

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Dagraduo, 100 mg/10 mg, film tablete

INN: sitagliptin/dapagliflozin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 100 mg sitagliptina (u obliku sitagliptin-fosfat, monohidrata) i 10 mg dapagliflozina (u obliku dapagliflozin propanediol, monohidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Ovalne, bikonveksne film tablete braonkastožute boje. Dimenzije tablete: približno 15 x 7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Dagraduo je indikovano za lečenje dijabetesa melitusa tipa 2 kod odraslih osoba, starosti 18 godina i starijih, kao dodatak režimu ishrane i fizičkoj aktivnosti, kao supstituciona terapija kod pacijenata kod kojih je postignuta odgovarajuća kontrola istovremenom primenom odvojenih tableta sitagliptina i dapagliflozina u istim dozama koje se nalaze u ovoj kombinaciji.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta u dozi od 100 mg sitagliptina / 10 mg dapagliflozina jednom dnevno (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Propuštena doza

Ako se propusti doza i preostalo je ≥ 12 sati do primene sledeće doze, treba je uzeti. Ako se propusti doza i preostalo je < 12 sati do primene sledeće doze, propuštenu dozu treba preskočiti i sledeću treba uzeti u uobičajeno vreme.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Lek Dagraduo ne sme uvoditi kod pacijenata sa brzinom glomerularne filtracije (GFR) < 60 ml/min i treba prekinuti primenu ako se vrednost GFR održava ispod 45 ml/min. Takođe, ne sme se primenjivati kod pacijenata u terminalnom stadijumu bolesti bubrega (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ovaj lek može da se koristi kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Pacijente sa umerenim oštećenjem funkcije jetre treba pregledati pre uvođenja terapije i tokom lečenja.

Ne preporučuje se primena kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.4).

Starije osobe

Ne preporučuje se prilagođavanje doze na osnovu starosne dobi. Treba uzeti u obzir funkciju bubrega i rizik od smanjenja volumena (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost ovog leka kod dece i adolescenata uzrasta od 0 do < 18 godina još nisu utvrđene. Nema raspoloživih podataka.

Način primene

Lek Dagra duo se uzima oralno jednom dnevno. Može se uzimati u bilo koje doba dana, sa hranom ili bez nje. Tabletu treba progutati celu.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1, ili oizbiljne reakcije preosetljivosti u anamnezi, uključujući anafilaktičku reakciju, anafilaktički šok, i angioedem, na bilo koji inhibitor dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4) (videti odeljke 4.4 i 4.8).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Dagra duo se ne sme koristiti kod pacijenata sa dijabetesom melitusom tipa 1 (videti u odeljku 4.4 „Dijabetesna ketoacidoza“).

Oštećenje funkcije bubrega

Glikemijska efikasnost dapagliflozina zavisi od funkcije bubrega i efikasnost je smanjena kod pacijenata koji imaju umereno oštećenje funkcije bubrega i može da u potpunosti izostane kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2). Kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min) lečenih dapagliflozinom, neželjene reakcije u vidu povećanja vrednosti kreatinina, fosfora, paratireoidnog hormona (PTH) kao i hipotenzije, javile su se u većem procentu u odnosu na pacijente koji su primali placebo. Ovaj lek se ne sme uvoditi kod pacijenata sa GFR < 60 ml/min i treba prekinuti primenu ako se vrednost GFR održava ispod 45 ml/min.

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

Upotreba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre

Iskustva iz kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre su ograničena. Izloženost dapagliflozinu je povećana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Fiksna kombinacija sitagliptina/dapagliflozina može da se koristi kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Pacijente sa umerenim oštećenjem funkcije jetre treba pregledati pre uvođenja terapije i tokom lečenja. Ne preporučuje se primena ovog leka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2).

Akutni pankreatitis

Upotreba inhibitora DPP-4 je bila povezana sa rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa (videti odeljak 4.8). Pacijentima treba predložiti karakterističan simptom akutnog pankreatitisa: perzistentan, težak bol u abdomenu. Uočeno je povlačenje pankreatitisa nakon prekida terapije sitagliptinom (sa suportivnom terapijom ili bez nje), ali je u veoma retkim slučajevima zabeležen nekrotizirajući ili hemoragični pankreatitis i/ili smrtni ishod. Ako se posumnja na pankreatitis, mora se prekinuti

primenu leka Dagrado i drugih potencijalno suspektih lekova. Ako se potvrdi pankreatitis, lečenje lekom Dagrado se ne sme ponovo započeti. Potreban je oprez kod pacijenata sa pankreatitisom u anamnezi.

Deplecija volumena i/ili hipotenzija

Svojim mehanizmom delovanja dapagliflozin pojačava diurezu, što može dovesti do umerenog sniženja krvnog pritiska, koje je uočeno u kliničkim ispitivanjima (videti odeljak 5.1). Taj efekat može biti izraženiji kod pacijenata sa veoma visokim koncentracijama glukoze u krvi.

Potreban je oprez kod pacijenata kod kojih sniženje krvnog pritiska izazvano primenom dapagliflozina može da predstavlja rizik, kao što su to pacijenti na antihipertenzivnoj terapiji koji u anamnezi imaju hipotenziju ili stariji pacijenti.

Kod pacijenata kod kojih su istovremeno prisutna stanja koja mogu da dovedu do deplecije volumena (npr. gastrointestinalne bolesti), preporučuje se pažljivo praćenje stanja volumena (npr. fizikalni pregled, merenje krvnog pritiska, laboratorijske analize uključujući određivanje vrednosti hematokrita i elektrolita). Savetuje se privremeni prekid terapije ovim lekom kod pacijenata kojima se javi deplecija volumena, dok se ona ne koriguje (videti odeljak 4.8).

