je nuspojave poput porasta kreatinina, fosfora, paratireoidnog hormona (PTH) i hipotenzije u usporedbi s placebo.

Reakcije preosjetljivosti

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su ozbiljni slučajevi reakcija preosjetljivosti u bolesnika liječenih sitagliptinom. Te reakcije uključuju anafilaksiju, angioedem i ekfolijativna stanja kože, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom. Pojava ovih reakcija dogodila se unutar prva 3 mjeseca nakon početka liječenja, a neka izvješća pojavila su se nakon prve doze. Ako se posumnja na reakciju preosjetljivosti, treba prekinuti primjenu lijeka Dalzior Plus. Treba procijeniti druge potencijalne uzroke događaja i započeti alternativno liječenje dijabetesa (vidjeti dio 4.8).

Bulozni pemfigoid

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi buloznog pemfigoida u bolesnika koji uzimaju inhibitore DPP-4, uključujući sitagliptin. Ako se posumnja na bulozni pemfigoid, treba prekinuti primjenu lijeka Dalzior Plus.

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se primjena ovog lijeka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Deplecija volumena i/ili hipotenzija

Zbog svog mehanizma djelovanja dapagliflozin pojačava diurezu, što može dovesti do blagog sniženja krvnog tlaka, koje je opaženo u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1). Taj učinak može biti izraženiji u bolesnika s vrlo visokim koncentracijama glukoze u krvi.

Potreban je oprez u bolesnika u kojih sniženje krvnog tlaka prouzročeno primjenom dapagliflozina može predstavljati rizik, primjerice u bolesnika koji primaju antihipertenzivnu terapiju, a u anamnezi imaju hipotenziju te u starijih bolesnika.

U bolesnika u kojih istodobno postoje stanja koja mogu dovesti do deplecije volumena (npr. gastrointestinalne bolesti) preporučuje se pažljivo praćenje stanja volumena (npr. fizikalni pregled, mjerenje krvnog tlaka, laboratorijske pretrage uključujući određivanje vrijednosti hematokrita i elektrolita). U bolesnika s deplecijom volumena preporučuje se privremeni prekid liječenja ovim lijekom dok se deplecija ne korigira (vidjeti dio 4.8).

Dijabetička ketoacidoza

U bolesnika liječenih inhibitorima suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *sodium glucose*

co- transporter 2, SGLT2), uključujući dapagliflozin, prijavljeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA), uključujući slučajeve opasne po život i smrtne slučajeve (vidjeti dio 4.8). U brojnim slučajevima stanje se očitovalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l (250 mg/dl).

U slučaju pojave nespecifičnih simptoma poput mučnine, povraćanja, anoreksije, boli u abdomenu, prekomjerne žeđi, otežanog disanja, konfuzije, neuobičajenog umora ili pospanosti mora se razmotriti rizik od dijabetičke ketoacidoze. Ako se pojave ovi simptomi, potrebno je ustvrditi radi li se u bolesnika o ketoacidozi, neovisno o razini glukoze u krvi.

U bolesnika u kojih se sumnja na DKA ili kojima se on dijagnosticira, liječenje dapagliflozinom treba odmah prekinuti.

Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. U tih bolesnika preporučuje se praćenje razine ketona. Prednost se daje mjerenju razine ketona u krvi u odnosu na urin. Liječenje dapagliflozinom može se ponovno započeti kada se razine ketona vrate u normalu i stanje bolesnika stabilizira.

Prije početka liječenja ovim lijekom potrebno je razmotriti moguće predisponirajuće čimbenike za ketoacidozu u bolesnikovoj anamnezi.

Bolesnici koji bi mogli biti izloženi većem riziku od DKA uključuju bolesnike s niskom rezervom funkcije beta-stanica (npr. bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju nisku razinu C-peptida, bolesnici s latentnim autoimunim dijabetesom u odrasloj dobi [engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA] ili bolesnici s pankreatitisom u anamnezi), bolesnike sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, bolesnike kojima su doze inzulina snižene i bolesnike s povećanim potrebama za inzulinom zbog akutne bolesti, kirurškog zahvata ili prekomjerne konzumacije alkohola. U tih bolesnika SGLT2 inhibitore treba primjenjivati uz oprez.

Ponovno uvođenje liječenja SGLT2 inhibitorima u bolesnika koji su doživjeli DKA tijekom liječenja SGLT2 inhibitorima se ne preporučuje, osim ako nije identificiran i razriješen drugi jasan precipitirajući čimbenik.

Sigurnost i djelotvornost fiksne kombinacije sitagliptina/dapagliflozina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 nije utvrđena i ne smije se koristiti za liječenje bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. U ispitivanjima šećerne bolesti tipa 1 s dapagliflozinom, DKA je prijavljena s čestom učestalošću.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa perineuma u bolesnika i bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore (što je poznato i kao Fournierova gangrena) (vidjeti dio 4.8). To je rijedak, no ozbiljan i potencijalno po život opasan događaj koji zahtijeva hitnu kiruršku intervenciju i liječenje antibioticima.

Bolesnicima je potrebno savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako uoče kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti (na dodir), eritema ili oticanja u području genitalija ili perinealnom području, s vrućicom ili malaksalosti. Potrebno je imati na umu da nekrotizirajućem fasciitisu mogu prethoditi urogenitalna infekcija ili perinealni apsces. Ako se sumnja na Fournierovu gangrenu, mora se prekinuti uzimanje lijeka Dalzior Plus te hitno započeti s liječenjem (uključujući antibiotike i kirurški debridman).

Infekcije mokraćnih puteva

Izlučivanje glukoze mokraćom može biti povezano s povećanim rizikom od infekcije mokraćnih puteva (vidjeti dio 4.8); stoga se kod liječenja pijelonefritisa ili urosepse mora razmotriti privremeni prekid liječenja ovim lijekom.

Starije osobe (≥ 65 godina)

U starijih bolesnika može postojati povećan rizik od deplecije volumena i veća je vjerojatnost da se liječe diureticima.

U starijih je bolesnika veća vjerojatnost od postojanja oštećenja funkcije bubrega i/ili liječenja antihipertenzivima koji mogu izmijeniti funkciju bubrega, poput inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitora) te blokatora receptora angiotenzina II tipa 1. U slučaju oštećenja funkcije bubrega, za starije bolesnike vrijede iste preporuke kao i za sve ostale bolesnike (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Zatajenje srca

Iskustvo s primjenom dapagliflozina pri NYHA stupnju IV je ograničeno.

Infiltracijska kardiomiopatija

Primjena dapagliflozina nije ispitivana u bolesnika s infiltracijskom kardiomiopatijom.

Povišene vrijednosti hematokrita

Pri liječenju dapagliflozinom opažene su povišene vrijednosti hematokrita (vidjeti dio 4.8). Bolesnike s izraženo povišenim vrijednostima hematokrita potrebno je pratiti i ispitati na podležću hematološku bolest.

Amputacije donjih ekstremiteta

U dugoročnim kliničkim ispitivanjima primjene SGLT2 inhibitora kod šećerne bolesti tipa 2 opaženo je povećanje broja slučajeva amputacije donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnog prsta). Nije poznato spada li taj događaj u učinak skupine lijekova (engl. *class effect*). Važno je savjetovati bolesnike sa šećernom bolešću o rutinskoj, preventivnoj njezi stopala.

Laboratorijske pretrage mokraće

Zbog mehanizma djelovanja dapagliflozina, bolesnici koji uzimaju ovaj lijek će imati pozitivan nalaz testa glukoze u urinu.

Laktoza

Tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Diuretici

Dapagliflozin može pojačati diuretski učinak tiazida i diuretika Henleove petlje te povećati rizik od dehidracije i hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

Inzulin i inzulin sekretagozi

Inzulin i inzulinski sekretagozi, poput sulfonilureja, izazivaju hipoglikemiju. Stoga će možda biti potrebna niža doza inzulina ili inzulinskih sekretagoga da bi se smanjio rizik od hipoglikemije kada se navedeni lijekovi primjenjuju u kombinaciji s lijekom Dalzior Plus u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Farmakokinetičke interakcije

Nedostatak farmakokinetičke interakcije između dapagliflozina i sitagliptina dokazan je kod zdravih ispitanika nakon istodobne primjene jedne doze dapagliflozina i sitagliptina.

Farmakokinetička ispitivanja interakcije lijekova s lijekom Dalzior Plus nisu provedena; međutim, takva su ispitivanja provedena s pojedinačnim djelatnim tvarima, sitagliptinom i dapagliflozinom.

Sitagliptin

In vitro ispitivanja pokazala su da je primarni enzim odgovoran za ograničeni metabolizam sitagliptina CYP3A4, uz doprinos CYP2C8.

Dapagliflozin

Metabolizam dapagliflozina prvenstveno se odvija putem glukuronidne konjugacije u kojoj posreduje UDP-glukuronoziltransferaza 1A9 (UGT1A9).

U ispitivanjima *in vitro* dapagliflozin nije inhibirao izoenzime citokroma P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 niti je inducirao CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4. Stoga se ne očekuje da bi dapagliflozin mogao izmijeniti metabolički klirens istodobno primijenjenih lijekova koje navedeni enzimi metaboliziraju.

Učinci drugih lijekova na sitagliptin

Klinički podaci, opisani u nastavku, ukazuju na nizak rizik od klinički značajnih interakcija pri istodobnoj primjeni s drugim lijekovima.

Istraživanja *in vitro* ukazuju na to da je za ograničeni metabolizam sitagliptina primarno odgovoran CYP3A4, a pridonosi mu i CYP2C8. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega metabolizam, uključujući onaj putem CYP3A4, igra tek manju ulogu u klirensu sitagliptina. Metabolizam može igrati značajniju ulogu u eliminaciji sitagliptina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnoj fazi bubrežne bolesti. Iz tog razloga je moguće da potentni inhibitori CYP3A4 (tj. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromicin) mogu promijeniti farmakokinetiku sitagliptina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnom fazom bubrežne bolesti. Učinci potentnih inhibitora CYP3A4 u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nisu procijenjeni u kliničkom ispitivanju.

Istraživanja transporta *in vitro* pokazala su da je sitagliptin supstrat p-glikoproteina i organskog anionskog transportera-3 (OAT3). Probenecid je inhibirao transport sitagliptina posredovan OAT3 *in vitro*, premda se rizik od klinički značajnih interakcija smatra niskim. Nije ispitivana istodobna primjena s inhibitorima OAT3 *in vivo*.

Metformin: U bolesnika s dijabetesom tipa 2 istodobna primjena višekratnih doza metformina od 1000 mg dvaput na dan i sitagliptina u dozi od 50 mg dvaput na dan nije značajnije promijenila farmakokinetiku sitagliptina.

Ciklosporin: Provedeno je ispitivanje procjene učinka ciklosporina, potentnog inhibitora p-glikoproteina, na farmakokinetiku sitagliptina. Istodobnom primjenom jednokratne oralne doze sitagliptina od 100 mg i jednokratne oralne doze ciklosporina od 600 mg, AUC sitagliptina povećao se za približno 29%, a C_{max} za približno 68%. Ove promjene u farmakokinetici sitagliptina nisu se smatrale klinički značajnima. Bubrežni klirens sitagliptina nije bio značajno promijenjen. Stoga se ne očekuju značajne interakcije s drugim inhibitorima p-glikoproteina.

Učinci drugih lijekova na dapagliflozin

Ispitivanja interakcija provedena sa zdravim ispitanicima, uglavnom s primjenom jedne doze, ukazuju na to da metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, vogliboz, hidroklorotiazid, bumetanid, valsartan i simvastatin ne mijenjaju farmakokinetiku dapagliflozina.

Nakon istodobne primjene dapagliflozina i rifampicina (induktora različitih aktivnih prijenosnika i enzima koji metaboliziraju lijekove) primijećeno je smanjenje sistemske izloženosti (AUC) dapagliflozinu od 22%, ali nije bilo klinički značajnog učinka na 24-satno izlučivanje glukoze urinom. Ne preporučuje se prilagodba doze. Ne očekuje se klinički značajan učinak s drugim induktorima (npr. karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom).

Nakon istodobne primjene dapagliflozina i mefenaminske kiseline (inhibitora UGT1A9) zabilježeno je povećanje sistemske izloženosti dapagliflozinu od 55%, ali nije bilo klinički značajnog učinka na 24-satno izlučivanje glukoze urinom. Ne preporučuje se prilagođavati dozu.

