

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Dasifors 100 mg/10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg sitagliptina (u obliku sitagliptinfosfat hidrata) i 10 mg dapagliflozina (u obliku dapagliflozin propandiolhidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Smečkastožute, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete. Dimenzije tablete: približno 15 x 7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Dasifors je indiciran za liječenje šećerne bolesti tipa 2 u odraslih osoba u dobi od 18 godina i starijih kao dodatak dijeti i tjelovježbi kao supstitucijska terapija u bolesnika u kojih je postignuta odgovarajuća kontrola dapagliflozinom i sitagliptinom koji se daju istodobno u istim dozama kao u kombinaciji, ali kao zasebne tablete.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta od 100 mg sitagliptina/10 mg dapagliflozina jednom dnevno (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

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

Dasifors se ne smije uvoditi u bolesnika s brzinom glomerularne filtracije (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 (ESRD) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ovaj lijek se može koristiti u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre potrebno je procijeniti prije početka i tijekom liječenja. Ne

preporučuje se primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe

Ne preporučuje se prilagođavanje doze na temelju dobi. Potrebno je uzeti u obzir funkciju bubrega i rizik od smanjenja volumena (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

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

Dasifors se uzima peroralno jednom dnevno. Može se uzimati u bilo koje doba dana s hranom ili bez nje. Tableta se mora progutati cijela.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, ili ozbiljne reakcije preosjetljivosti u anamnezi, uključujući anafilaktičku reakciju, anafilaktički šok i angioedem, na bilo koji inhibitor dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Oštećenje funkcije bubrega

Glikemijska učinkovitost dapagliflozina ovisi o bubrežnoj funkciji, a djelotvornost je smanjena u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i vjerojatno je nema u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). U ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min), veći udio ispitanika liječenih dapagliflozinom imao je nuspojave u vidu povećanja kreatinina, fosfora, paratiroidnog hormona (PTH) i hipotenzije, u usporedbi s placebom. Ovaj lijek se ne smije uvoditi u bolesnika s GFR < 60 ml/min i treba ga prekinuti ako je GFR trajno ispod 45 ml/min.

Fiksna kombinacija dapagliflozina/sitagliptina nije ispitivana kod teškog oštećenja funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min) ili u terminalnom stadiju bubrežne bolesti (ESRD).

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre

Postoji ograničeno iskustvo u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Izloženost dapagliflozinu povećana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Fiksna kombinacija sitagliptina/dapagliflozina može se koristiti u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre potrebno je procijeniti prije početka i tijekom liječenja. Ne preporučuje se primjena ovog lijeka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

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 potpunog liječenja), no prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi nekrotizirajućeg ili hemoragičnog pankreatitisa i/ili smrti. Posumnja li se na pankreatitis, mora se prekinuti primjena lijeka Dasifors i lijekova za koje se sumnja da bi ga mogli izazvati; potvrdi li se akutni pankreatitis, liječenje lijekom Dasifors ne smije se ponovno započeti. Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s pankreatitisom u anamnezi.

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 smrtnu 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 bolesnikovo 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, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka Dasifors te hitno započeti s liječenjem (uključujući antibiotike i kirurški debridman).

Reakcije preosjetljivosti

Ovaj lijek se ne smije koristiti u bolesnika koji su imali ozbiljnu reakciju preosjetljivosti na bilo koji inhibitor DPP-4 (vidjeti dio 4.3).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti u bolesnika liječenih sitagliptinom. Te reakcije uključuju anafilaksiju, angioedem i ekfolijativna stanja kože uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (vidjeti dio 4.8). Ove su reakcije nastupile unutar prva 3 mjeseca nakon početka liječenja, a u nekim slučajevima prijavljene su već nakon prve doze. Pri sumnji na reakciju preosjetljivosti mora se prekinuti uzimanje lijeka Dasifors. Treba procijeniti druge moguće uzroke te započeti liječenje dijabetesa drugim lijekovima.

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).

Bulozni pemfigoid

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je bulozni pemfigoid u bolesnika koji uzimaju inhibitore DPP-4, uključujući sitagliptin. Pri sumnji na bulozni pemfigoid treba prekinuti liječenje lijekom Dasifors.

Zatajenje srca

Iskustvo s primjenom dapagliflozina pri NYHA stupnju IV je ograničeno.