Dijabetesna ketoacidoza

Zabeleženi su retki slučajevi dijabetesne ketoacidoze (DKA), uključujući životno ugrožavajuće slučajeve i slučajeve sa smrtnim ishodom, kod pacijenata lečenih inhibitorima SGLT2, uključujući dapagliflozin. U brojnim slučajevima ispoljavanje ovog stanja je bilo atipično, sa samo umereno povećanom koncentracijom glukoze u krvi, manje od 14 mmol/l (250 mg/dl).

Rizik od dijabetesne ketoacidoze se mora uzeti u obzir u slučaju pojave nespecifičnih simptoma kao što su mučnina, povraćanje, anoreksija, bol u abdomenu, prekomerna žeđ, otežano disanje, konfuzija, neuobičajen umor ili pospanost. Ako se ovi simptomi pojave, potrebno je odmah proveriti da li se kod pacijenta radi o ketoacidozi, bez obzira na koncentraciju glukoze u krvi. Kod pacijenata sa suspektom ili dijagnostikovanom DKA mora odmah da se prekine terapija ovim lekom.

Lečenje treba privremeno prekinuti kod pacijenata koji su hospitalizovani zbog velikih hirurških procedura ili akutnih ozbiljnih bolesti. Kod ovih pacijenata se preporučuje praćenje koncentracije ketona. Prednost se daje merenju koncentracije ketona u krvi, a ne u urinu. Terapija dapagliflozinom može ponovo da se uvede kada se koncentracija ketona normalizuju, a stanje pacijenta stabilizuje.

Pre početka terapije ovim lekom je potrebno razmotriti moguće predisponirajuće faktore za ketoacidozu u anamnezi pacijenta.

Pacijenti koji mogu imati veći rizik od pojave DKA uključuju pacijente sa smanjenom rezervom funkcije beta-ćelija (npr. pacijenti sa dijabetesom tipa 2 koji imaju smanjenu vrednost C-peptida ili pacijenti sa latentnim autoimunskim dijabetesom kod odraslih (engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA), pacijenti sa pankreatitisom u anamnezi), pacijente sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, pacijente kojima su smanjene doze insulina i pacijente sa povećanim potrebama za insulinom zbog akutne bolesti, hirurške intervencije ili prekomernog konzumiranja alkohola. Inhibitore SGLT2 kod ovih pacijenata treba pažljivo primenjivati.

Ne preporučuje se ponovno uvođenje terapije inhibitorom SGLT2 kod pacijenata kod koji se javila DKA tokom terapije inhibitorom SGLT2, osim ako ne postoji neki drugi jasan uzročni faktor koji je identifikovan i otklonjen.

Bezbednost i efikasnost fiksne kombinacije sitagliptina/dapagliflozina kod pacijenata sa dijabetesom tipa 1 nije utvrđena i ne sme se koristiti za lečenje pacijenata sa dijabetesom tipa 1. DKA je zabeležena sa čestom učestalošću u ispitivanjima dijabetesa melitusa tipa 1 sa dapagliflozinom.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournier-ova gangrena)

Nakon stavljanja leka u promet prijavljeni su slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa perineuma (poznatog i kao Fournier-ova gangrena) kod pacijenata ženskog i muškog pola koji su uzimali inhibitore SGLT2 (videti odeljak 4.8). To je redak, ali ozbiljan neželjeni događaj koji može biti životno ugrožavajući i zahteva hitnu hiruršku intervenciju i lečenje antibioticima.

Pacijentima treba savetovati da potraže medicinsku pomoć ako uoče kombinaciju simptoma bola, osetljivosti (na dodir), eritema ili oticanja u genitalnom ili perinealnom području, uz povišenu telesnu temperaturu ili slabost. Potrebno je imati na umu da nekrotizirajućem fasciitisu mogu prethoditi urogenitalna infekcija ili perinealni apsces. Ako se sumnja na Fournier-ovu gangrenu, treba prekinuti terapiju lekom Dagrađu i hitno započeti lečenje (uključujući antibiotike i hirurški debridman).

Reakcije preosetljivosti

Ovaj lek se ne sme primenjivati kod pacijenata koji su imali ozbiljnu reakciju preosetljivosti na bilo koji inhibitor DPP-4 (videti odeljak 4.3).

Prijavljene su ozbiljne reakcije preosetljivosti kod pacijenata lečenih sitagliptinom nakon stavljanja leka u promet. Te reakcije su uključivale anafilaksu, angioedem i ekfolijativna stanja kože, uključujući Stevens-Johnson-ov sindrom (videti odeljak 4.8). Pojava ovih reakcija je primećena u prva 3 meseca nakon uvođenja terapije, a u nekim slučajevima su zabeležene i nakon prve doze. Ako se posumnja na reakciju preosetljivosti, primenu leka Dagrađu mora se prekinuti. Treba proceniti druge moguće uzroke ovog događaja i uvesti drugu terapiju za dijabetes.

Infekcije urinarnog trakta

Izlučivanje glukoze urinom može biti povezano sa povećanim rizikom od infekcije urinarnog trakta (videti odeljak 4.8). Zato kod lečenja pijelonefritisa ili urosepse mora se razmotriti privremeni prekid terapije ovim lekom.

Starije osobe (starosti ≥ 65 godina)

Kod starijih pacijenata može biti povećan rizik od deplecije volumena i veća je verovatnoća da se leče diureticima.