Učinci sitagliptina na druge lijekove

Digoksin: Sitagliptin je imao malen učinak na koncentracije digoksina u plazmi. Nakon istodobne primjene digoksina u dozi od 0,25 mg sa sitagliptinom u dozi od 100 mg na dan, tijekom 10 dana, AUC digoksina u plazmi porastao je za prosječno 11%, a C_{max} u plazmi za prosječno 18%. Ne preporučuje se prilagodba doze digoksina. Ipak, bolesnici s rizikom od toksičnosti digoksina moraju se pratiti kada se sitagliptin i digoksin primjenjuju istodobno. Podaci iz *in vitro* istraživanja ukazuju na to da sitagliptin ne inhibira niti inducira izoenzime CYP450. U kliničkim ispitivanjima sitagliptin nije značajno promijenio farmakokinetiku metformina, gliburida, simvastatina, roziglitazona, varfarina ili oralnih kontraceptiva, pružajući *in vivo* dokaz o niskoj sklonosti za uzrokovanje interakcija sa supstratima CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i organskog kationskog transportera (OCT). Sitagliptin može biti blagi inhibitor p-glikoproteina *in vivo*.

Učinci dapagliflozina na druge lijekove

Dapagliflozin može povećati izlučivanje litija putem bubrega, a razine litija u krvi mogu se smanjiti. Koncentraciju litija u serumu potrebno je češće pratiti nakon uvođenja dapagliflozina i promjena doze. Bolesnika je potrebno uputiti liječniku koji propisuje litij kako bi se pratila koncentracija litija u serumu.

U ispitivanjima interakcija provedenima sa zdravim ispitanicima, uglavnom s primjenom jedne doze, dapagliflozin nije izmijenio farmakokinetiku metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroklorotiazida, bumetanida, valsartana, digoksina (supstrata Pgp-a) ni varfarina (S-varfarina, supstrata CYP2C9) kao ni antikoagulantni učinak varfarina mjeren INR-om. Kombinacija jedne doze dapagliflozina od 20 mg i simvastatina (supstrata CYP3A4) dovela je do povećanja AUC-a simvastatina za 19% i povećanja AUC-a

simvastatinske kiseline za 31%. Povećanje izloženosti simvastatinu i simvastatinskoj kiselini ne smatra se klinički značajnim.

Interferencija s 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) testom

Ne preporučuje se praćenje regulacije glikemije s 1,5-AG testom jer su mjerenja s 1,5-AG nepouzdana u procjeni regulacije glikemije u bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore. Preporuča se korištenje alternativne metode za praćenje regulacije glikemije.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema primjerenih podataka o primjeni sitagliptina i dapagliflozina u trudnica.

Istraživanja na životinjama sa sitagliptinom pokazala su reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude. Istraživanja s dapagliflozinom na štakorima ukazala su na toksičnost za bubrege u razvoju u razdoblju koje odgovara drugom i trećem tromjesečju ljudske trudnoće (vidjeti dio 5.3). Stoga se Dalzior Plus ne smije uzimati tijekom trudnoće.

Ako se utvrdi trudnoća, liječenje lijekom Dalzior Plus mora se obustaviti.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se dapagliflozin i sitagliptin i/ili njihovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Istraživanja na životinjama pokazala su da se sitagliptin izlučuje u mlijeko životinja. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazali su da se dapagliflozin/metaboliti izlučuju u mlijeko, također su ukazali na farmakološki posredovane učinke lijeka na mladunčad koja siše (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dalzior Plus se ne smije uzimati za vrijeme dojenja.

Plodnost

Nisu ispitivani učinci sitagliptina i dapagliflozina na plodnost u ljudi. Podaci iz istraživanja na životinjama ne pokazuju da liječenje sitagliptinom ili dapagliflozinom ima učinak na plodnost mužjaka ni ženki.

4.7 Učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Dalzior Plus ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima treba uzeti u obzir da je u ispitivanjima sa sitagliptinom prijavljena somnolencija. Osim toga, bolesnike treba upozoriti na rizik od hipoglikemije ako se koristi u kombinaciji s drugim antidijabeticima za koje je poznato da uzrokuju hipoglikemiju (npr. sulfonilureje ili inzulin).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Kombinacija sitagliptina/dapagliflozina

Dokazano je da je Dalzior Plus bioekvivalentan s istodobno primijenjenim sitagliptinom i dapagliflozinom (vidjeti dio 2.5.2). Nisu provedena terapijska klinička ispitivanja s filmom obloženim tabletama lijeka Dalzior Plus.

Sitagliptin: Prijavljene su ozbiljne nuspojave, uključujući pankreatitis i reakcije preosjetljivosti. Hipoglikemija je zabilježena u kombinaciji sa sulfonilurejom (4,7%-13,8%) i inzulinom (9,6%) (vidjeti dio 4.4).

Dapagliflozin: U kliničkim ispitivanjima dijabetesa tipa 2, više od 15 000 bolesnika liječeno je dapagliflozinom. Primarna procjena sigurnosti i podnošljivosti provedena je u unaprijed određenoj združenoj analizi 13 kratkoročnih (do 24 tjedna) placebo kontroliranih ispitivanja s 2360 ispitanika liječenih dapagliflozinom 10 mg i 2295 liječenih placebo.

U ispitivanju kardiovaskularnih ishoda dapagliflozina kod dijabetesa melitusa tipa 2 (ispitivanje DECLARE, vidjeti dio 5.1), 8574 bolesnika primalo je dapagliflozin 10 mg, a 8569 placebo tijekom medijana vremena izloženosti od 48 mjeseci. Ukupno je bilo 30 623 bolesnik-godine izloženosti dapagliflozinu.

Najčešće prijavljene nuspojave u kliničkim ispitivanjima bile su genitalne infekcije.

Kronična bolest bubrega

U ispitivanju ishoda dapagliflozina u bolesnika s kroničnom bolešću bubrega (DAPA-CKD), 2149 bolesnika liječeno je dapagliflozinom 10 mg, a 2149 bolesnika placebo tijekom medijana vremena izloženosti od 27 mjeseci. Populacija bolesnika uključivala je bolesnike s dijabetesom melitusom tipa 2 i bez dijabetesa, s eGFR ≥ 25 do ≤ 75 mL/min/1,73 m² i albuminurijom (omjer albumina i kreatinina u urinu [UACR] ≥ 200 i ≤ 5000 mg/g). Liječenje je nastavljeno ako je eGFR pao na razine ispod 25 mL/min/1,73 m². Ukupni sigurnosni profil dapagliflozina u bolesnika s kroničnom bolešću bubrega bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom dapagliflozina.

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil temelji se na kliničkim ispitivanjima i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet s pojedinačnim komponentama. Nuspojave su navedene u nastavku (Tablica 1) prema organskim sustavima i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave utvrđene iz placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet s monokomponentama

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost					
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije ^{1,*,b} Infekcije mokraćnih puteva ^{*,c}	Gljivična infekcija ^{1, **}		Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena) ¹	
Poremećaj				Trombocito		

i krvi i limfnog sustava				penija ²		
Poremećaj i imunološkog sustava						Reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktične odgovore ^{2,3}
Poremećaj i metabolizma i prehrane	Hipoglikemija (kad se primjenjuje sa sulfonilurejom ili inzulinom) ^{1,2}		Deplecija volumena ^{1,d} , Žeđ ^{1,**}	Dijabetička ketoacidoza (kada se koristi s T2DM) ^{1,i}		
Poremećaj i živčanog sustava		Glavobolja ² , omaglica ^{1,2}				
Poremećaj i dišnog sustava, prsišta i sredoprsja						Intersticijska bolest pluća ³
Poremećaj i probavnog sustava			Kosntipacija ^{1,2,**} Suha usta ^{1,**}			Povraćanje ^{2,3} , Akutni pankreatitis ^{2,3} Hemoragijski i nekrotizirajući pankreatitis sa ili bez smrtnog ishoda ^{2,3}
Poremećaj i kože i potkožnog tkiva		Osip ^{1,h,2,3}	Svrbež ^{2,3}		Angioedem ¹	Urtikarija ^{2,3} Kožni vaskulitis ^{2,3} Eksfolijativna stanja kože uključujući Stevens-Johnsonov sindrom ^{42,3} Bulozni pemfigoid ^{2,3}
Poremećaji mišićno-		Bol u leđima ^{1,2,3,*}				Artralgijska ^{2,3} Mialgijska ^{2,3}

koštanog sustava i vezivnog tkiva						Artropatija ^{2,3}
Renal and urinary disorders		Dizurija ^{1,*} Poliurija ^{1,*}	Nikturija ^{1,**}		Tubulointersticijski i nefritis ¹	Oštećenje funkcije bubrega ^{2,3} Akutno zatajenje bubrega ^{2,3}
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Vulvovaginalni svrbež ^{1,**} Genitalni svrbež ^{1,**}			
Pretrage		Povišene vrijednosti hematokrita ^{1,f} povišene vrijednosti kreatinina u krvi tijekom početnog liječenja, ¹ Dislipidemija ^{1,g}	Povišene vrijednosti kreatinina u krvi tijekom početnog liječenja, ^{1,**} Povišene vrijednosti ureje u krvi ^{1,**}			

¹ Povezano s DAPA

² Povezano sa SITA

³ Nuspojave su utvrđene tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka SITA u promet

^a Tablica prikazuje podatke do 24 tjedna (kratkoročne) bez obzira na glikemijsko spašavanje za nuspojave DAPA-e.

^b Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije uključuju, npr. unaprijed definirane preferirane pojmove: vulvovaginalna mikotička infekcija, vaginalna infekcija, balanitis, gljivična genitalna infekcija, vulvovaginalna kandidijaza, vulvovaginitis, balanitis candida, genitalna kandidijaza, genitalna infekcija, genitalna infekcija kod muškaraca, infekcija penisa, vulvitis, bakterijski vaginitis, apsces vulve.

^c Infekcija mokraćnog sustava uključuje sljedeće preferirane pojmove, navedene prema učestalosti prijavljivanja: infekcija mokraćnog sustava, cistitis, infekcija mokraćnog sustava uzrokovana Escherichiaom, infekcija genitourinarnog sustava, pijelonefritis, trigonitis, uretritis, infekcija bubrega i prostatitis.

^d Smanjenje volumena uključuje, npr. unaprijed definirane preferirane pojmove: dehidracija, hipovolemija, hipotenzija.

^e Poliurija uključuje preferirane termine: polakiurija, poliurija, povećano izlučivanje urina.

^f Prosječne promjene hematokrita od početnih vrijednosti bile su 2,30% za DAPA 10 mg u odnosu na -0,33% za placebo. Vrijednosti hematokrita >55% zabilježene su u 1,3% ispitanika liječenih s DAPA 10 mg u odnosu na 0,4% ispitanika koji su primali placebo.

^g Prosječna postotna promjena od početne vrijednosti za DAPA 10 mg u odnosu na placebo bila je: ukupni kolesterol 2,5% u odnosu na 0,0%; HDL kolesterol 6,0% u odnosu na 2,7%; LDL kolesterol 2,9% u odnosu na -1,0%; trigliceridi -2,7% u odnosu na -0,7%.

^h Nuspojava je utvrđena tijekom postmarketinškog praćenja. Osip uključuje sljedeće preferirane

pojmove, navedene prema učestalosti u kliničkim ispitivanjima: osip, generalizirani osip, svrbežni osip, makularni osip, makulopapularni osip, pustularni osip, vezikularni osip i eritematozni osip. U kliničkim ispitivanjima s aktivnom i placebom kontroliranom skupinom (DAPA, N=5936, sva kontrola, N=3403), učestalost osipa bila je slična za DAPA (1,4%) i svu kontrolu (1,4%).

ⁱ Prijavljeno u ispitivanju kardiovaskularnih ishoda kod bolesnika s dijabetesom tipa 2 (DECLARE).

Učestalost se temelji na godišnjoj stopi.

* Prijavljeno u $\geq 2\%$ ispitanika i $\geq 1\%$ više te najmanje 3 više ispitanika liječenih s DAPA 10 mg u usporedbi s placebom

** Istraživač je prijavio kao moguće povezano, vjerojatno povezano ili povezano s liječenjem u ispitivanju te je prijavljeno u $\geq 0,2\%$ ispitanika i $\geq 0,1\%$ više te najmanje 3 više ispitanika liječenih s DAPA 10 mg u usporedbi s placebom.