Infiltracijska kardiomiopatija

Bolesnici s infiltracijskom kardiomiopatijom nisu se ispitivali.

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 podležeću 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.

Primjena s lijekovima za koje je poznato da uzrokuju hipoglikemiju

U kliničkim ispitivanjima sitagliptina kao monoterapije ili kao dio kombinirane terapije s lijekovima za koje nije poznato da uzrokuju hipoglikemiju (tj. metforminom i/ili agonistom PPAR γ), stope prijavljenih hipoglikemija u bolesnika koji su uzimali sitagliptin bile su podjednake onoj u bolesnika koji su uzimali placebo.

I sitagliptin i dapagliflozin mogu zasebno povećati rizik od hipoglikemije u kombinaciji s inzulinom ili inzulinskim sekretagogom (vidjeti dio 4.8). Ako se ovaj lijek koristi u kombinaciji s inzulinom ili inzulinskim sekretagogom (sulfonilureja), može biti potrebno smanjenje doze inzulina ili sulfonilureje kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

Laboratorijske pretrage mokraće

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

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 inzulinski 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 Dasifors u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Farmakokinetičke interakcije

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.

Učinak drugih lijekova na dapagliflozin ili sitagliptin

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.

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, itraconazol, 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 dapagliflozina ili sitagliptina na druge lijekove

Dapagliflozin

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.

Sitagliptin

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*.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni dapagliflozina i sitagliptina u trudnica. 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). Istraživanja na životinjama sa sitagliptinom pokazala su reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude. Stoga se Dasifors ne smije uzimati tijekom trudnoće. Ako se utvrdi trudnoća, liječenje lijekom Dasifors mora se obustaviti.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se dapagliflozin i sitagliptin i/ili njihovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. 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). Istraživanja na životinjama pokazala su da se sitagliptin izlučuje u mlijeko životinja. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dasifors se ne smije uzimati za vrijeme dojenja.

Plodnost

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

4.7 Učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Dasifors 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 omaglica. 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

Dapagliflozin

Najčešće prijavljene nuspojave u svim kliničkim ispitivanjima bile su genitalne infekcije.

Sitagliptin

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

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u nastavku razvrstane su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava. Učestalost pojavljivanja definirana je u skladu sa sljedećim konvencijama:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost	
		Dapagliflozin	Sitagliptin
Infekcije i infestacije	vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije ^{*,1,2} , infekcije mokraćnih puteva ^{*,1,3}	često	-
	gljivična infekcija ^{**}	manje često	-
	nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena) ^{1,4}	vrlo rijetko	-
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija	-	rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke odgovore ^{4,5}	-	nepoznata učestalost
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipoglikemija (kad se primjenjuje sa sulfonilurejom ili inzulinom) ^{1,4}	vrlo često	često
	deplecija volumena ^{1,6}	manje često	-
	žeđ	manje često	-
	dijabetička ketoacidoza ^{1,4,7}	rijetko	-
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	često	manje često
	glavobolja	-	često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	intersticijska bolest pluća ⁵	-	nepoznata učestalost
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija ^{**}	manje često	manje često
	suha usta ^{**}	manje često	-
	povraćanje ⁵	-	nepoznata učestalost
	akutni pankreatitis ^{4,5,8}	-	nepoznata učestalost
	hemoragijski i	-	nepoznata učestalost

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost	
		Dapagliflozin	Sitagliptin
	nekrotizirajući pankreatitis sa ili bez smrtnog ishoda ^{4,5}		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip ^{4,5,9}	često	nepoznata učestalost
	angioedem ^{4,5}	vrlo rijetko	nepoznata učestalost
	pruritus ⁵	-	manje često
	urtikarija ^{4,5}	-	nepoznata učestalost
	kožni vaskulitis ^{4,5}	-	nepoznata učestalost
	eksfolijativna stanja kože uključujući Stevens-Johnsonov sindrom ^{4,5}	-	nepoznata učestalost
	bulozni pemfigoid ⁵	-	nepoznata učestalost
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima ^{*,5}	često	nepoznata učestalost
	artralgija ⁵	-	nepoznata učestalost
	mialgija ⁵	-	nepoznata učestalost
	artropatija ⁵	-	nepoznata učestalost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	dizurija	često	-
	poliurija ^{*,10}	često	-
	nikturija ^{**}	manje često	-
	tubulointersticijski nephritis	vrlo rijetko	-
	oštećenje funkcije bubrega ⁵	-	nepoznata učestalost
	akutno zatajenje bubrega ⁵	-	nepoznata učestalost
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	vulvovaginalni pruritus ^{**} genitalni pruritus ^{**}	manje često	-
Pretrage	povišene vrijednosti hematokrita ¹¹	često	-
	smanjen bubrežni klirens kreatinina tijekom početnog liječenja ¹	često	
	dislipidemija ¹²	često	
	povišene vrijednosti kreatinina u krvi tijekom početnog liječenja ^{**,1}	manje često	-
	povišene vrijednosti ureje u krvi ^{**}	manje često	-
	smanjenje tjelesne težine ^{**}	manje često	-