Kod starijih pacijenata postoji veća verovatnoća od oštećenja funkcije bubrega i/ili lečenja antihipertenzivnim lekovima koji mogu da izmene funkciju bubrega, kao što su inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE-I) i blokatori receptora angiotenzina II tipa 1 (ARB). U slučaju oštećenja funkcije bubrega, za starije pacijente važe iste preporuke za praćenje kao i za sve ostale pacijente (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Bulozni pemfigoid

Nakon stavljanja leka u promet zabeležene su prijave buloznog pemfigoida kod pacijenata koji su uzimali inhibitore DPP-4, uključujući sitagliptin. Ako se posumnja na bulozni pemfigoid, primenu leka Dagrađu treba prekinuti.

Srčana insuficijencija

Iskustva sa primenom dapagliflozina kod pacijenata klase IV prema NYHA klasifikaciji su ograničena.

Infiltracijska kardiomiopatija

Pacijenti sa infiltracijskom kardiomiopatijom nisu ispitivani.

Povećane vrednosti hematokrita

Pri lečenju dapagliflozinom zapažene su povećane vrednosti hematokrita (videti odeljak 4.8).

Pacijente sa izraženo povećanim vrednostima hematokrita potrebno je pratiti i ispitati radi utvrđivanja postojanja osnovne hematološke bolesti.

Amputacije donjih ekstremiteta

U dugotrajnim kliničkim studijama sa inhibitorima SGLT2 zabeleženo je povećanje broja slučajeva

amputacije donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnih prstiju). Nije poznato da li ovo predstavlja dejstvo grupe lekova. Kao i sve druge pacijente sa dijabetesom, važno je posavetovati pacijente sa dijabetesom o rutinskoj preventivnoj nezi stopala.

Primena sa lekovima za koje je poznato da izazivaju hipoglikemiju

U kliničkim ispitivanjima primene sitagliptina u obliku monoterapije i kao sastavnog dela kombinovane terapije sa lekovima za koje nije poznato da izazivaju hipoglikemiju (tj. metformin i/ili agonisti PPAR γ), učestalost prijave hipoglikemije kod pacijenata koji su primenjivali sitagliptin bila je slična kao kod pacijenata koji su uzimali placebo.

Obe aktivne supstance, sitagliptin i dapagliflozin, mogu zasebno da povećaju rizik od hipoglikemije u kombinaciji sa sekretagogom insulina (videti odeljak 4.8). Ako se ovaj lek koristi u kombinaciji sa insulinom ili sekretagogom insulina (derivatom sulfoniluree), možda će biti potrebno smanjenje doze insulina ili derivata sulfoniluree da bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

Laboratorijske analize urina

Zbog mehanizma delovanja dapagliflozina, pacijenti koji uzimaju ovaj lek imaju pozitivan nalaz testa glukoze u urinu.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Diuretici

Dapagliflozin može da pojača diuretičko dejstvo tiazida i diuretika Henleove petlje i može da poveća rizik od dehidracije i hipotenzije (videti odeljak 4.4).

Insulin i sekretagozi insulina

Insulin i sekretagozi insulina, poput derivata sulfoniluree, izazivaju hipoglikemiju. Iz tog razloga mogu biti potrebne manje doze insulina ili nekog sekretagoga insulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije, kada se navedeni lekovi primenjuju u kombinaciji sa lekom Dagrado kod pacijenata sa dijabetesom melitusom tipa 2 (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Farmakokinetičke interakcije

Metabolizam dapagliflozina primarno se odvija putem glukuronidne konjugacije koja je posredovana UDP-glukuronoziltransferazom 1A9 (UGT1A9).

U *in vitro* ispitivanjima, dapagliflozin nije inhibirao izoenzime citohroma P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, niti je indukovao CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4. Zato se ne očekuje da bi dapagliflozin mogao da izmeni metabolički klirens istovremeno primenjenih lekova koje ovi enzimi metabolišu.

Uticaj drugih lekova na dapagliflozin ili sitagliptin

Dapagliflozin

Ispitivanja interakcija sprovedena sa zdravim ispitanicima, uglavnom sa primenom jedne doze, ukazuju na to da metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, vogliboz, hidrohlortiazid, bumetanid, valsartan ni simvastatin ne menjaju farmakokinetiku dapagliflozina.

Nakon istovremene primene dapagliflozina sa rifampicinom (induktorom različitih aktivnih transportera i enzima koji metabolišu lekove), primećeno je smanjenje sistemske izloženosti (AUC) dapagliflozinu od 22%, ali bez klinički značajnog dejstva na izlučivanje glukoze urinom tokom 24 časa. Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Ne očekuje se klinički značajno dejstvo sa drugim induktorima (npr. karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom).

Nakon istovremene primene dapagliflozina sa mefenaminskom kiselinom (inhibitor UGT1A9), zabeleženo je povećanje sistemske izloženosti dapagliflozinu od 55%, ali bez klinički značajnog dejstva na izlučivanje glukoze urinom tokom 24 časa. Ne preporučuje se prilagođavanje doze.

Sitagliptin

Klinički podaci navedeni u nastavku ukazuju da je rizik od klinički značajnih interakcija sa istovremeno primenjenim lekovima mali.

In vitro ispitivanja ukazuju na to da je glavni enzim odgovoran za ograničen metabolizam sitagliptina CYP3A4, uz učešće CYP2C8. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, metabolizam, uključujući i onaj putem CYP3A4, ima malu ulogu u klirensu sitagliptina. Metabolizam može da ima važniju ulogu u eliminaciji sitagliptina kada je prisutno teško oštećenje funkcije bubrega ili u terminalnom stadijumu bolesti bubrega (ESRD). Iz tog razloga je moguće da snažni inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromicin) mogu da izmene farmakokinetiku sitagliptina kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili ESRD. Dejstvo snažnih inhibitora CYP3A4 u prisustvu oštećenja bubrega nije procenjivano u kliničkim ispitivanjima.