Opis odabranih nuspojava

Sitagliptin

Kao dodatak gore opisanim nuspojavama povezanim s uzimanjem lijeka, nuspojave prijavljene bez obzira na uzročno-posljedičnu povezanost s liječenjem i koje se javljaju u barem 5% bolesnika i češće u bolesnika liječenih sa sitagliptinom uključivale su infekciju gornjeg respiratornog trakta i nazofaringitis. Dodatne nuspojave prijavljene bez obzira na uzročno-posljedičnu povezanost s liječenjem koje su se pojavile češće u bolesnika liječenih sitagliptinom (nisu dostigle razinu od 5%, ali su se pojavljivale s incidencijom $> 0,5\%$ višom sa sitagliptinom od one koju je imala kontrolna skupina) uključivale su osteoartritis i bol u ekstremitetima.

Neke nuspojave su primijećene češće u ispitivanjima kombinirane primjene sitagliptina s drugim lijekovima za liječenje dijabetesa nego u ispitivanjima monoterapije sitagliptinom. To je uključivalo hipoglikemiju (učestalost vrlo česta s kombinacijom sulfonilureje i metformina), influencu (česta s inzulinom (sa ili bez metformina)), mučnina i povraćanje (česta s metforminom), flatulencija (česta s metforminom ili pioglitazonom), konstipacija (česta s kombinacijom sulfonilureje i metformina), periferni edem (česta s pioglitazonom ili kombinacijom pioglitazona i metformina), somnolencija i dijareja (manje česta s metforminom) i suha usta (manje česta s inzulinom (sa ili bez metformina)).

Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti TECOS

Ispitivanje procjene kardiovaskularnog ishoda kod primjene sitagliptina (engl. *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*, TECOS) uključivalo je 7332 bolesnika liječena sitagliptinom u dozi od 100 mg na dan (ili 50 mg na dan ako je početni eGFR bio ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²) i 7339 bolesnika koji su primali placebo u populaciji bolesnika predviđenoj za liječenje. Obje su terapije bile dodatak standardnom liječenju usmjerenom na regionalne standardne vrijednosti HbA1c i faktore kardiovaskularnog (KV) rizika. Ukupna incidencija ozbiljnih nuspojava u bolesnika liječenih sitagliptinom bila je slična onoj u bolesnika koji su primali placebo.

U populaciji bolesnika predviđenoj za liječenje, incidencija teške hipoglikemije među bolesnicima koji su na početku ispitivanja primjenjivali inzulin i/ili sulfonilureju iznosila je 2,7% u bolesnika liječenih sitagliptinom te 2,5% u onih koji su primali placebo; incidencija teške hipoglikemije među bolesnicima koji nisu primjenjivali inzulin i/ili sulfonilureju na početku ispitivanja iznosila je 1,0% u bolesnika liječenih sitagliptinom te 0,7% u onih koji su primali placebo. Incidencija neovisno potvrđenih događaja pankreatitisa iznosila je 0,3% u bolesnika liječenih sitagliptinom i 0,2% u onih koji su primali placebo.

Dapagliflozin

Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije

Prema objedinjenim sigurnosnim podacima iz 13 ispitivanja, vulvovaginitis, balanitis i srodne

genitalne infekcije prijavljene su u 5,5% ispitanika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i 0,6% ispitanika koji su primali placebo. Infekcije su većinom bile blage do umjerene pa su ispitanici odgovorili na početni ciklus standardnog liječenja i rijetko su morali prekinuti liječenje dapagliflozinom. Te su infekcije bile češće u žena (u 8,4% onih liječenih dapagliflozinom i 1,2% onih koje su primale placebo), dok je u ispitanika s infekcijom u anamnezi postojala veća vjerojatnost ponovnog razvoja infekcije.

U ispitivanju DECLARE broj bolesnika s ozbiljnim štetnim događajima genitalnih infekcija bio je malen i ujednačen: po 2 bolesnika u skupini liječenoj dapagliflozinom i onoj koja je primala placebo.

U ispitivanju DAPA-CKD, u skupini koja je primala dapagliflozin bila su 3 (0,1%) bolesnika s ozbiljnim nuspojavama genitalnih infekcija, a u skupini koja je primala placebo nijedan. U skupini koja je primala dapagliflozin bila su 3 (0,1%) bolesnika s nuspojavama koje su dovele do prekida uzimanja lijeka zbog genitalnih infekcija, a u skupini koja je primala placebo nijedan. Ozbiljne nuspojave genitalnih infekcija ili nuspojave koje su dovele do prekida uzimanja lijeka zbog genitalnih infekcija nisu zabilježene ni za jednog bolesnika bez dijabetesa.

Slučajevi fimoze/stečene fimoze prijavljeni su istodobno s genitalnim infekcijama, a u nekim je slučajevima bilo potrebno obrezivanje.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi Fournierove gangrene u bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore, uključujući dapagliflozin (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju DECLARE, provedenom u 17 160 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i sa medijanom izloženosti lijeku od 48 mjeseci, ukupno je prijavljeno 6 slučajeva Fournierove gangrene, jedan u skupini koja je liječena dapagliflozinom i 5 u skupini koja je primala placebo.

Hipoglikemija

Učestalost hipoglikemije ovisila je o vrsti osnovnog liječenja koje se primjenjivalo u kliničkim ispitivanjima kod šećerne bolesti.

U ispitivanjima u kojima je dapagliflozin primijenjen kao monoterapija, kao dodatak metforminu ili kao dodatak sitagliptinu (sa ili bez metformina), učestalost blažih epizoda hipoglikemije bila je podjednaka (< 5%) u svim ispitanim skupinama, uključujući i onu koja je primala placebo do 102. tjedna liječenja. U svim su ispitivanjima teže epizode hipoglikemije bile manje česte i usporedive između skupina liječenih dapagliflozinom ili placebo. U ispitivanjima kao dodatka liječenju sulfonilurejom odnosno inzulinom zabilježene su više stope hipoglikemije (vidjeti dio 4.5).

U ispitivanju lijeka kao dodatka glimepiridu, u 24. i 48. tjednu, blaže epizode hipoglikemije češće su prijavljene u skupini liječenoj dapagliflozinom u dozi od 10 mg i glimepiridom (6,0% odnosno 7,9%) nego u skupini koja je uz glimepirid primala placebo (2,1% odnosno 2,1%).

U ispitivanju lijeka kao dodatka inzulinu, kod ispitanika liječenih dapagliflozinom 10 mg u kombinaciji s inzulinom, prijavljene su epizode jake hipoglikemije u 0,5% ispitanika u 24. tjednu te u 1,0% ispitanika u 104. tjednu, a kod 0,5% ispitanika liječenih kombinacijom placeba i inzulina u 24. i 104. tjednu. U ispitanika koji su primali dapagliflozin 10 mg u kombinaciji s inzulinom manje epizode hipoglikemije su prijavljene u 40,3% ispitanika u 24. tjednu te u 53,1% ispitanika u 104. tjednu, a u ispitanika koji su primali placebo plus inzulin, manje epizode hipoglikemije su prijavljene u 34,0% ispitanika u 24. tjednu te u 41,6% ispitanika u 104. tjednu.

U ispitivanju u kojem je dapagliflozin primijenjen zajedno s metforminom i sulfonilurejom, u trajanju do 24 tjedna, nisu prijavljene epizode jake hipoglikemije. Manje epizode hipoglikemije su bile prijavljene u 12,8% ispitanika koji su primili dapagliflozin u dozi od 10 mg plus metformin i sulfonilureju, te u 3,7% ispitanika koji su primili placebo plus metformin i sulfonilureju.

U ispitivanju DECLARE nije opažen povećan rizik od jake hipoglikemije uz terapiju dapagliflozinom u usporedbi s placebom. Epizode jake hipoglikemije prijavljene su u 58 (0,7%) bolesnika liječenih dapagliflozinom te 83 (1,0%) bolesnika koja su primala placebo.

U ispitivanju DAPA-CKD, veći slučajevi hipoglikemije zabilježeni su u 14 (0,7%) bolesnika u skupini koja je primala dapagliflozin i 28 (1,3%) bolesnika u skupini koja je primala placebo, a uočeni su samo u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Deplecija volumena

U skupini od 13 ispitivanja sigurnosti, reakcije koje su ukazivale na smanjenje volumena (uključujući izvješća o dehidraciji, hipovolemiji ili hipotenziji) zabilježene su u 1,1% odnosno 0,7% ispitanika koji su primali dapagliflozin 10 mg odnosno placebo; ozbiljne reakcije javile su se u < 0,2% ispitanika, uravnoteženo između dapagliflozina 10 mg i placeba (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju DECLARE, broj bolesnika s događajima koji su ukazivali na smanjenje volumena bio je uravnotežen između skupina liječenja: 213 (2,5%) i 207 (2,4%) u skupini s dapagliflozinom odnosno placebom. Ozbiljni štetni događaji zabilježeni su u 81 (0,9%) odnosno 70 (0,8%) u skupini s dapagliflozinom odnosno placebom. Događaji su općenito bili uravnoteženi između skupina liječenja u podskupinama dobi, upotrebe diuretika, krvnog tlaka i upotrebe inhibitora enzima za pretvorbu angiotenzina (ACE-I)/blokatora receptora angiotenzina II tipa 1 (ARB). U bolesnika s eGFR < 60 mL/min/1,73 m² na početku, u skupini koja je primala dapagliflozin zabilježeno je 19 ozbiljnih nuspojava koje su ukazivale na smanjenje volumena, a u skupini koja je primala placebo zabilježeno je 13 događaja.

U ispitivanju DAPA-CKD, broj bolesnika s događajima koji su ukazivali na smanjenje volumena bio je 120 (5,6%) u skupini koja je primala dapagliflozin i 84 (3,9%) u skupini koja je primala placebo. U skupini koja je primala dapagliflozin bilo je 16 (0,7%) bolesnika s ozbiljnim događajima simptoma koji su ukazivali na smanjenje volumena, a u skupini koja je primala placebo 15 (0,7%) bolesnika.

Dijabetička ketoacidoza kod šećerne bolesti tipa 2

U ispitivanju DECLARE, u kojem je medijan izloženosti lijeku iznosio 48 mjeseci, slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA) prijavljeni su u 27 bolesnika liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg te 12 bolesnika koji su primali placebo. Ti su događaji bili ravnomjerno raspoređeni tijekom cijelog razdoblja ispitivanja. Od 27 bolesnika u skupini liječenoj dapagliflozinom u kojih je zabilježen DKA, njih 22 su u trenutku nastupa događaja istodobno primala inzulinsku terapiju. Precipitirajući faktori za razvoj DKA bili su u skladu s očekivanjima za populaciju bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju DAPA-CKD, događaji DKA nisu zabilježeni ni u jednog bolesnika u skupini koja je primala dapagliflozin niti u 2 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u skupini koja je primala placebo.

Infekcije mokraćnih puteva

Prema objedinjenim sigurnosnim podacima iz 13 ispitivanja, infekcije mokraćnih puteva češće su prijavljene kod primjene dapagliflozina u dozi od 10 mg u usporedbi s placebom (4,7% naspram 3,5%; vidjeti dio 4.4). Infekcije su većinom bile blage do umjerene pa su

ispitanici odgovorili na početni ciklus standardnog liječenja i rijetko su morali prekinuti liječenje dapagliflozinom. Te su infekcije bile češće u žena, dok je u ispitanika s infekcijom u anamnezi postojala veća vjerojatnost ponovnog razvoja infekcije.

U ispitivanju DECLARE ozbiljne infekcije mokraćnih putova prijavljene su rjeđe uz dapagliflozin u dozi od 10 mg nego uz placebo: 79 (0,9%) naspram 109 (1,3%) događaja.