* Prijavljeno u $\geq 2\%$ ispitanika liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg i $\geq 1\%$ češće te u najmanje 3 ispitanika više nego kod primjene placeba.

** Ocijenjeno od strane ispitivača kao moguće povezano, vjerojatno povezano ili povezano s ispitivanim liječenjem i prijavljeno u $\geq 0,2\%$ ispitanika i $\geq 0,1\%$ češće odnosno u najmanje 3 ispitanika više liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg, nego u onih koji su primali placebo.

¹ Za dodatne informacije vidjeti odgovarajući odjeljak u nastavku.

² Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije uključuju npr. unaprijed određene preporučene pojmove:

vulvovaginalna gljivična infekcija, vaginalna infekcija, balanitis, gljivična genitalna infekcija, vulvovaginalna kandidijaza, vulvovaginitis, kandidalni balanitis, genitalna kandidijaza, genitalna infekcija, genitalna infekcija u muškaraca, infekcija penisa, vulvitis, bakterijski vaginitis, apsces vulve.

³ Infekcije mokraćnog sustava uključuju sljedeće preporučene pojmove, navedene prema redoslijedu učestalosti: infekcija mokraćnog sustava, cistitis, infekcija mokraćnog sustava čiji je uzročnik *Escherichia*, infekcija mokraćnog i spolnog sustava, pijelonefritis, trigonitis, uretritis, infekcija bubrega i prostatitis.

⁴ Vidjeti dio 4.4.

⁵ Nuspojave su otkrivene praćenjem nakon stavljanja lijeka u promet.

⁶ Deplecija volumena uključuje, primjerice, unaprijed određene preporučene pojmove: dehidracija, hipovolemija, hipotenzija.

⁷ Prijavljeno u ispitivanju kardiovaskularnih ishoda provedenom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (DECLARE). Učestalost se temelji na godišnjoj stopi.

⁸ Vidjeti odlomak „*Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti TECOS*“ u nastavku.

⁹ Nuspojava je identificirana tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. Osip uključuje sljedeće preporučene pojmove, navedene prema redoslijedu učestalosti u kliničkim ispitivanjima: osip, generalizirani osip, pruritički osip, makularni osip, makulopapularni osip, pustularni osip, vezikularni osip i eritematozni osip. U kliničkim ispitivanjima kontroliranim aktivnim lijekom i placebo (dapagliflozin, N=5936, sve kontrole, N=3403), učestalost osipa bila je slična za dapagliflozin (1,4%) i sve kontrole (1,4%).

¹⁰ Poliurija uključuje preporučene pojmove: polakizurija, poliurija, pojačano mokrenje.

¹¹ Srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost hematokrita bila je 2,30% kod primjene dapagliflozina u dozi od 10 mg i -0,33% kod primjene placeba. Vrijednosti hematokrita >55% prijavljene su u 1,3% ispitanika liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg naspram 0,4% ispitanika koji su primali placebo.

¹² Srednje vrijednosti postotnih promjena u odnosu na početne vrijednosti kod primjene dapagliflozina u dozi od 10 mg u odnosu na placebo bile su: ukupni kolesterol 2,5% naspram 0,0%; HDL kolesterol 6,0% naspram 2,7%; LDL kolesterol 2,9% naspram -1,0%; trigliceridi -2,7% naspram -0,7%.

Opis odabranih nuspojava

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.

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 studiji u kojoj 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 placebo. Epizode jake hipoglikemije prijavljene su u 58 (0,7%) bolesnika liječenih dapagliflozinom te 83 (1,0%) bolesnika koja su primala placebo.