Studije transporta u *in vitro* uslovima su pokazale da je sitagliptin supstrat p-glikoproteina i organski anjonski transporter-3 (OAT3). Probenecid je *in vitro* inhibirao transport sitagliptina posredstvom OAT3, ipak, smatra se da je rizik od klinički značajnih interakcija mali. Istovremena primena inhibitora OAT3 nije ispitivana u *in vivo* uslovima.

Metformin: Istovremena primena višestrukih doza od 1000 mg metformina dva puta dnevno sa 50 mg sitagliptina nije značajno izmenila farmakokinetiku sitagliptina kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2.

Ciklosporin: Sprovedeno je ispitivanje za procenu dejstva ciklosporina, snažnog inhibitora p-glikoproteina, na farmakokinetiku sitagliptina. Istovremena primena pojedinačne oralne doze od 100 mg sitagliptina i pojedinačne oralne doze od 600 mg ciklosporina povećala je vrednosti AUC sitagliptina za približno 29% i C_{max} za 68%. Smatra se da ove izmene u farmakokinetici sitagliptina nemaju klinički značaj. Renalni klirens sitagliptina nije bio značajno izmenjen. Zato se ne očekuju značajne interakcije sa drugim inhibitorima p-glikoproteina.

Uticaj sitagliptina ili dapagliflozina na druge lekove

Dapagliflozin

Dapagliflozin može da poveća izlučivanje litijuma putem bubrega i koncentracija litijuma u krvi može da bude smanjena. Nakon uvođenja i promena doze dapagliflozina treba češće kontrolisati koncentracije litijuma u serumu. Uputite pacijenta lekaru koji je propisao litijum radi praćenja koncentracija litijuma.

U studijama interakcija sprovedenim kod zdravih ispitanika, uglavnom sa primenom pojedinačne doze, dapagliflozin nije uticao na farmakokinetiku metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidrohloriazida, bumetanida, valsartana, digoksina (P-gp supstrata) ni varfarina (S-varfarina, supstrata CYP2C9) kao ni antikoagulantno dejstvo varfarina mereno INR-om. Kombinacija pojedinačne doze dapagliflozina od 20 mg i simvastatina (supstrata CYP3A4) dovela je do povećanja vrednosti AUC simvastatina za 19% i povećanja vrednosti AUC simvastatinske kiseline za 31%. Povećanje izloženosti simvastatinu i simvastatinskoj kiselinu ne smatra se klinički značajnim.

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

Ne preporučuje se praćenje kontrole glikemije pomoću 1,5-AG testa zato što merenja pomoću 1,5-AG nisu pouzdana za procenu kontrole glikemije kod pacijenata koji uzimaju SGLT2 inhibitore. Preporučuje se primena drugih metoda za praćenje kontrole glikemije.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija su sprovedene samo kod odraslih pacijenata.

Sitagliptin

Sitagliptin ima mali uticaj na koncentracije digoksina u plazmi. Nakon istovremene primene digoksina u dozi od 0,25 mg sa sitagliptinom u dozi od 100 mg jednom dnevno tokom 10 dana, vrednost AUC u za digoksin u plazmi bila je povećana prosečno 11%, a C_{max} u plazmi za oko 18%. Ne preporučuje se prilagođavanje doze digoksina. Međutim, pacijenti kod kojih postoji rizik od toksičnosti digoksina moraju se pratiti kada se sitagliptin i digoksin primenjuju istovremeno.

Podaci iz *in vitro* ispitivanja pokazuju da sitagliptin ne inhibira niti indukuje izoenzime CYP450. U kliničkim studijama sitagliptin nije značajno izmenio farmakokinetiku metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, varfarina ni oralnih kontraceptiva, čime su dobijeni *in vivo* dokazi o niskoj sklonosti ka interakcijama sa supstratima CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i transporterom organskih katjona (engl. *organic cationic transporter*, OCT). Sitagliptin može da bude blagi inhibitor p-glikoproteina *in vivo*.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni dapagliflozina i sitagliptina kod trudnica. Studije dapagliflozina na pacovima su pokazala toksično dejstvo na razvoj bubrega u vremenskom periodu koji odgovara drugom i trećem tromesečju trudnoće kod ljudi (videti odeljak 5.3). Studije sitagliptina na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost pri velikim dozama (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat. Zato se lek Dagrađuo ne sme koristiti tokom trudnoće. Ako se utvrdi trudnoća, terapiju lekom Dagrađuo treba prekinuti.

Dojenje

Nije poznato da li se dapagliflozin i sitagliptin i/ili njihovi metaboliti izlučuju u majčino mleko kod ljudi. Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci dobijeni kod životinja pokazali su da dolazi do izlučivanja dapagliflozina/metabolita u mleko, kao i do farmakološki posredovanih dejstava leka kod dojenih mladunaca (videti odeljak 5.3). Studije na životinjama su pokazale da se sitagliptin izlučuje u mleko životinja. Ne može se isključiti rizik po novorođenče/odojče. Dagrađuo se ne sme koristiti tokom dojenja.