U ispitivanju DAPA-CKD, broj bolesnika s ozbiljnim nuspojavama infekcija mokraćnog sustava bio je 29 (1,3%) u skupini s dapagliflozinom i 18 (0,8%) u skupini s placebo. U skupini s dapagliflozinom bilo je 8 (0,4%) bolesnika s nuspojavama koje su dovele do prekida liječenja zbog infekcija mokraćnog sustava, a u skupini s placebo 3 (0,1%). Broj bolesnika bez dijabetesa koji su prijavili ozbiljne nuspojave infekcija mokraćnog sustava ili nuspojave koje su dovele do prekida liječenja zbog infekcija mokraćnog sustava bio je sličan između skupina liječenja (6 [0,9%] naspram 4 [0,6%] za ozbiljne nuspojave i 1 [0,1%] naspram 0 za nuspojave koje su dovele do prekida liječenja u skupini s dapagliflozinom i skupini s placebo).

Povišeni kreatinin

Nuspojave povezane s povišenim razinama kreatinina su grupirane (npr. smanjen bubrežni klirens kreatinina, oštećenje funkcije bubrega, povišenje razine kreatinina u krvi i smanjena brzina glomerularne filtracije). Prema objedinjenim sigurnosnim podacima iz 13 ispitivanja, ovako grupirane reakcije prijavljene su u 3,2% bolesnika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg te 1,8% bolesnika koji su primali placebo. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili blagim oštećenjem funkcije bubrega (početni $eGFR \geq 60$ mL/min/1,73 m²), ovako grupirane reakcije prijavljene su u 1,3% bolesnika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg te 0,8% bolesnika koji su primali placebo. Te su reakcije bile češće u bolesnika čiji je početni $eGFR$ iznosio ≥ 30 i < 60 mL/min/1,73 m² (18,5% bolesnika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg naspram 9,3% onih koji su primali placebo).

Daljnja ocjena bolesnika koji su imali štetne događaje povezane s bubrezima pokazala je da su se u većine njih razine kreatinina u serumu promijenile za ≤ 44 mikromola/l ($\leq 0,5$ mg/dl) u odnosu na početne vrijednosti. Porast razine kreatinina bio je općenito prolazan tijekom kontinuiranog liječenja ili reverzibilan nakon prekida liječenja.

U ispitivanju DECLARE, koje je uključivalo starije bolesnike i bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega ($eGFR$ manji od 60 mL/min/1,73 m²), $eGFR$ se u obje liječene skupine smanjivao tijekom vremena. Nakon godinu dana, srednja vrijednost $eGFR$ -a bila je nešto niža, a nakon 4 godine nešto viša u skupini liječenoj dapagliflozinom u odnosu na onu koja je primala placebo.

U ispitivanju DAPA-CKD, $eGFR$ se s vremenom smanjivao i u skupini koja je primala dapagliflozin i u skupini koja je primala placebo. Početno (14. dan) smanjenje srednjeg $eGFR$ -a bilo je -4,0 mL/min/1,73 m² u skupini koja je primala dapagliflozin i -0,8 mL/min/1,73 m² u skupini koja je primala placebo. Nakon 28 mjeseci, promjena $eGFR$ -a od početne vrijednosti bila je -7,4 mL/min/1,73 m² u skupini koja je primala dapagliflozin i 8,6 mL/min/1,73 m² u skupini koja je primala placebo.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih informacija o predoziranju fiksnom kombinacijom doza sitagliptina/dapagliflozina. U slučaju predoziranja, treba započeti odgovarajuće potporno liječenje prema kliničkom stanju bolesnika. Razumno je primijeniti uobičajene potporne mjere, npr. ukloniti neapsorbirani materijal iz gastrointestinalnog trakta, primijeniti kliničko praćenje (uključujući elektrokardiogram) i po potrebi uvesti potpurnu terapiju.

Sitagliptin

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima zdravim ispitanicima davane su jednokratne doze do najviše 800 mg sitagliptina. U jednom ispitivanju pri dozi od 800 mg sitagliptina opaženo je minimalno produljenje QTc-intervala koje se ne smatra klinički značajnim. Nema iskustva s dozama većim od 800 mg u kliničkim ispitivanjima. U ispitivanjima višekratnih doza faze I nisu zamijećene o dozi ovisne klinički značajne nuspojave sitagliptina s dozama do najviše 600 mg na dan tijekom perioda do 10 dana, odnosno u dozi od 400 mg na dan tijekom perioda do 28 dana.

Sitagliptin se manjim dijelom može ukloniti dijalizom. U kliničkim je ispitivanjima hemodijalizom u trajanju od 3 do 4 sata uklonjeno približno 13,5% doze lijeka. Ako je to klinički opravdano, može se razmotriti produljenje hemodijalize. Nije poznato može li se sitagliptin ukloniti peritonealnom dijalizom.

Dapagliflozin

Dapagliflozin nije imao toksičnih učinaka u zdravih ispitanika kod primjene jednokratnih peroralnih doza do 500 mg (50 puta više od maksimalne dopuštene doze u ljudi). U tih se ispitanika glukoza u urinu mogla utvrditi tijekom razdoblja koje je ovisilo o dozi (najmanje 5 dana za dozu od 500 mg), ali nisu prijavljene dehidracija, hipotenzija ni neravnoteža elektrolita, kao ni klinički značajan učinak na QTc-interval. Incidencija hipoglikemije bila je slična kao kod primjene placeba. U kliničkim ispitivanjima u kojima su u zdravih ispitanika i u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 tijekom 2 tjedna primjenjivane doze do 100 mg jednom na dan (10 puta više od preporučene doze u ljudi) incidencija hipoglikemije bila je nešto viša nego u ispitanika koji su primali placebo i nije bila povezana s dozom. Stope štetnih događaja, uključujući dehidraciju i hipotenziju, bile su podjednake kao u ispitanika koji su primali placebo, a nisu primijećene klinički značajne promjene laboratorijskih parametara povezane s dozom, uključujući vrijednosti elektrolita u serumu i biokemijske pokazatelje bubrežne funkcije.

U slučaju predoziranja treba uvesti odgovarajuće potporno liječenje u skladu s kliničkim statusom bolesnika. Uklanjanje dapagliflozina hemodijalizom nije ispitano.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, kombinacije oralnih antidijabetika, ATK oznaka: A10BD29

Mehanizam djelovanja

Dalzior Plus kombinira sitagliptin i dapagliflozin s komplementarnim mehanizmima djelovanja za poboljšanje glikemijske kontrole. Sitagliptin, selektivnom inhibicijom dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4), pojačava glukozom posredovanu sekreciju inzulina (inkretinski učinak). Dapagliflozin, selektivni inhibitor natrij-glukoznog kotransportera 2 (SGLT2), inhibira bubrežnu reapsorpciju glukoze neovisno o inzulinu. Djelovanje oba lijeka regulirano je razinom glukoze u plazmi.

Sitagliptin pripada skupini oralnih antihyperglikemijskih lijekova koji se nazivaju inhibitori DPP-4. Poboljšanje glikemijske kontrole uočeno kod sitagliptina može biti posredovano povećanjem razine aktivnih inkretinskih hormona. Inkretinski hormoni, uključujući glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) i glukozu ovisan inzulinotropni polipeptid (GIP), oslobađaju se iz crijeva tijekom dana, a razine se povećavaju kao odgovor na obrok. Inkretini su dio endogenog sustava uključenog u fiziološku regulaciju homeostaze glukoze. Kada su koncentracije glukoze u krvi normalne ili povišene, GLP-1 i GIP povećavaju sintezu i oslobađanje inzulina iz beta stanica gušterače unutarstaničnim signalnim putovima koji uključuju ciklički AMP.

Dapagliflozin je vrlo potentan (K_i : 0,55 nM), selektivni i reverzibilni inhibitor natrij-glukoznog kotransportera 2 (SGLT2). Dapagliflozin blokira reapsorpciju filtrirane glukoze iz proksimalnih bubrežnih tubula, učinkovito snižavajući glukozu u krvi na način ovisan o glukozu i neovisan o inzulinu. Dapagliflozin poboljšava razinu glukoze u plazmi i natašte i nakon obroka smanjenjem reapsorpcije glukoze u bubrežima što dovodi do izlučivanja glukoze urinom. Ovo izlučivanje glukoze (glukuretski učinak) opaža se nakon prve doze, kontinuirano je tijekom 24-satnog intervala doziranja i održava se tijekom cijelog liječenja. Količina glukoze koju bubrež uklanja ovim mehanizmom ovisi o koncentraciji glukoze u krvi i GFR-u. Dakle, kod ispitanika s normalnom glukozom u krvi, dapagliflozin ima malu sklonost izazivanju hipoglikemije. Dapagliflozin ne narušava normalnu endogenu proizvodnju glukoze kao odgovor na hipoglikemiju. Dapagliflozin djeluje neovisno o izlučivanju inzulina i djelovanju inzulina. U kliničkim ispitivanjima s dapagliflozinom uočeno je poboljšanje u procjeni modela homeostaze za funkciju beta stanica (HOMA beta-stanica). SGLT2 se selektivno eksprimira u bubrež.

Dapagliflozin ne inhibira druge transportere glukoze važne za transport glukoze u periferna tkiva i > 1400 puta je selektivniji za SGLT2 u odnosu na SGLT1, glavni transporter u crijevima odgovoran za apsorpciju glukoze.

Inhibicija SGLT2 dapagliflozinom smanjuje reapsorpciju glukoze iz glomerularnog filtrata u proksimalnom bubrežnom tubulu, uz istodobno smanjenje reapsorpcije natrija, što dovodi do izlučivanja glukoze urinom i osmotske diureze. Dapagliflozin stoga povećava isporuku natrija u distalni tubul, što povećava tubuloglomerularnu povratnu informaciju i smanjuje intraglomerularni tlak. To u kombinaciji s osmotskom diurezom dovodi do smanjenja volumenskog preopterećenja, smanjenog krvnog tlaka i nižeg predopterećenja i postopterećenja, što može imati blagotvorne učinke na remodeliranje srca i diastoličku funkciju te očuvati funkciju bubrega. Srčane i bubrežne koristi dapagliflozina ne ovise isključivo o učinku snižavanja glukoze u krvi. Ostali učinci uključuju povećanje hematokrita i smanjenje tjelesne težine.

Farmakodinamički učinci

Liječenje inhibitorima GLP-1 ili DPP-4 u životinjskim modelima dijabetesa tipa 2 pokazalo se da poboljšava odgovor beta stanica na glukozu i stimulira biosintezu i oslobađanje inzulina. S višim razinama inzulina, povećava se unos glukoze u tkivo. Osim toga, GLP-1 smanjuje lučenje glukagona iz alfa stanica gušterače. Smanjene koncentracije glukagona, zajedno s višim razinama inzulina, dovode do smanjene proizvodnje glukoze u jetri, što rezultira smanjenjem razine glukoze u krvi. Učinci GLP-1 i GIP-a ovisni su o glukozu, tako da kada su koncentracije glukoze u krvi niske, ne opaža se stimulacija oslobađanja inzulina i supresija lučenja glukagona pomoću GLP-1. I za GLP-1 i za GIP, stimulacija oslobađanja inzulina se pojačava kako glukozu raste iznad normalnih koncentracija. Nadalje, GLP-1 ne narušava normalan odgovor glukagona na hipoglikemiju.

Aktivnost GLP-1 i GIP-a ograničena je enzimom DPP-4, koji brzo hidrolizira inkretinske hormone stvarajući neaktivne produkte. Sitagliptin sprječava hidrolizu inkretinskih hormona pomoću DPP-4, čime se povećavaju koncentracije aktivnih oblika GLP-1 i GIP-a u plazmi. Povećavanjem razine aktivnog inkretina, sitagliptin povećava oslobađanje inzulina i smanjuje

razinu glukagona na način ovisan o glukozi. U bolesnika s dijabetesom tipa 2 s hiperglikemijom, ove promjene u razinama inzulina i glukagona dovode do niže razine hemoglobina A1c (HbA1c) i nižih koncentracija glukoze natašte i nakon obroka. Mehanizam sitagliptina ovisan o glukozi razlikuje se od mehanizma sulfonilureja, koje povećavaju lučenje inzulina čak i kada su razine glukoze niske i mogu dovesti do hipoglikemije u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i u zdravih osoba. Sitagliptin je snažan i visoko selektivan inhibitor enzima DPP-4 i ne inhibira blisko povezane enzime DPP-8 ili DPP-9 u terapijskim koncentracijama.