Deplecija volumena

Prema objedinjenim sigurnosnim podacima iz 13 ispitivanja, reakcije koje ukazuju na depleciju volumena (uključujući prijave dehidracije, hipovolemije ili hipotenzije) prijavljene su u 1,1% ispitanika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i u 0,7% ispitanika koji su primali placebo; ozbiljne reakcije javile su se u $< 0,2\%$ ispitanika, podjednako među onima koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i onima koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju DECLARE broj bolesnika s događajima koji su ukazivali na depleciju volumena bio je ujednačen među liječenim skupinama: 213 (2,5%) u skupini liječenoj dapagliflozinom te 207 (2,4%) u onoj koja je primala placebo. Ozbiljni štetni događaji prijavljeni su kod 81 (0,9%) bolesnika liječenog dapagliflozinom te 70 (0,8%) onih koji su primali placebo. Među liječenim su skupinama događaji u načelu bili ujednačeni u podskupinama prema dobi, primjeni diuretika, krvnom tlaku i primjeni inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE)/blokatora receptora angiotenzina II tipa 1. Među bolesnicima koji su na početku ispitivanja imali $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zabilježeno je 19 ozbiljnih štetnih događaja koji su ukazivali na depleciju volumena u skupini liječenoj dapagliflozinom te 13 događaja u skupini koja je primala placebo.

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).

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 placebo (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.

Povišene razine kreatinina

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 ≥ 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.

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 liječenim 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.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil dapagliflozina opažen u kliničkom ispitivanju provedenom u djece u dobi od 10 i više godina sa šećernom bolešću tipa 2 (vidjeti dio 5.1) bio je sličan onom opaženom u ispitivanjima u odraslih.

U kliničkim ispitivanjima sitagliptina u pedijatrijskih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u dobi od 10 do 17 godina, profil nuspojava bio je usporediv s onim opaženim u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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 podataka o predoziranju fiksnom kombinacijom sitagliptina/dapagliflozina. U slučaju predoziranja potrebno je započeti odgovarajuće potpuno liječenje prema kliničkom statusu bolesnika.

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 potpuno liječenje u skladu s kliničkim statusom bolesnika. Uklanjanje dapagliflozina hemodijalizom nije ispitano.

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.

U slučaju predoziranja treba primijeniti uobičajene potporne mjere, npr. ukloniti neapsorbirani materijal iz gastrointestinalnog trakta, uvesti kliničko praćenje (uključujući i EKG) i po potrebi započeti potpurnu terapiju.

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.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Dapagliflozin

Dapagliflozin je vrlo snažan (K_i : 0,55 nM), selektivan i reverzibilan inhibitor SGLT2. Inhibicija SGLT2 djelovanjem dapagliflozina smanjuje reapsorpciju glukoze iz glomerularnog filtrata u proksimalnom bubrežnom tubulu, istodobno smanjujući i reapsorpciju natrija, što dovodi do izlučivanja glukoze kroz urin i osmotske diureze. Dakle, dapagliflozin povećava isporuku natrija u distalni tubul, što povećava tubuloglomerularnu povratnu spregu i smanjuje intraglomerularni tlak. U kombinaciji s osmotskom diurezom, to dovodi do smanjenja volumnog preopterećenja, sniženja krvnog tlaka te smanjenja predopterećenja i zaopterećenja, što bi moglo imati povoljne učinke na srčano remodeliranje i dijastoličku funkciju te očuvati bubrežnu funkciju. Povoljni srčani i bubrežni učinci dapagliflozina nisu isključivo ovisni o učinku na snižavanje razine glukoze u krvi te nisu ograničeni na bolesnike sa šećernom bolešću, što je dokazano u ispitivanjima DAPA-HF, DELIVER i DAPA-CKD. Drugi učinci uključuju porast vrijednosti hematokrita i smanjenje tjelesne težine.

Dapagliflozin poboljšava razine glukoze u plazmi i natašte i postprandijalno smanjujući reapsorpciju glukoze u bubrežima, što dovodi do izlučivanja glukoze urinom. To je izlučivanje glukoze (glikozurički učinak) vidljivo nakon prve doze, kontinuirano traje tijekom 24-satnog doznog intervala i održava se za cijelog trajanja liječenja. Količina glukoze koja se ovim mehanizmom izluči putem bubrega ovisi o koncentraciji glukoze u krvi i brzini glomerularne filtracije (GFR). Stoga nije izgledno da će u ispitanika s normalnom razinom glukoze u krvi dapagliflozin uzrokovati hipoglikemiju. Dapagliflozin ne ometa normalnu endogenu proizvodnju glukoze kao odgovor na hipoglikemiju. Dapagliflozin djeluje neovisno o lučenju inzulina i djelovanju inzulina. U kliničkim ispitivanjima dapagliflozina opaženo je poboljšanje procjene modela homeostaze za funkciju beta-stanica (HOMA beta-stanica).