Plodnost

Nije ispitivan uticaj dapagliflozina i sitagliptina na plodnost kod ljudi. Podaci iz studija na životinjama ne ukazuju da lečenje dapagliflozinom ili sitagliptinom ima dejstvo na fertilitet kod mužjaka i ženki.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Dagrađuo nema nikakav ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Prilikom upravljanja vozilima ili rukovanjem mašinama treba uzeti u obzir da je zabeležena vrtoglavica u studijama sa sitagliptinom. Osim toga, pacijenti se moraju upozoriti na rizik od hipoglikemije kad se koristi u kombinaciji sa drugim antidijabeticima za koje se zna da izazivaju hipoglikemiju (npr. derivati sulfoniluree ili insulin).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Dapagliflozin

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije u svim kliničkim studijama bile su genitalne infekcije.

Sitagliptin

Zabeležene su ozbiljne neželjene reakcije, uključujući pankreatitis i reakcije preosetljivosti. Zabeležena je hipoglikemija kod primene u kombinaciji sa derivatima sulfoniluree (4,7%–13,8%) i insulinom (9,6%) (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije navedene u nastavku klasifikovane su po učestalosti i sistemima organa. Kategorije učestalosti su definisane prema sledećoj konvenciji:

- Veoma često ($\geq 1/10$),
- Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- Retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- Veoma retko ($< 1/10\ 000$),
- Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija sistema organa	Neželjene reakcije	Učestalost	
		Dapagliflozin	Sitagliptin
Infekcije i infestacije	Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije ^{*,1,2} Infekcije urinarnog trakta ^{*,1,3}	Često	-
	Gljivična infekcija ^{**}	Povremeno	-
	Nekrotizirajući <i>fasciitis perineuma</i> (<i>Fournier-ova gangrena</i>) ^{1,4}	Veoma retko	-
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Trombocitopenija	-	Retko
Poremećaji imunskog sistema	Reakcije preosetljivosti uključujući anafilaktičke odgovore ^{4,5}	-	Nepoznata učestalost
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipoglikemija (kada se primenjuje sa derivatima sulfoniluree ili insulinom) ^{1,4}	Veoma često	Često
	Deplecija volumena ^{1,6}	Povremeno	-
	Žeđ	Povremeno	-
	Dijabetesna ketoacidoza ^{1,4,7}	Retko	-
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica	Često	Povremeno
	Glavobolja	-	Često
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Intersticijalna bolest pluća ⁵	-	Nepoznata učestalost
Gastrointestinalni poremećaji	Konstipacija ^{**}	Povremeno	Povremeno
	Suva usta ^{**}	Povremeno	-
	Povraćanje ⁵	-	Nepoznata učestalost
	Akutni pankreatitis ^{4,5,8}	-	Nepoznata učestalost

	Hemoragija i nekrotizirajući pankreatitis sa smrtnim ishodom ili bez njega ^{4,5}	-	Nepoznata učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip ^{4,5,9}	Često	Nepoznata učestalost
	Angioedem ^{4,5}	Veoma retko	Nepoznata učestalost
	Pruritus ⁵	-	Povremeno
	Urtikarija ^{4,5}	-	Nepoznata učestalost
	Kutani vaskulitis ^{4,5}	-	Nepoznata učestalost
	Eksfolijativna stanja kože, uključujući <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom ^{4,5}	-	Nepoznata učestalost
	Bulozni pemfigoid ⁵	-	Nepoznata učestalost
Poremećaji mišićno-koštanog sistema 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 urinarnog sistema	Dizurija	Često	-
	Poliurija ^{*,10}	Često	-
	Nokturija ^{**}	Povremeno	-
	Tubulointersticijski nefritis	Veoma retko	-
	Oštećena funkcija bubrega ⁵	-	Nepoznata učestalost
	Akutna renalna insuficijencija ⁵	-	Nepoznata učestalost
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Vulvovaginalni pruritus ^{**} Genitalni pruritus ^{**}	Povremeno	-
Ispitivanja	Povećana vrednost hematokrita ¹¹	Često	-
	Smanjen renalni klirens kreatinina tokom početne terapije ¹	Često	-
	Dislipidemija ¹²	Često	-
	Povećane vrednosti kreatinina u krvi tokom početne terapije ^{**,1}	Povremeno	-
	Povećana vrednost uree u krvi ^{**}	Povremeno	-
	Smanjenje telesne mase ^{**}	Povremeno	-

*Zabeleženo kod $\geq 2\%$ ispitanika i $\geq 1\%$ češće, a kod najmanje više od 3 ispitanika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg, nego kod primene placeba.

**Zabeleženo od strane ispitivača kao moguće povezano, verovatno povezano ili povezano sa ispitivanom terapijom i prijavljeno kod $\geq 0,2\%$ ispitanika i $\geq 0,1\%$ češće, odnosno kod najmanje više od 3 ispitanika lečenih

dapagliflozinom u dozi od 10 mg, u poređenju sa placebom.

¹Za dodatne informacije videti odgovarajući odeljak u nastavku.

²Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije uključuju (prema prethodno definisanim preporučenim terminima): vulvovaginalnu gljivičnu infekciju, vaginalnu infekciju, balanitis, genitalnu gljivičnu infekciju, vulvovaginalnu kandidijazu, vulvovaginitis, kandidijalni balanitis, genitalnu kandidijazu, genitalnu infekciju, genitalnu infekciju kod muškaraca, infekciju penisa, vulvitis, bakterijski vaginitis, apsces vulve.

³Infekcije urinarnog trakta (prema preporučenim terminima), uključuju sledeće, navedeno po redosledu učestalosti: infekcije urinarnog trakta, cistitis, infekcije urinarnog trakta čiji je uzročnik *Escherichia*, infekcije genitourinarnog trakta, pijelonefritis, trigonitis, uretritis, infekcija bubrega i prostatitis.