Glukuretski učinak dapagliflozina opaža se nakon prve doze, kontinuiran je tijekom 24-satnog intervala doziranja i održava se tijekom cijelog liječenja. Povećanje količine glukoze izlučene urinom uočeno je u zdravih ispitanika i u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 nakon primjene dapagliflozina. Otprilike 70 g glukoze izlučivalo se urinom dnevno (što odgovara 280 kcal/dan) pri dozi dapagliflozina od 10 mg/dan u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 tijekom 12 tjedana. Dokazi o produljenom izlučivanju glukoze uočeni su u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su primali dapagliflozin 10 mg/dan do 2 godine. Izlučivanje mokraćne kiseline urinom također se prolazno povećalo (tijekom 3-7 dana) i pratilo ga je produljeno smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u serumu. Nakon 24 tjedna, smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u serumu kretalo se od -48,3 do -18,3 mikromola/L (-0,87 do -0,33 mg/dL).

Klinička učinkovitost i sigurnost

Dijabetes tipa 2

Učinkovitost i sigurnost dapagliflozina kao dodatne terapije u bolesnika s dijabetesom tipa 2 koji nisu bili adekvatno kontrolirani inhibitorom dipeptidil peptidaze-4 sa ili bez metformina podupire objavljeno 24-tjedno, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 s paralelnim skupinama i 24-tjednim slijepim produžetkom. Četiristo pedeset i dva bolesnika randomizirano je za primanje dapagliflozina 10 mg/dan ili placeba dodanog sitagliptinu (100 mg/dan) ± metformin (≥1500 mg/dan). U 24. tjednu dapagliflozin je značajno smanjio prosječne razine HbA1c (-0,5% [-4,9 mmol/mol]) u odnosu na placebo (0,0% [+0,4 mmol/mol]). Dapagliflozin je smanjio tjelesnu težinu u usporedbi s placebom (-2,1 prema -0,3 kg) i smanjio razinu HbA1c u bolesnika s početnim vrijednostima ≥8,0% (-0,8% [8,7 mmol/mol] prema 0,0% [0,3 mmol/mol]) i razinom glukoze u plazmi natašte (-24,1 mg/dL [-1,3 mmol/L] 1 prema 3,8 mg/dL [0,2 mmol/L]). Slični rezultati uočeni su kada su podaci analizirani zasebno za svaki sloj (uz pomoć osnovne terapije metforminom).

Glikemijske koristi i koristi za težinu uočene u 24. tjednu održale su se do 48. tjedna. Promjene sistoličkog krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti u 8. tjednu nisu se značajno razlikovale između skupina liječenja. Tijekom 48 tjedana, manji broj bolesnika koji su primali dapagliflozin prekinut je ili je spašen zbog neuspjeha u postizanju glikemijskih ciljeva u usporedbi s placebom. Nuspojave su bile uravnotežene između skupina, a stope prekida liječenja niske. U 48. tjednu, znakovi i simptomi koji ukazuju na genitalnu infekciju bili su češći s dapagliflozinom (9,8%) nego s placebom (0,4%). Znakovi i simptomi koji ukazuju na infekciju mokraćnog sustava bili su uravnoteženi između dapagliflozina (6,7%) i placeba (6,2%).

Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti TECOS

TECOS je bilo randomizirano ispitivanje na 14,671 bolesnika u populaciji s namjerom liječenja (intention-to-treat) s HbA1c od ≥ 6,5 do 8,0% s utvrđenom kardiovaskularnom bolešću koji su primali sitagliptin (7.332) 100 mg dnevno (ili 50 mg dnevno ako je početni eGFR bio ≥30 i <50 mL/min/1,73 m²) ili placebo (7.339) dodano uobičajenoj njezi usmjerenoj na regionalne standarde za HbA1c i kardiovaskularne čimbenike rizika. Bolesnici s eGFR <30 mL/min/1,73 m² nisu bili uključeni u ispitivanje. Populacija ispitivanja uključivala je 2,004 bolesnika u dobi od ≥75 godina i 3,324 bolesnika s oštećenjem bubrega (eGFR <60 mL/min/1,73 m²).

Tijekom ispitivanja, ukupna procijenjena srednja (SD) razlika u HbA1c između skupine koja je primala sitagliptin i placebo bila je 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32, -0,27); $p < 0,001$.

Primarni kardiovaskularni ishod bio je kompozit prve pojave kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda, nefatalnog moždanog udara ili hospitalizacije zbog nestabilne angine. Sekundarni kardiovaskularni ishodi uključivali su prvu pojavu kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda ili nefatalnog moždanog udara; prvu pojavu pojedinačnih komponenti primarnog kompozita; smrtnost od svih uzroka; i prijeme u bolnicu zbog kongestivnog zatajenja srca.

Nakon medijana praćenja od 3 godine, sitagliptin, kada je dodan uobičajenoj njezi, nije povećao rizik od većih štetnih kardiovaskularnih događaja ili rizik od hospitalizacije zbog zatajenja srca u usporedbi s uobičajenom njegom bez sitagliptina u bolesnika s dijabetesom tipa 2 (Tablica 2).

1 Među 452 randomiziranih bolesnika, 451 je liječeno, a 447 je uključeno u potpunu analizu.

Tablica 2. Stope složenih kardiovaskularnih ishoda i ključnih sekundarnih ishoda.

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Omjer opasnosti (95% CI)	p-vrijednost [†]
	N (%)	Stopa inciden cije na 100 godina bolesni ka*	N (%)	Stopa inciden cije na 100 godina bolesni ka*		
Analiza u populaciji s namjerom liječenja						
Broj bolesnika	7,332		7,339			
Primarna složena krajnja točka (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar ili hospitalizacija zbog nestabilne angine)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		
Sekundarna složena krajnja točka (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda ili nefatalni moždani udar)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Sekundarni ishod						
Kardiovaskularna smrt	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Svi infarkti miokarda (smrtonosni i nefatalni)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Svi moždani udari (smrtonosni i nesmrtonosni)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalizacija zbog nestabilne angine	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Smrt od bilo kojeg uzroka	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Hospitalizacija zbog zatajenja srca [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

*Stopa incidencije na 100 bolesnik-godina izračunava se kao $100 \times (\text{ukupan broj bolesnika s} \geq 1 \text{ događajem tijekom prihvatljivog razdoblja izloženosti prema ukupnom broju godina praćenja bolesnika})$.

[†] Temeljeno na Coxovom modelu stratifikiranom po regijama. Za složene krajnje točke, p-vrijednosti odgovaraju testu ne-inferiornosti koji nastoji pokazati da je omjer opasnosti manji od 1,3. Za sve ostale krajnje točke, p-vrijednosti odgovaraju testu razlika u stopama opasnosti.

[‡] Analiza hospitalizacije zbog zatajenja srca prilagođena je za povijest zatajenja srca na početku.

Učinak dapagliflozina na kardiovaskularne događaje (DECLARE)

Ispitivanje utjecaja dapagliflozina na kardiovaskularne događaje (DECLARE) bilo je međunarodno, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano

kliničko ispitivanje provedeno kako bi se utvrdio učinak dapagliflozina u usporedbi s placebom na kardiovaskularne ishode kada se doda trenutnoj osnovnoj terapiji. Svi bolesnici imali su dijabetes melitus tipa 2 i najmanje dva dodatna faktora rizika za kardiovaskularne bolesti (dob ≥ 55 godina kod muškaraca ili ≥ 60 godina kod žena i jedan ili više od dislipidemije, hipertenzije ili trenutne upotrebe duhana) ili utvrđenu kardiovaskularnu bolest.

Od 17.160 randomiziranih bolesnika, 6.974 (40,6%) imalo je utvrđenu kardiovaskularnu bolest, a 10.186 (59,4%) nije imalo utvrđenu kardiovaskularnu bolest. 8.582 bolesnika randomizirano je u skupinu koja je primala dapagliflozin 10 mg, a 8.578 u skupinu koja je primala placebo, a praćeni su tijekom medijana od 4,2 godine.

Prosječna dob ispitivane populacije bila je 63,9 godina, 37,4% bile su žene. Ukupno je 22,4% imalo dijabetes ≤ 5 godina, prosječno trajanje dijabetesa bilo je 11,9 godina. Prosječni HbA1c bio je 8,3%, a prosječni BMI bio je 32,1 kg/m².

Na početku je 10,0% bolesnika imalo zatajenje srca u anamnezi. Prosječni eGFR bio je 85,2 mL/min/1,73 m², 7,4% bolesnika imalo je eGFR < 60 mL/min/1,73 m², a 30,3% bolesnika imalo je mikro- ili makroalbuminuriju (UACR ≥ 30 do ≤ 300 mg/g odnosno > 300 mg/g).

Većina bolesnika (98%) koristila je jedan ili više lijekova za dijabetes na početku liječenja, uključujući metformin (82%), inzulin (41%) i sulfonilureju (43%).

Primarni ciljevi istraživanja bili su vrijeme do prvog događaja kompozita kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili ishemijskog moždanog udara (MACE) i vrijeme do prvog događaja kompozita hospitalizacije zbog zatajenja srca ili kardiovaskularne smrti. Sekundarni ciljevi istraživanja bili su kompozitni cilj istraživanja bubrega i smrtnost od svih uzroka.

Glavni neželjeni kardiovaskularni događaji

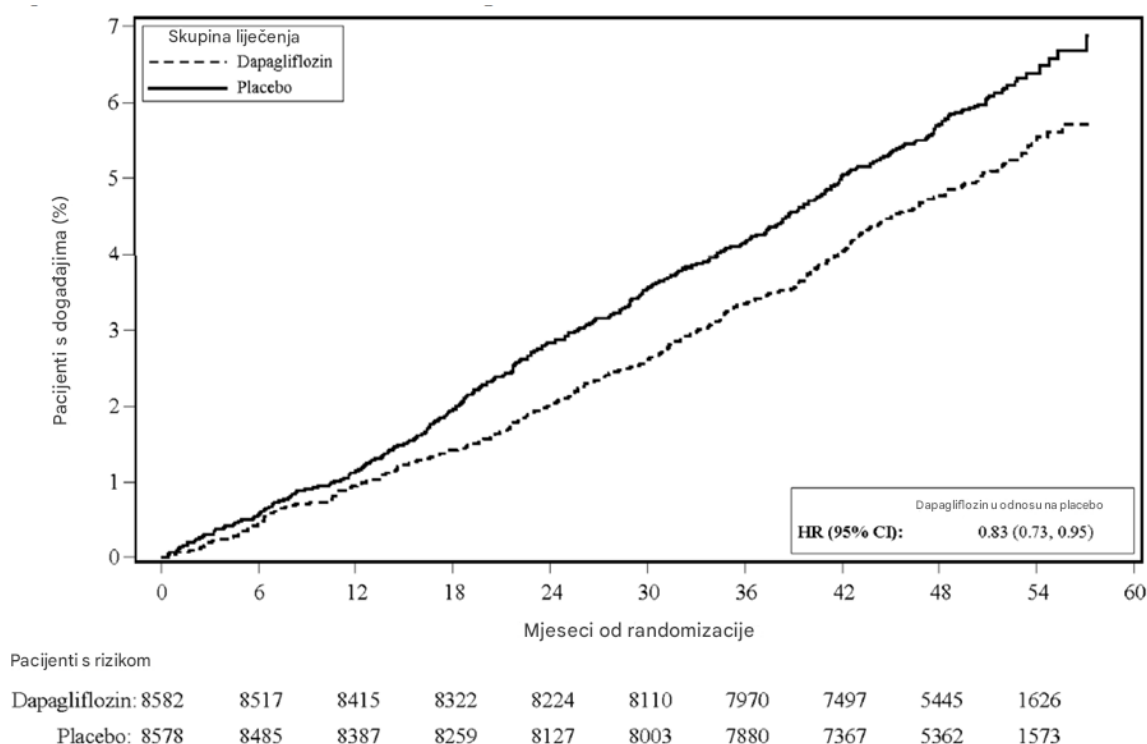
Dapagliflozin 10 mg pokazao je neinferiornost u odnosu na placebo za kompozitni pokazatelj kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili ishemijskog moždanog udara (jednostrani $p < 0,001$).

Zatajenje srca ili kardiovaskularna smrt

Dapagliflozin 10 mg pokazao je superiornost u odnosu na placebo u sprječavanju kompozitnog pokazatelja hospitalizacije zbog zatajenja srca ili kardiovaskularne smrti (Slika 1). Razlika u učinku liječenja bila je uzrokovana hospitalizacijom zbog zatajenja srca, bez razlike u kardiovaskularnoj smrti (Slika 2).