SGLT2 je selektivno eksprimiran u bubrežima. Dapagliflozin ne inhibira druge prijenosnike glukoze važne za prijenos glukoze u periferna tkiva i > 1400 puta je selektivniji za SGLT2 nego za SGLT1, najvažniji prijenosnik u crijevima odgovoran za apsorpciju glukoze.

Sitagliptin

Sitagliptin pripada skupini oralnih antihiperglikemijskih lijekova koji se zovu inhibitori dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4). Poboljšana regulacija glikemije opažena s ovim lijekom vjerojatno je posredovana povišenjem razina aktivnih inkretinskih hormona. Inkretinski hormoni, uključujući peptid-1 nalik glukagonu (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) te inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozu (engl. *glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP), tijekom dana se izlučuju u crijevima, a njihove razine rastu nakon obroka. Inkretini su dio endogenog sustava koji sudjeluje u

fiziološkoj regulaciji homeostaze glukoze. Kad je koncentracija glukoze u krvi normalna ili povišena, GLP-1 i GIP povećavaju sintezu inzulina i njegovo otpuštanje iz beta stanica gušterače putem unutarstaničnih signalnih puteva koji uključuju ciklički AMP. U životinjskim modelima dijabetesa tipa 2 dokazano je da liječenje s GLP-1 ili inhibitorima DPP-4 poboljšava odgovor beta stanica na glukozu te stimulira biosintezu i otpuštanje inzulina. S višim razinama inzulina poboljšava se unos glukoze u tkiva. Uz to, GLP-1 snižava lučenje glukagona iz alfa stanica gušterače. Zbog snižene koncentracije glukagona, uz istodobno povišene razine inzulina, smanjuje se proizvodnja glukoze u jetri, što dovodi do sniženja razina glukoze u krvi. Učinci GLP-1 i GIP-a su ovisni o glukozu, tako da se pri niskim koncentracijama glukoze u krvi ne opaža stimulacija otpuštanja inzulina niti supresija lučenja glukagona putem GLP-1. I za GLP-1 i za GIP vrijedi da stimuliraju otpuštanje inzulina čim se razina glukoze u krvi povisi iznad normalnih koncentracija. Nadalje, GLP-1 ne ometa normalan odgovor glukagona na hipoglikemiju. Aktivnost GLP-1 i GIP-a ograničava enzim DPP-4 koji brzo hidrolizira inkretinske hormone u neaktivne oblike. Sitagliptin sprječava hidrolizu inkretinskih hormona putem DPP-4, čime povećava koncentraciju aktivnih oblika GLP-1 i GIP-a u plazmi. Podizanjem aktivnih inkretinskih razina, sitagliptin povećava otpuštanje inzulina i snižava razine glukagona ovisno o razini glukoze. U bolesnika s dijabetesom tipa 2 s hiperglikemijom, ove promjene u razinama inzulina i glukagona dovode do sniženja hemoglobina A1c (HbA1c) te nižih koncentracija glukoze u krvi natašte i poslije obroka. Mehanizam djelovanja sitagliptina ovisan je o glukozu i razlikuje se od mehanizma djelovanja sulfonilureja, koje pojačavaju lučenje inzulina čak i kada su razine glukoze u krvi niske i mogu dovesti do hipoglikemije u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i u normalnih ispitanika. Sitagliptin je potentan i visoko selektivan inhibitor enzima DPP-4 te pri terapijskim koncentracijama ne inhibira nijemu vrlo srodne enzime DPP-8 ili DPP-9.

Farmakodinamički učinci

Dapagliflozin

U zdravih ispitanika i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 je nakon primjene dapagliflozina primijećeno povećanje količine glukoze izlučene urinom. U ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su tijekom 12 tjedana primali dozu dapagliflozina od 10 mg na dan u urin je izlučeno otprilike 70 g glukoze na dan (što odgovara 280 kcal/dan). Znakovi održanog izlučivanja glukoze primijećeni su u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su primali dozu dapagliflozina od 10 mg na dan u trajanju do 2 godine.