⁴Videti odeljak 4.4.

⁵Neželjene reakcije su primećene tokom praćenja nakon stavljanja leka u promet.

⁶Deplecija volumena uključuje (prema prethodno definisanim preporučenim terminima), npr.: dehidraciju, hipovolemiju, hipotenziju.

⁷Zabeleženo u ispitivanju kardiovaskularnih ishoda sprovedenom kod pacijenata sa dijabetesom melitusom tipa 2 (DECLARE). Učestalost se zasniva na godišnjoj stopi.

⁸Videti u nastavku „*Studija kardiovaskularne bezbednosti TECOS*“.

⁹Neželjena reakcija je primećena tokom praćenja nakon stavljanja leka u promet. Osip uključuje sledeće (prema preporučenim terminima) navedeno prema redosledu učestalosti u kliničkim studijama: osip, generalizovani osip, osip sa pruritisom, makularni osip, makulopapularni osip, pustularni osip, vezikularni osip i eritematozni osip. U kliničkim ispitivanjima kontrolisanim aktivnim lekom i placebom (dapagliflozin, N=5936, sve kontrole, N=3403), učestalost osipa bila je slična kod dapagliflozina (1,4%) i svih kontrola (1,4%).

¹⁰Poliurija uključuje (prema preporučenim terminima): polakiuriju, poliuriju, povećano izlučivanje urina.

¹¹Prosečna promena vrednosti hematokrita u odnosu na početnu vrednost bila je 2,30 % kod primene dapagliflozina u dozi od 10 mg u odnosu na -0,33% kod primene placeba. Vrednosti hematokrita > 55 % zabeležene su kod 1,3 % ispitanika lečenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg u odnosu na 0,4% ispitanika koji su primali placebo.

¹²Prosečna vrednost procentualnih promena u odnosu na početnu vrednost kod primene dapagliflozina u dozi od 10 mg u odnosu na placebo, iznosila je: ukupni holesterol 2,5% u odnosu na 0,0%; HDL holesterol 6,0% u odnosu na 2,7%; LDL holesterol 2,9% u odnosu na 1,0%; trigliceridi -2,7% u odnosu na -0,7%.

Opis pojedinih neželjenih reakcija

Dapagliflozin

Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije

U objedinjenim podacima o bezbednosti iz 13 ispitivanja, vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije zabeležene su kod 5,5% ispitanika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i kod 0,6% ispitanika koji su primali placebo. Infekcije su većinom bile blage do umerene pa su ispitanici odgovorili na početni ciklus standardnog lečenja i retko su morali da prekinu lečenje dapagliflozinom. Ove infekcije su bile češće kod žena (kod 8,4% onih lečenih dapagliflozinom i kod 1,2% onih koje su primale placebo), dok je kod ispitanika sa infekcijom u anamnezi postojala veća verovatnoća ponovnog razvoja infekcije.

U studiji DECLARE, broj pacijenata sa ozbiljnim neželjenim događajima genitalnih infekcija bio je mali i uravnotežen: po 2 pacijenta u grupi koja je primala dapagliflozin i onoj koja je primala placebo.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournier-ova gangrena)

Nakon stavljanja leka u promet zabeleženi slučajevi *Fournier*-ove gangrene kod pacijenata koji su uzimali inhibitore SGLT2, uključujući dapagliflozin (videti odeljak 4.4).

U studiji DECLARE sprovedenoj kod 17 160 pacijenata sa dijabetesom melitusom tipa 2 tokom medijane vremena izloženosti leku od 48 meseci, ukupno je prijavljeno 6 slučajeva *Fournier*-ove gangrene, jedan u grupi pacijenata lečenih dapagliflozinom i 5 u grupi koja je primala placebo.

Hipoglikemija

Učestalost hipoglikemije zavisila je od vrste osnovnog lečenja koje se primenjivalo u kliničkim studijama dijabetesa melitusa.

U studijama u kojima je dapagliflozin primenjen kao monoterapija ili kao dodatna terapija metforminu ili sitagliptinu (sa ili bez metformina), učestalost blažih epizoda hipoglikemije bila je slična (< 5%) u svim ispitivanim grupama, uključujući i onu koja je primala placebo do 102. nedelje lečenja. U svim studijama teže epizode hipoglikemije su bile povremene i slične među grupama koje su primale dapagliflozin ili placebo. U ispitivanjima u kojima je primenjivan kao dodatna terapija lečenju derivatima sulfoniluree odnosno insulinom, zabeležene su veće stope hipoglikemije (videti odeljak 4.5).

U ispitivanju ovog leka u obliku dodatne terapije glimepiridu u 24. i 48. nedelji blaže epizode hipoglikemije češće su beležene u grupi koja je primala dapagliflozin u dozi od 10 mg i glimepirid (6,0% i 7,9%, tim redosledom), nego u grupi koja je primala placebo u kombinaciji sa glimepiridom (2,1% i 2,1%, tim redosledom).

U ispitivanju leka u obliku dodatne terapije insulinu, kod ispitanika lečenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg u kombinaciji sa insulinom, prijavljene su epizode teške hipoglikemije kod 0,5% ispitanika u 24. nedelji, i kod 1,0% ispitanika u 104. nedelji, a kod 0,5% ispitanika lečenih kombinacijom placeba i insulina u 24. i 104. nedelji. Kod ispitanika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg u kombinaciji sa insulinom manje epizode hipoglikemije su prijavljene kod 40,3% ispitanika u 24. nedelji i kod 53,1% ispitanika u 104. nedelji, a kod ispitanika koji su primali placebo u kombinaciji sa insulinskom terapijom, manje epizode hipoglikemije su prijavljene kod 34,0% ispitanika u 24. nedelji i kod 41,6% ispitanika u 104. nedelji.