Korist liječenja dapagliflozinom u odnosu na placebo uočena je i kod bolesnika s utvrđenom kardiovaskularnom bolešću i bez nje, sa zatajenjem srca i bez njega na početku, te je bila konzistentna u svim ključnim podskupinama, uključujući dob, spol, bubrežnu funkciju (eGFR) i regiju.

Slika 1: Vrijeme do prve hospitalizacije zbog zatajenja srca ili kardiovaskularne smrti.

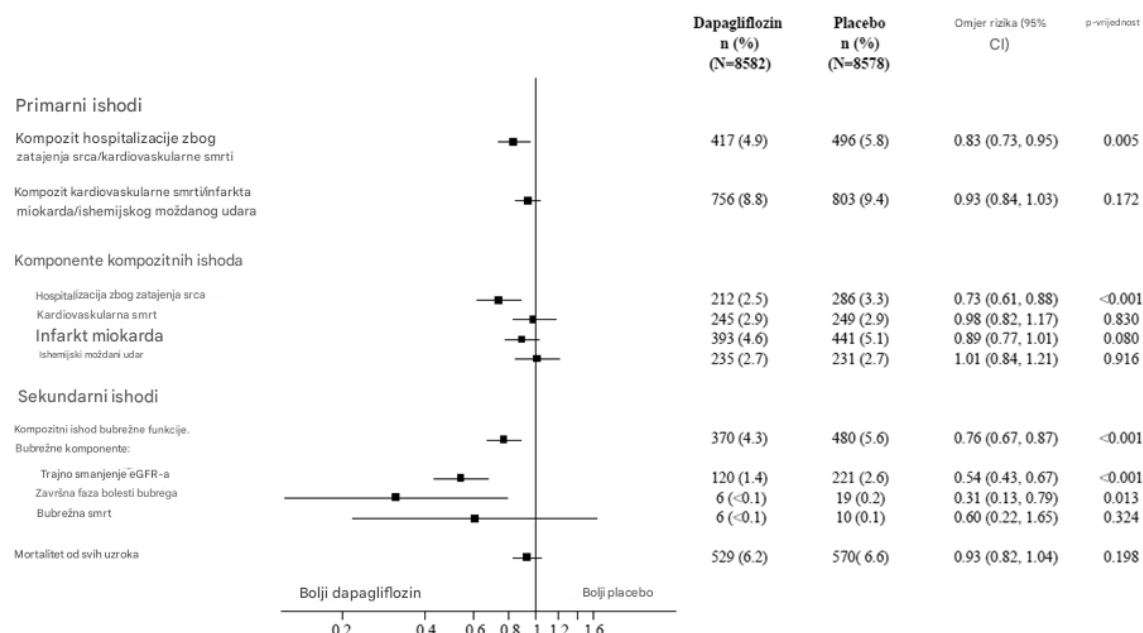


Broj bolesnika u riziku je broj bolesnika u riziku na početku tog razdoblja.

HR = Omjer opasnosti CI = Interval pouzdanosti.

Rezultati na primarnim i sekundarnim krajnjim točkama prikazani su na slici 2. Superiornost dapagliflozina u odnosu na placebo nije dokazana za MACE ($p=0,172$). Stoga bubrežni kompozitni krajnji rezultat i ukupna smrtnost nisu testirani kao dio potvrđujućeg postupka testiranja.

Slika 2: Učinci liječenja za primarne složene krajnje točke i njihove komponente te sekundarne krajnje točke i komponente.



Kompozitni bubrežni ishod definiran kao: trajno potvrđeno smanjenje eGFR-a za $\geq 40\%$ na eGFR < 60 mL/min/1,73 m² i/ili terminalna bubrežna bolest (dijaliza ≥ 90 dana ili transplantacija bubrega, trajno potvrđeno smanjenje eGFR-a < 15 mL/min/1,73 m²) i/ili bubrežna ili kardiovaskularna smrt. p-vrijednosti su dvostrane. p-vrijednosti za sekundarne ishode i za pojedinačne komponente su nominalne. Vrijeme do prvog događaja analizirano je Coxovim modelom proporcionalnih rizika. Broj prvih događaja za pojedinačne komponente je stvarni broj prvih događaja za svaku komponentu i ne zbraja se s brojem događaja u kompozitnom ishodu. CI = interval pouzdanosti.

Nefropatija

Dapagliflozin je smanjio incidenciju događaja kompozita potvrđenog trajnog smanjenja eGFR-a, završne faze bolesti bubrega, bubrežne ili kardiovaskularne smrti. Razlika između skupina bila je uzrokovana smanjenjem događaja bubrežnih komponenti; trajnog smanjenja eGFR-a, završne faze bolesti bubrega i bubrežne smrti (Slika 2).

Omjer rizika (HR) za vrijeme do nefropatije (trajno smanjenje eGFR-a, završne faze bolesti bubrega i bubrežne smrti) bio je 0,53 (95% CI 0,43, 0,66) za dapagliflozin u odnosu na placebo.

Osim toga, dapagliflozin je smanjio novu pojavu trajnog albuminurija (HR 0,79 [95% CI 0,72, 0,87]) i doveo do veće regresije makroalbuminurije (HR 1,82 [95% CI 1,51, 2,20]) u usporedbi s placebom.

Oštećenje funkcije bubrega

Umjereno oštećenje bubrega KBB 3A (eGFR ≥ 45 do < 60 mL/min/1,73 m²)

Dapagliflozin

Učinkovitost dapagliflozina procijenjena je u posebnom ispitivanju kod dijabetičkih bolesnika

s eGFR ≥ 45 do < 60 mL/min/1,73 m² koji nisu imali adekvatnu glikemijsku kontrolu uz uobičajenu njegu. Liječenje dapagliflozinom rezultiralo je smanjenjem HbA1c i tjelesne težine u usporedbi s placebom (Tablica 3).

Tablica 3. Rezultati u 24. tjednu placebom kontroliranog ispitivanja dapagliflozina u dijabetičkih bolesnika s eGFR ≥ 45 do < 60 mL/min/1,73 m².

	Dapagliflozin 10 mg	Placebo ^a
Napomena	159	161
HbA1c (%)		
Osnovna vrijednost (srednja vrijednost)	8,35	8,03
Promjena s osnovne linije	-0,37	-0,03
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Tjelesna težina (kg)		
Osnovna vrijednost (srednja vrijednost)	92,51	88,30
Postotna promjena u odnosu na početnu vrijednost	-3,42	-2,02
Razlika u postotnoj promjeni u odnosu na placebo (95% CI)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

a Metformin ili metformin hidroklorid bili su dio uobičajene terapije u 69,4% odnosno 64,0% bolesnika u skupini koja je primala dapagliflozin odnosno placebo.

b Prosjek najmanjih kvadrata prilagođen početnoj vrijednosti.

c Izvedeno iz prosjeka najmanjih kvadrata prilagođenog početnoj vrijednosti

* p < 0,001

Učinci dapagliflozina na bubrežne i kardiovaskularne ishode u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću

Ispitivanje za procjenu učinka dapagliflozina na bubrežne ishode i kardiovaskularnu smrtnost u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (DAPA-CKD) bilo je međunarodno, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (CKD) s eGFR ≥ 25 do ≤ 75 mL/min/1,73 m² i albuminurijom (UACR ≥ 200 i ≤ 5000 mg/g) kako bi se utvrdio učinak dapagliflozina u usporedbi s placebom, kada se doda osnovnoj standardnoj terapiji, na incidenciju složenog ishoda od $\geq 50\%$ trajnog pada eGFR-a, završnog stadija bubrežne bolesti (ESKD) (definirane kao trajno trajanje eGFR < 15 mL/min/1,73 m², kronično liječenje dijalizom ili primanje transplantacije bubrega), kardiovaskularne ili bubrežne smrti.

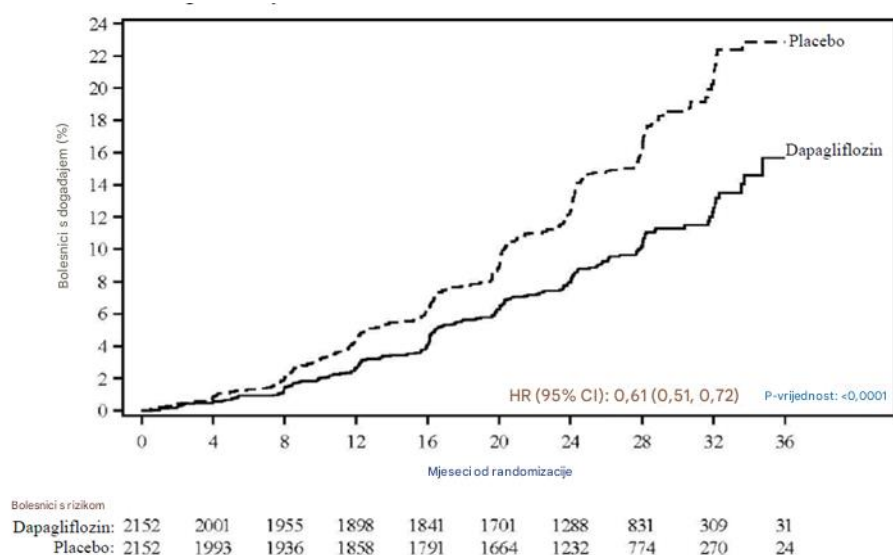
Od 4304 bolesnika, 2152 je randomizirano u skupinu koja je primala dapagliflozin 10 mg, a 2152 u skupinu koja je primala placebo, a praćenje je trajalo medijan od 28,5 mjeseci.

Liječenje je nastavljeno ako je eGFR pao na razine ispod 25 mL/min/1,73 m² tijekom ispitivanja i moglo se nastaviti u slučajevima kada je bila potrebna dijaliza.

Prosječna dob ispitivane populacije bila je 61,8 godina, od čega je 66,9% bilo muškaraca. Na početku je prosječni eGFR bio 43,1 mL/min/1,73 m², a medijan UACR-a bio je 949,3 mg/g, 44,1% bolesnika imalo je eGFR od 30 do < 45 mL/min/1,73 m², a 14,5% imalo je eGFR < 30 mL/min/1,73 m². 67,5% bolesnika imalo je dijabetes melitus tipa 2. Bolesnici su bili na standardnoj terapiji (SOC); 97,0% bolesnika liječeno je inhibitorom enzima koji pretvara angiotenzin (ACEi) ili blokatorom receptora angiotenzina (ARB).

Ispitivanje je prekinuto rano radi procjene učinkovitosti prije planirane analize na temelju preporuke neovisnog Odbora za praćenje podataka. Dapagliflozin je bio superiorniji placebo u sprječavanju primarnog složenog ishoda od $\geq 50\%$ trajnog pada eGFR-a, dosezanja završne faze bolesti bubrega, kardiovaskularne ili bubrežne smrti. Na temelju Kaplan-Meierovog dijagrama za vrijeme do prve pojave primarnog složenog ishoda, učinak liječenja bio je vidljiv počevši od 4 mjeseca i održao se do kraja ispitivanja (Slika 3).