Ovo izlučivanje glukoze urinom potaknuto dapagliflozinom dovodi i do osmotske diureze i povećanja volumena urina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Povećanje volumena urina u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg održalo se do 12. tjedna, a volumen se povećao na približno 375 ml/dan. Povećanje volumena urina povezano je s blagim i prolaznim povećanjem izlučivanja natrija urinom koje nije bilo udruženo s promjenama koncentracije natrija u serumu.

Izlučivanje mokraćne kiseline urinom također se privremeno povećalo (tijekom 3-7 dana), a bilo je popraćeno trajnim smanjenjem koncentracije mokraćne kiseline u serumu. U 24. tjednu se smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u serumu kretalo od -48,3 do -18,3 mikromola/l (-0,87 do -0,33 mg/dl).

Sitagliptin

U dvodnevnom ispitivanju u zdravih ispitanika, sitagliptin primijenjen samostalno povisio je koncentracije aktivnog GLP-1, dok je metformin primijenjen samostalno povisio koncentracije aktivnog i ukupnog GLP-1 do sličnih vrijednosti. Istodobna primjena sitagliptina i metformina imala je dodani učinak na koncentracije aktivnog GLP-1. Sitagliptin je, ali ne i metformin, povisio koncentracije aktivnog GIP-a.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U 24-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, kliničkom ispitivanju faze 3 s paralelnim skupinama s produžetkom od 24 tjedna, 432 bolesnika s dijabetesom randomizirana su da primaju dapagliflozin 10 mg/dan ili placebo dodan sitagliptinu 100 mg/dan, sa ili bez metformina (1500 mg/dan). Demografske i osnovne karakteristike bolesnika bile su uravnotežene između liječenja; prosječna dob bila je ~55 godina, 55% su bili muškarci, prosječna tjelesna težina bila je ~90 kg, prosječno trajanje dijabetesa bilo je 5,7 godina. Početne vrijednosti HbA1c i razine glukoze u plazmi natašte (FPG) bile su 7,9% (63,0 mmol/mol) i 162,2 mg/dl (9,0 mmol/l) za skupinu koja je primala dapagliflozin te 8,0% (64,0 mmol/mol) i 163 mg/dL (9,0 mmol/l) za placebo. U 24. tjednu dapagliflozin je značajno smanjio srednje razine HbA1c (-0,5% [-4,9 mmol/mol]) u odnosu na placebo (0,0% [+0,4 mmol/mol], razlika -0,5% [-5,2 mmol/mol], $p<0001$). Dapagliflozin je smanjio tjelesnu težinu u odnosu na placebo (-2,1 naspram -0,3 kg) i smanjio razine HbA1c u bolesnika s početnim vrijednostima $\geq 8,0\%$ (-0,8% [8,7 mmol/mol] nasuprot 0,0% [0,3 mmol/mol]) i razinama FPG (-24,1 mg/dl [-1,3 mmol/l] nasuprot 3,8 mg/dl [0,2 mmol/l]). Poboljšanje glikemije i težine uočeno u 24. tjednu održalo se do 48. tjedna. Nuspojave su bile uravnotežene između skupina, osim češćih simptoma genitalnih infekcija s dapagliflozinom (24 tjedna, 19/225 [8,4%]; 48 tjedana, 22/225 [9,8%]) u usporedbi s placebo (24 tjedna, 1/226 [0,4%]; 48 tjedana, 1/226 [0,4%]).

Randomizirano, otvoreno, aktivno kontrolirano kliničko ispitivanje paralelnih skupina faze 3 uključivalo je odrasle dijabetičare s HbA1c $\geq 8\%$ (64 mmol/mol) i $\leq 11\%$ (97 mmol/mol). Bolesnici (N=415) su randomizirani u omjeru 1:1:1 da primaju jedanput dnevno ili dapagliflozin/sitagliptin/metformin (10 mg/100 mg/1000 mg), sitagliptin/metformin (100 mg/1000 mg) ili dapagliflozin/metformin (10 mg/1000 mg). Primarna krajnja točka bila je srednja vrijednost promjene HbA1c od početne vrijednosti do 16. tjedna. U 16. tjednu, prilagođeno srednje smanjenje HbA1c od početne vrijednosti bilo je značajno veće s trostrukom terapijom dapagliflozinom/sitagliptinom/metforminom (-1,73% [-19,9 mmol/mol] u usporedbi sa sitagliptinom/metforminom (-1,28% [-14,1 mmol/mol], razlika -0,46% [-5,1 mmol/mol], $p<0,001$) i u usporedbi s dapagliflozinom/metforminom (-1,33% [-14,6 mmol/mol], razlika -0,4% [-4,4 mmol/mol], $p<0,001$). Udio bolesnika s bilo kojim neželjenim događajem bio je sličan u sve tri skupine liječenja.