U studiji u kojoj je dapagliflozin primenjen u kombinaciji sa metforminom i derivatima sulfoniluree, u trajanju do 24 nedelje, nisu prijavljene epizode teške hipoglikemije. Manje epizode hipoglikemije su bile zabeležene kod 12,8% ispitanika koji su primili dapagliflozin u dozi od 10 mg u kombinaciji sa metforminom i derivatima sulfoniluree, i kod 3,7% ispitanika koji su primili placebo u kombinaciji sa metforminom i derivatima sulfoniluree.

U studiji DECLARE nije zapažen povećan rizik od teške hipoglikemije uz terapiju dapagliflozinom u poređenju sa placebo. Epizode teške hipoglikemije prijavljene su kod 58 (0,7%) pacijenata lečenih dapagliflozinom i kod 83 (1,0%) pacijenta koji su primali placebo.

Deplecija volumena

U objedinjenim podacima o bezbednosti iz 13 studija, reakcije koje su ukazivale na depleciju volumena (uključujući prijave dehidracije, hipovolemije ili hipotenzije) zabeležene su kod 1,1% ispitanika koji su primili dapagliflozin u dozi od 10 mg, odnosno kod 0,7% ispitanika koji su primali placebo. Ozbiljne reakcije javile su se kod < 0,2% ispitanika, podjednako među onima koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i onima koji su primali placebo (videti odeljak 4.4).

U studiji DECLARE, broj pacijenata sa događajima koji su ukazivali na depleciju volumena bio je ujednačen među lečenim grupama: 213 (2,5%) u grupi lečejoj dapagliflozinom i 207 (2,4%) u onoj koja je primala placebo. Ozbiljni neželjeni događaji prijavljeni su kod 81 pacijenta (0,9%) lečenog dapagliflozinom i 70 (0,8%) onih koji su primali placebo. Događaji su generalno bili ravnomerno raspoređeni na terapijske grupe u svim podgrupama prema starosnoj dobi, primeni diuretika, krvnom pritisku i primeni inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima (engl. *angiotensin converting enzyme*, ACE) / blokatora receptora angiotenzina II tipa 1 (engl. *angiotensin II receptor blockers*, ARB). Među pacijentima koji su na početku ispitivanja imali eGFR < 60 ml/min/1,73 m² zabeleženo je 19 ozbiljnih neželjenih događaja koji su ukazivali na depleciju volumena u grupi lečejoj dapagliflozinom i 13 događaja u grupi koja je primala placebo.

Diabetesna ketoacidoza kod dijabetesa melitusa tipa 2

U studiji DECLARE sa medijanom vremena izloženosti od 48 meseci, slučajevi dijabetesne

ketoacidoze (DKA) zabeleženi su kod 27 pacijenata u grupi koja je primala dapagliflozin u dozi od 10 mg i kod 12 pacijenata u grupi koja je primala placebo. Ti događaji su bili ravnomerno raspoređeni tokom celokupnog perioda trajanja studije. Od 27 pacijenata u grupi koja je primala dapagliflozin kod kojih je zabeležen DKA, njih 22 su u trenutku nastupanja događaja istovremeno primali insulinsku terapiju. Precipitirajući faktori za razvoj DKA bili su u skladu sa očekivanima za populaciju pacijenata sa dijabetesom melitusom tipa 2 (videti odeljak 4.4).

Infekcije urinarnog trakta

U objedinjenim podacima o bezbednosti iz 13 studija, infekcije urinarnog trakta češće su prijavljivane kod primene dapagliflozina u dozi od 10 mg u poređenju sa placebom (4,7% u poređenju sa 3,5%; videti odeljak 4.4). Infekcije su većinom bile blage do umerene pa su ispitanici odgovorili na početni ciklus standardnog lečenja i retko su morali da prekinu lečenje dapagliflozinom. Ove infekcije su bile češće kod žena, dok je kod ispitanika sa infekcijom u anamnezi postojala veća verovatnoća ponovnog razvoja infekcije.

U studiji DECLARE ozbiljne infekcije urinarnog trakta prijavljene su ređe kod primene dapagliflozina u dozi od 10 mg nego kod primene placeba: 79 događaja (0,9%) naspram 109 događaja (1,3%).

Povećane vrednosti kreatinina

Neželjene reakcije povezane sa povećanim vrednostima kreatinina su grupisane (npr. smanjen bubrežni klirens kreatinina, oštećenje funkcije bubrega, povećane vrednosti kreatinina u krvi i smanjena brzina glomerularne filtracije). Prema objedinjenim bezbednosnim podacima iz 13 studija, ovako grupisane reakcije prijavljene su kod 3,2% pacijenata koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg, odnosno kod 1,8% pacijenata koji su primali placebo. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega ili blagim oštećenjem funkcije bubrega (početna vrednost eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) ovako grupisane reakcije prijavljene su kod 1,3% pacijenata koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i kod 0,8% pacijenata koji su primali placebo. Te reakcije imale su veću učestalost kod pacijenata sa početnom vrednošću eGFR ≥ 30 i < 60 ml/min/1,73 m² (18,5% pacijenata koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg naspram 9,3% onih koji su primali placebo).