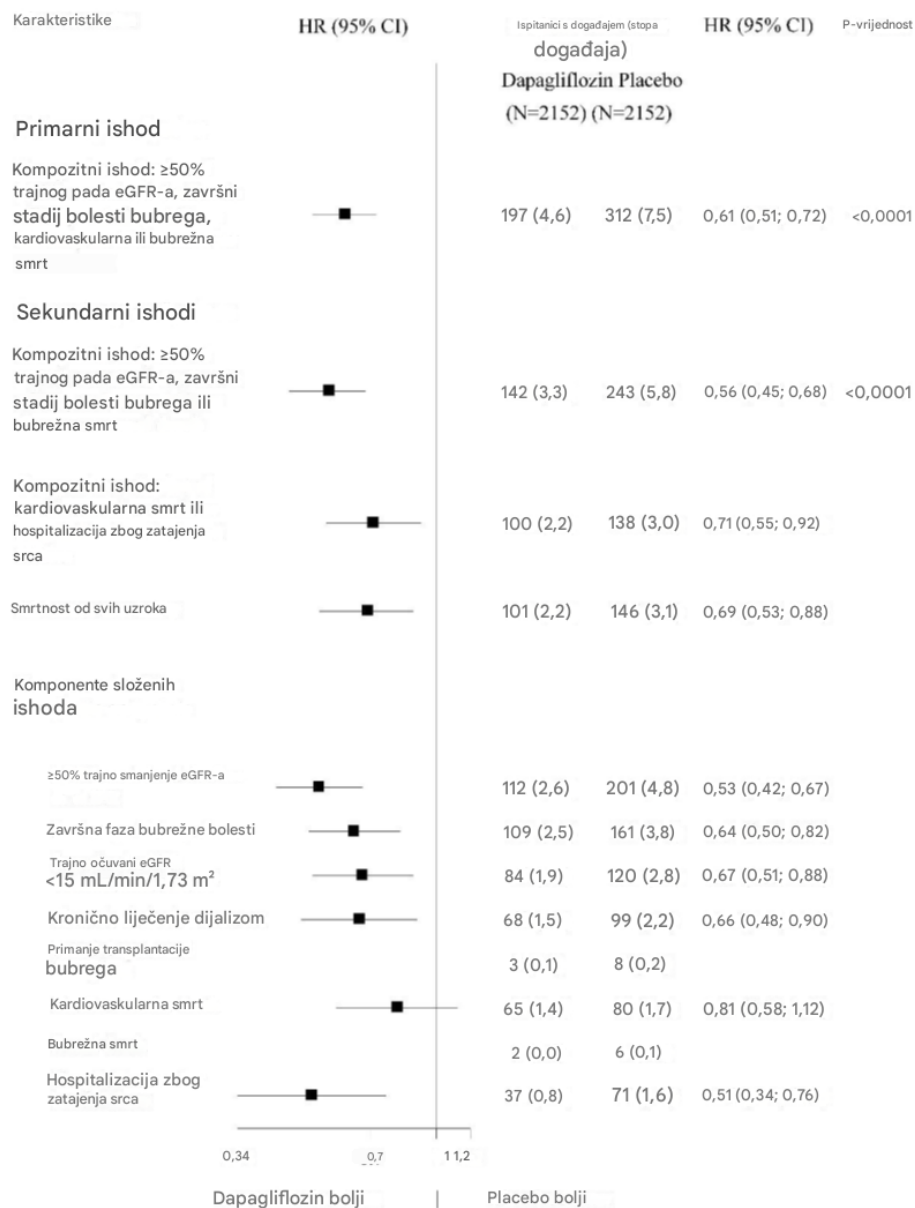
Slika 3: Vrijeme do prve pojave primarnog složenog ishoda, $\geq 50\%$ trajnog pada eGFR-a, terminalne bolesti bubrega, kardiovaskularne ili bubrežne smrti



Bolesnici u riziku predstavljaju broj bolesnika u riziku na početku razdoblja.

Sve četiri komponente primarnog složenog ishoda pojedinačno su doprinijele učinku liječenja. Dapagliflozin je također smanjio incidenciju složenog ishoda od $\geq 50\%$ trajnog pada eGFR-a, završne faze bolesti bubrega ili bubrežne smrti te složenog ishoda kardiovaskularne smrti i hospitalizacije zbog zatajenja srca. Liječenje dapagliflozinom poboljšalo je ukupno preživljenje kod bolesnika s kroničnom bolešću bubrega uz značajno smanjenje smrtnosti od svih uzroka (Slika 4).

Slika 4: Učinci liječenja za primarne i sekundarne složene krajnje točke, njihove pojedinačne komponente i smrtnost od svih uzroka



Broj prvih događaja za pojedinačne komponente stvarni je broj prvih događaja za svaku komponentu i ne zbraja se s brojem događaja u složenoj krajnjoj točki.

Stope događaja prikazane su kao broj ispitanika s događajem na 100 godina praćenja bolesnika.

Procjene omjera rizika nisu prikazane za podskupine s manje od 15 događaja ukupno, obje skupine zajedno.

Koristi liječenja dapagliflozinom bile su konzistentne u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću s dijabetesom tipa 2 i bez dijabetesa. Dapagliflozin je smanjio primarni složeni cilj od ≥ 50% trajnog pada eGFR-a, dosegnuvši završni stadij bubrežne bolesti, kardiovaskularnu ili bubrežnu smrt s omjerom rizika (HR) od 0,64 (95% CI 0,52, 0,79) u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i 0,50 (95% CI 0,35, 0,72) u bolesnika bez dijabetesa.

Korist liječenja dapagliflozinom u odnosu na placebo na primarnom cilju bila je također konzistentna u drugim ključnim podskupinama, uključujući eGFR, dob, spol i regiju.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s lijekom Dalzior Plus u svim podskupinama pedijatrijske populacije sa šećernom bolešću tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bioekvivalencija je dokazana između lijeka Dalzior Plus i pojedinačnih tableta sitagliptina i dapagliflozina nakon primjene jedne doze natašte kod zdravih ispitanika.

Sljedeće tvrdnje odražavaju farmakokinetička svojstva pojedinačnih djelatnih tvari lijeka Dalzior Plus.

Sitagliptin

Nakon peroralne primjene doze od 100 mg u zdravih ispitanika sitagliptin se brzo apsorbira, a vršne koncentracije u plazmi (medijan T_{max}) nastupaju 1 do 4 sata nakon primjene doze; srednja vrijednost AUC sitagliptina u plazmi bila je $8,52 \mu M \cdot h$, a C_{max} 950 nM. Apsolutna bioraspoloživost sitagliptina je približno 87%. Budući da istodobno uzimanje sitagliptina s punomasnim obrokom nema učinka na farmakokinetiku, sitagliptin se može uzimati s hranom ili bez nje.

AUC sitagliptina u plazmi povećava se proporcionalno dozi. Proporcionalnost dozi nije utvrđena za C_{max} i C_{24h} (povećanje C_{max} je bilo veće, a C_{24h} manje od povećanja proporcionalnog dozi).

Dapagliflozin

Dapagliflozin se nakon peroralne primjene brzo i dobro apsorbira. Maksimalne koncentracije dapagliflozina u plazmi (C_{max}) obično se dosežu u roku od 2 sata nakon primjene natašte. Geometrijska srednja vrijednost C_{max} dapagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene doza dapagliflozina od 10 mg jedanput na dan iznosila je 158 ng/ml, a vrijednost AUC_{τ} 628 ng/ml. Apsolutna oralna bioraspoloživost dapagliflozina nakon primjene doze od 10 mg iznosi 78%. Primjena lijeka uz punomastan obrok smanjila je vrijednost C_{max} dapagliflozina do 50% i produljila T_{max} za približno 1 sat, ali nije utjecala na AUC u usporedbi s vrijednošću natašte. Ove se promjene ne smatraju klinički značajnima. Stoga se dapagliflozin može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Sitagliptin

Srednji volumen distribucije sitagliptina u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene jednokratne intravenske doze od 100 mg u zdravih ispitanika je približno 198 litara. Udio sitagliptina reverzibilno vezanog za proteine plazme je nizak (38%).

Dapagliflozin

Otprilike 91% dapagliflozina se veže za proteine. Vezanje za proteine nije se izmijenilo kod različitih bolesti (npr. oštećenja bubrežne ili jetrene funkcije). Prosječni volumen distribucije dapagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 118 litara.

Biotransformacija

Sitagliptin

Sitagliptin se primarno eliminira neizmijenjen urinom, a tek manji dio se metabolizira.

Približno se 79% sitagliptina u neizmijenjenom obliku izluči urinom.

Nakon peroralne primjene doze [^{14}C]sitagliptina približno 16% radioaktivnosti izluči se u

obliku metabolita sitagliptina. Otkriveno je šest metabolita u tragovima i ne očekuje se da oni pridonose inhibicijskoj aktivnosti sitagliptina u plazmi na DPP-4. Istraživanja *in vitro* ukazuju na to da je za ograničeni metabolizam sitagliptina primarno odgovoran CYP3A4, uz doprinos CYP2C8.

In vitro podaci pokazali su da sitagliptin nije inhibitor CYP izoenzima CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ili 2B6 te da nije induktor CYP3A4 i CYP1A2.

Dapagliflozin

Dapagliflozin se u velikoj mjeri metabolizira, pri čemu se prvenstveno stvara dapagliflozin 3-O-glukuronid, koji je neaktivan metabolit. Dapagliflozin 3-O-glukuronid ni drugi metaboliti ne pridonose smanjenju razine glukoze. U stvaranju dapagliflozin 3-O-glukuronida posreduje UGT1A9, enzim prisutan u jetri i bubrezima, a metabolizmom posredstvom izoenzima CYP odvija se mali dio klirensa u ljudi.

Eliminacija

Sitagliptin

Nakon peroralne doze [14C]sitagliptina zdravim ispitanicima približno 100% primijenjene radioaktivnosti eliminiralo se stolicom (13%) ili urinom (87%) unutar jednog tjedna od doziranja. Prividni terminalni $t_{1/2}$ sitagliptina nakon peroralne doze od 100 mg bio je približno 12,4 sata. Akumulacija sitagliptina nakon višekratnih doza je minimalna. Bubrežni klirens sitagliptina bio je približno 350 ml/min.

Eliminacija sitagliptina se primarno odvija izlučivanjem putem bubrega i uključuje aktivnu tubularnu sekreciju. Sitagliptin je supstrat humanog organskog anionskog transportera-3 (hOAT-3) koji bi mogao biti uključen u eliminaciju sitagliptina putem bubrega. Dosad nije utvrđen klinički značaj hOAT-3 u transportu sitagliptina. Sitagliptin je također supstrat p-glikoproteina koji bi također mogao posredovati u eliminaciji sitagliptina putem bubrega. Međutim, ciklosporin, inhibitor p-glikoproteina, nije smanjio bubrežni klirens sitagliptina. Sitagliptin nije supstrat transportera OCT2 ili OAT1 ili PEPT1/2. *In vitro* sitagliptin nije inhibirao transport posredovan OAT3 ($IC_{50}=160\ \mu M$) ili p-glikoproteinom (do $250\ \mu M$) pri terapijski značajnim koncentracijama u plazmi. U jednom je kliničkom ispitivanju sitagliptin imao malen učinak na koncentracije digoksina u plazmi, što ukazuje da bi sitagliptin mogao biti blagi inhibitor p-glikoproteina.

Dapagliflozin

Nakon jedne peroralne doze dapagliflozina od 10 mg u zdravih ispitanika srednji poluvijek ($t_{1/2}$) dapagliflozina u plazmi iznosio je 12,9 sati. Srednji ukupni sistemski klirens dapagliflozina nakon intravenske primjene iznosio je 207 ml/min. Dapagliflozin i srodni metaboliti prvenstveno se eliminiraju urinom, od čega manje od 2% kao dapagliflozin u neizmijenjenu obliku. Nakon primjene [14C]-dapagliflozina u dozi od 50 mg utvrđeno je 96% lijeka, od čega 75% u urinu i 21% u fecesu. U fecesu je otprilike 15% doze izlučeno u obliku osnovnog spoja.

Linearnost

Sitagliptin

Plazmatska AUC sitagliptina povećavala se proporcionalno dozi. Proporcionalnost dozi nije utvrđena za C_{max} i C_{24hr} (C_{max} se povećavao više nego proporcionalno dozi, a C_{24hr} se povećavao manje nego proporcionalno dozi).

Dapagliflozin

Izloženost dapagliflozinu povećavala se proporcionalno povećanju doze dapagliflozina u rasponu doza od 0,1 do 500 mg, dok se farmakokinetika nije mijenjala s vremenom nakon ponovljenih dnevnih doza primjenjivanih tijekom najdulje 24 tjedna.

Posebne populacije

Sitagliptin

Farmakokinetika sitagliptina u načelu je slična u zdravih ispitanika i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Oštećenje funkcije bubrega

Sitagliptin

U provedenom otvorenom ispitivanju primjene jedne doze lijeka utvrđivala se farmakokinetika snižene doze sitagliptina (50 mg) u bolesnika s različitim stupnjevima kroničnog oštećenja funkcije bubrega u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike. U ispitivanje su uključeni bolesnici s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, kao i bolesnici na hemodijalizi u završnoj fazi bubrežne bolesti. Osim toga, pomoću populacijskih farmakokinetičkih analiza procijenjeni su učinci oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku sitagliptina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (uključujući završnu fazu bubrežne bolesti).

U usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima, u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (GFR od ≥ 60 do < 90 ml/min) i bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 45 do < 60 ml/min) AUC sitagliptina u plazmi je bio povišen 1,2 puta odnosno 1,6 puta. Budući da povećanja ovog reda nisu klinički značajna, u ovih bolesnika nije potrebna prilagodba doze.

AUC sitagliptina u plazmi bio je povećan približno 2 puta u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 30 do < 45 ml/min) i približno 4 puta u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min), uključujući bolesnike na hemodijalizi u završnoj fazi bubrežne bolesti. Sitagliptin se manjim dijelom uklanjao hemodijalizom (13,5% tijekom hemodijalize u trajanju 3 do 4 sata započete 4 sata nakon primjene doze). Ovaj lijek se ne smije započeti u bolesnika s GFR < 60 ml/min i treba ga prekinuti ako je GFR trajno ispod 45 ml/min. Također se ne smije koristiti u bolesnika u završnoj fazi bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Dapagliflozin

U stanju dinamičke ravnoteže (20 mg dapagliflozina jedanput na dan tijekom 7 dana) u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 i blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega (određeno klirensom joheksola iz plazme) srednja vrijednost sistemske izloženosti dapagliflozinu bila je 32%, 60% odnosno 87% viša nego u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 i normalnom funkcijom bubrega. Izlučivanje glukoze u urin tijekom 24 sata u stanju dinamičke ravnoteže uvelike je ovisilo o bubrežnoj funkciji pa se tako u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i normalnom funkcijom bubrega izlučilo 85 g glukoze na dan, u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega 52 g glukoze na dan, u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega 18 g glukoze na dan, a u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i teškim oštećenjem funkcije bubrega 11 g glukoze na dan. Učinak hemodijalize na izloženost dapagliflozinu nije poznat. Učinak smanjene funkcije bubrega na sistemske izloženosti ocjenjivao se u populacijskom farmakokinetičkom modelu. U skladu s prethodnim rezultatima, AUC predviđen tim modelom bio je veći u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću nego u onih s normalnom funkcijom bubrega i nije se značajno razlikovao u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću koji su imali šećernu bolest tipa 2 i onih koji nisu imali šećernu bolest.

Oštećenje funkcije jetre

Sitagliptin

Nije potrebna prilagodba doze sitagliptina za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh rezultat ≤ 9). Nema kliničkog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh rezultat > 9). Međutim, budući da se sitagliptin prvenstveno izlučuje putem bubrega, ne očekuje se da će teško oštećenje jetre utjecati na farmakokinetiku sitagliptina.

Dapagliflozin

U ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh klasa A i B), srednja vrijednost C_{max} i AUC dapagliflozina bila je do 12% odnosno 36% veća u usporedbi sa zdravim, usklađenim ispitanicima iz kontrolne skupine. Ove razlike nisu smatrane klinički značajnima. U ispitanika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh klasa C) srednja vrijednost C_{max} i AUC dapagliflozina bila je 40% odnosno 67% veća nego u usklađenih zdravih ispitanika iz kontrolne skupine.

Starije osobe

Sitagliptin

Nije potrebna prilagodba doze sitagliptina s obzirom na dob. Prema analizi podataka populacijske farmakokinetike faze I i faze II, dob nema klinički značajnog utjecaja na farmakokinetiku sitagliptina. Stariji ispitanici (65 do 80 godina) imali su približno 19% više koncentracije sitagliptina u plazmi u odnosu na mlađe ispitanike.

Dapagliflozin

Ne dolazi do klinički značajnog povećanja izloženosti dapagliflozinu temeljenog isključivo na dobi u ispitanika u dobi do 70 godina. Međutim, može se očekivati povećana izloženost zbog smanjene funkcije bubrega zbog starije dobi. Nema dovoljno podataka da bi se donijeli zaključci o izloženosti dapagliflozinu bolesnika starijih od 70 godina.

Ostale karakteristike bolesnika

Sitagliptin

Nije potrebna prilagodba doze sitagliptina s obzirom na spol, rasu ili indeks tjelesne mase (ITM). Prema kompozitnoj analizi farmakokinetičkih podataka sitagliptina faze I kao i podataka o populacijskoj farmakokinetici faze I i faze II, ove osobitosti bolesnika nemaju klinički značajnog učinka na farmakokinetiku sitagliptina.

Dapagliflozin

Procijenjeno je da je srednja vrijednost AUC_{ss} dapagliflozina u žena oko 22% veća nego u muškaraca. Nije bilo klinički značajnih razlika u sustavnoj izloženosti dapagliflozinu između ispitanika bijele, crne i azijske rase. Utvrđeno je da se izloženost dapagliflozinu smanjuje s povećanjem tjelesne težine. Zbog toga u bolesnika male tjelesne težine izloženost lijeku može biti nešto veća, a u bolesnika velike tjelesne težine nešto manja. Međutim, razlike u izloženosti nisu se smatrale klinički značajnima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sljedeći podaci su nalazi iz ispitivanja provedenih sa sitagliptinom ili dapagliflozinom pojedinačno.

Sitagliptin

Toksično djelovanje na bubrege i jetru opaženo je kod glodavaca pri 58 puta većoj sistemske izloženosti lijeku od razine izloženosti u ljudi, dok je razina bez učinka utvrđena pri 19 puta većoj od razine izloženosti u ljudi. U štakora su opažene abnormalnosti na sjekutićima pri

razinama izloženosti 67 puta višima od kliničke izloženosti; u 14-tjednom ispitivanju na štakorima utvrđeno je da razina bez učinka, s obzirom na ovaj nalaz, predstavlja izloženost 58 puta veća od razine kliničke izloženosti. Nije poznat značaj ovih nalaza za ljude. Prolazni fizički znakovi povezani s liječenjem, od kojih neki upućuju na neurotoksičnost, poput disanja otvorenih usta, salivacije, povraćanja bijele pjene, ataksije, drhtanja, smanjene aktivnosti i/ili pogrbljenog držanja tijela, opaženi su kod pasa pri razinama izloženosti otprilike 23 puta većima od razina kliničke izloženosti. Histološki je, osim toga, opažena neznatna ili vrlo mala degeneracija skeletnih mišića pri dozama koje su dovele do sistemske izloženosti oko 23 puta veće od razine izloženosti u ljudi. Razina bez učinka za ove nalaze bila je pri razini izloženosti 6 puta većoj od razina kliničke izloženosti

Sitagliptin se u prekliničkim istraživanjima nije pokazao genotoksičnim. Kod miševa nije bio karcinogen. U štakora je opažena povećana incidencija adenoma i karcinoma jetre pri sistemske izloženosti 58 puta većoj od razina izloženosti u ljudi. Budući da je utvrđena korelacija između hepatotoksičnosti i nastanka neoplazija u jetri štakora, pri tako visokoj dozi vjerojatno je povećana incidencija tumora jetre posljedica kroničnog toksičnog djelovanja na jetru. Budući da su sigurnosne granice visoke (19 puta više od razine bez učinka), ove se neoplastičke promjene ne smatraju značajnima za situaciju u ljudi.

Nisu uočeni štetni učinci na plodnost kod mužjaka i ženki štakora kojima je davan sitagliptin prije i tijekom parenja.

U istraživanju pre-/postnatalnog razvoja provedenoj na štakorima, sitagliptin nije pokazao štetne učinke. Istraživanja reproduktivne toksičnosti ukazala su na neznatno veću incidenciju prenatalnih malformacija rebra povezanih s liječenjem (nedostatak, nerazvijenost i valovita rebra) u mladunčadi štakora pri sistemske izloženosti 29 puta većoj od razina izloženosti u ljudi. Toksičnost za majku viđena je kod ženki kunića pri razinama izloženosti 29 puta većim od razina izloženosti u ljudi.

Budući da je granica sigurnosti visoka, ovi nalazi ne upućuju na to da postoji značajan rizik za reprodukciju u ljudi. Sitagliptin se u znatnim količinama izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji (omjer mlijeko/plazma: 4:1).

Dapagliflozin

Neklinički podaci ne otkrivaju posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih istraživanja o sigurnosnoj farmakologiji, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenom potencijalu i plodnosti. Dapagliflozin nije izazvao tumore ni kod miševa ni kod štakora ni u jednoj dozi procijenjenoj u dvogodišnjim istraživanjima karcinogenosti.

Izravna primjena dapagliflozina u mladim štakorima koji su nedavno prestali sisati te neizravna izloženost u kasnom stadiju graviditeta (vremenska razdoblja koja odgovaraju drugom i trećem tromjesečju trudnoće što se tiče sazrijevanja bubrega u ljudi) i tijekom laktacije povezuju se s povećanom incidencijom i/ili težinom proširenja bubrežne nakapnice i tubula u mladunčadi.

Kad je dapagliflozin u istraživanjima juvenilne toksičnosti u štakora primjenjivan izravno od 21. do 90. dana nakon okota, kod svih je razina doza prijavljeno proširenje bubrežne nakapnice i tubula; izloženost mladunčadi pri najnižoj ispitivanoj dozi bila je ≥ 15 puta veća od izloženosti kod maksimalne preporučene doze u ljudi. Ti se nalazi povezuju s porastom težine bubrega i makroskopskim povećanjem bubrega koje se povezuje s dozom, a primijećeno je kod svih doza.

Proširenje bubrežne nakapnice i tubula primijećeno u mladim životinja nije se u potpunosti povuklo u razdoblju oporavka u trajanju od otprilike mjesec dana.

U zasebnom su istraživanju prenatalnog i postnatalnog razvoja štakorice primale lijek od 6. dana gestacije do 21. dana nakon okota, dok je mladunčad neizravno bila izložena lijeku *in utero* i tijekom laktacije. Povećana incidencija ili težina proširenja bubrežne nakapnice primijećena je u odraslom potomstvu liječenih ženki, ali samo kod najviše ispitivane doze (povezana izloženost dapagliflozinu u majki bila je 1415 puta viša, a u mladunčadi 137 puta

viša od izloženosti u ljudi kod primjene maksimalne preporučene doze). Dodatna razvojna toksičnost bila je ograničena na smanjenje tjelesne težine mladunčadi povezano s dozom, a primijećena je samo kod doza ≥ 15 mg/kg/dan (što je povezano s izloženosti u mladunčadi ≥ 29 puta većom od izloženosti u ljudi kod primjene maksimalne preporučene doze). Toksičnost za majku primijećena je samo kod najviše ispitivane doze, a bila je ograničena na prolazna smanjenja tjelesne težine i unosa hrane pri toj dozi. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) s obzirom na razvojnu toksičnost, kod najniže ispitivane doze, povezana je sa sustavnom izloženosti majke koja je približno 19 puta veća od izloženosti u ljudi kod primjene maksimalne preporučene doze.

U dodatnim istraživanjima embriofetalnog razvoja u štakora i kunića, dapagliflozin je primjenjivan u intervalima koji se podudaraju s glavnim razdobljima organogeneze u svakoj vrsti. Niti majčinska niti razvojna toksičnost nisu uočene u kunića ni pri jednoj testiranoj dozi; najviša testirana doza povezana je sa sistemskim višekratnikom izloženosti od približno 1191 puta veće od maksimalne preporučene doze za ljude. U štakora, dapagliflozin nije bio ni embrioletalan ni teratogen pri izloženostima do 1441 puta većim od maksimalne preporučene doze za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična

laktoza hidrat

natrijev škroboglikolat, type A

magnezijev stearat

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran

željezov oksid, žuti

makrogol

talk

željezov oksid, crveni

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/Alu/PVC-Alu perforirani ili ne-perforirani blisteri koji sadrže 28, 30, 60 ili 98 filmom obloženih tableta. Svaki blister strip sadrži 7 ili 10 filmom obloženih tableta. Blisteri su pakirani u kutije.

OPA/Alu/PVC-Alu perforirani blisteri s jediničnom dozom koji sadrže 28x1 ili 98x1 filmom

obloženih tableta. Svaki blister strip sadrži 7 filmom obloženih tableta. Blistrei su pakirani u kutije.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni material potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
Haarlem, 2031 GA
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-502232542

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

23.02.2026. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

-