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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_t 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.

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 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, 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).

Distribucija

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.

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%).

Biotransformacija

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.

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.

Eliminacija

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 neizmijenjenom obliku. Nakon primjene [^{14}C]-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.

Nakon peroralne doze [^{14}C]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 ($\text{IC}_{50}=160\text{ }\mu\text{M}$) ili p-glikoproteinom (do $250\text{ }\mu\text{M}$) 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.

Linearnost

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

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

Oštećenje funkcije bubrega

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 sistemska izloženost 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.

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).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A i B) srednja vrijednost $C_{\max}$ dapagliflozina bila je do 12% viša, a AUC-a do 36% viša nego u odgovarajućih zdravih kontrolnih ispitanika. Ove se razlike nisu smatrale klinički značajnima. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) srednja vrijednost $C_{\max}$ dapagliflozina bila je 40% viša, a AUC-a 67% viša nego u odgovarajućih zdravih kontrolnih ispitanika.

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

Starije osobe (≥ 65 godina)

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.

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.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika i farmakodinamika (glikozurija) dapagliflozina u djece sa šećernom bolešću tipa 2 u dobi od 10 do 17 godina bile su slične onima opaženima u odraslih sa šećernom bolešću tipa 2.

Farmakokinetika sitagliptina (nakon jedne doze od 50 mg, 100 mg ili 200 mg) ispitivala se u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 10 do 17 godina) sa šećernom bolešću tipa 2. U toj je populaciji AUC sitagliptina u plazmi prilagođen za dozu bio približno 18% niži nego u odraslih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nakon primjene doze od 100 mg. Ta se razlika u odnosu na odrasle bolesnike ne smatra klinički značajnom s obzirom na ujednačen farmakokinetički/farmakodinamički odnos između doza od 50 mg i 100 mg. Nisu provedena ispitivanja sitagliptina u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina.

Spol, rasa i tjelesna težina

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.

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.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Dapagliflozin

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Izravna primjena dapagliflozina u mladim štakora 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 izloženošću 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 izloženošću majke koja je približno 19 puta veća od izloženosti u ljudi kod primjene maksimalne preporučene doze.

Sitagliptin

Toksično djelovanje na bubrege i jetru opaženo je kod glodavaca pri 58 puta većoj sistemskoj 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 razine 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 razine kliničke izloženosti.

Sitagliptin se u pretkliničkim istraživanjima nije pokazao genotoksičnim. Kod miševa nije bio karcinogen. U štakora je opažena povećana incidencija adenoma i karcinoma jetre pri sistemskoj izloženosti 58 puta većoj od razine 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.

Istraživanja reproduktivne toksičnosti ukazala su na neznatno veću incidenciju prenatalnih malformacija rebra povezanih s liječenjem (nedostatak, nerazvijenost i valovita rebra) u mladunčadi štakora pri sistemskoj izloženosti 29 puta većoj od razine izloženosti u ljudi. Toksičnost za majku viđena je kod ženki kunića pri razinama izloženosti 29 puta većim od razine 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).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
manitol
hidroksipropilceluloza
krospovidon (vrsta A)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol)
makrogol 3350
titanijev dioksid (E171)
talk
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmom obloženih tableta, u kutiji.
Blister (OPA/Al/PVC//Al), kalendarsko pakiranje: 14, 28, 56, 84 ili 98 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Perforirani blister s jediničnom dozom (OPA/Al/PVC//Al): 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 ili 100 x 1 filmom obložena tableta, u kutiji.

Perforirani blister s jediničnom dozom (OPA/Al/PVC//Al), kalendarsko pakiranje: 14 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 84 x 1 ili 98 x 1 filmom obložena tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-504333284

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

09. travnja 2025./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-