Dalja procena pacijenata kod kojih su se javili neželjeni događaji u vezi sa bubrežima pokazala je da su se kod većine njih vrednosti kreatinina u serumu promenile za ≤ 44 mikromola/l ($\leq 0,5$ mg/dl) u odnosu na početne vrednosti. Povećanje vrednosti kreatinina je obično bilo prolazno sa nastavkom terapije ili reverzibilno nakon prekida terapije.

U studiji DECLARE koja je uključivala starije pacijente i pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega (eGFR manji od 60 ml/min/1,73 m²), eGFR se u obe lečene grupe smanjivao tokom vremena. Nakon godinu dana, srednja vrednost eGFR bila je nešto manja, a nakon 4 godine nešto veća u grupi lečenoj dapagliflozinom u odnosu na onu koja je primala placebo.

Sitagliptin

Kao dodatak prethodno opisanim neželjenim reakcijama koje su povezane sa uzimanjem leka, neželjene reakcije prijavljene bez obzira na uzročno-posledičnu povezanost sa terapijom, a koje su se javile kod najmanje 5% pacijenata i to češće kod pacijenata lečenih sitagliptinom, uključivale su infekciju gornjeg respiratornog trakta i nazofaringitis. Dodatna neželjena iskustva zabeležena bez obzira na uzročno-posledičnu povezanost sa terapijom koja su se javljala češće kod pacijenata lečenih sitagliptinom (nisu dostigla nivo od 5%, ali su se pojavljivale sa incidencom od $> 0,5\%$ većom sa sitagliptinom u odnosu na kontrolnu grupu), uključivala su osteoartritis i bol u ekstremitetima.

Neke neželjene reakcije su zabeležene češće u studijama kombinovane primene sitagliptina sa drugim lekovima za lečenje dijabetesa nego u studijama monoterapije sitagliptinom. One su obuhvatale hipoglikemiju (učestalost veoma česta uz kombinaciju derivata sulfoniluree i metformina), influencu (često sa insulinom (sa ili bez metformina)), mučninu i povraćanje (često sa metforminom), nadimanje (često sa metforminom ili pioglitazonom), konstipaciju (često sa kombinacijom derivata sulfoniluree i metformina), periferni edem (često sa pioglitazonom ili kombinacijom pioglitazona i metformina),

somnolenciju i dijareju (povremeno sa metforminom) i suva usta (povremeno sa insulinom (sa ili bez metformina)).

Studija kardiovaskularne bezbednosti TECOS

Studija procene kardiovaskularnih ishoda kod primene sitagliptina (engl. *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*, TECOS) uključivala je 7332 pacijenata lečenih sitagliptinom u dozi od 100 mg dnevno (ili 50 mg dnevno ako je početna brzina glomerularne filtracije (eGFR) bila ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²) i 7339 pacijenata koji su primali placebo u populaciji pacijenata predviđenoj za lečenje. Obe terapije su bile dodatak standardnoj terapiji u cilju postizanja regionalnih standardnih vrednosti HbA1c i kardiovaskularnih (KV) faktora rizika. Ukupna incidenca ozbiljnih neželjenih događaja kod pacijenata lečenih sitagliptinom bila je slična kao kod pacijenata koji su primali placebo.

U populaciji pacijenata predviđenoj za lečenje incidenca teške hipoglikemije kod pacijenata koji su na početku ispitivanja koristili insulin i/ili derivate sulfoniluree iznosila je 2,7% kod pacijenata lečenih sitagliptinom i 2,5% kod pacijenata koji su primali placebo. Incidenca teške hipoglikemije kod pacijenata koji nisu koristili insulin i/ili derivate sulfoniluree na početku ispitivanja iznosila je 1,0% kod pacijenata lečenih sitagliptinom i 0,7% kod pacijenata koji su primali placebo. Incidenca nezavisno potvrđenih događaja pankreatitisa iznosila je 0,3% kod pacijenata lečenih sitagliptinom i 0,2% kod pacijenata koji su primali placebo.

Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil dapagliflozina zabeležen u kliničkim studijama sprovedenim kod dece uzrasta 10 godina i starije sa dijabetesom melitusom tipa 2 (videti odeljak 5.1) bio je sličan onome koji je zabeležen u studijama kod odraslih ispitanika.

U kliničkim studijama sa sitagliptinom kod pedijatrijskih pacijenata sa dijabetesom melitusom tipa 2 uzrasta 10 do 17 godina bio je sličan kao kod odraslih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema dostupnih podataka o predoziranju fiksnom kombinacijom sitagliptina/dapagliflozina. U slučaju predoziranja treba uvesti odgovarajuću suportivnu terapiju koju nalaže klinički status pacijenta.

Dapagliflozin

Dapagliflozin nije imao toksičnih efekata kod zdravih ispitanika pri primeni pojedinačnih oralnih doza do 500 mg (50 puta većim od maksimalne preporučene doze kod ljudi). Kod ovih ispitanika se glukoza mogla utvrditi u urinu u vremenskom periodu koji je zavisio od doze (najmanje 5 dana za dozu od 500 mg), bez izveštaja o dehidraciji, hipotenziji ili disbalansu elektrolita, kao i bez klinički

značajnog uticaja na QTc interval. Incidenca hipoglikemije bila je slična kao kod primene placeba. U kliničkim studijama u kojima su doze do 100 mg jednom dnevno (10 puta veće od maksimalne preporučene doze kod ljudi), primenjivane tokom 2 nedelje kod zdravih ispitanika i ispitanika sa dijabetesom tipa 2, incidenca hipoglikemije bila je nešto viša nego kod ispitanika koji su primali placebo i nije bila povezana sa dozom. Stope neželjenih događaja, uključujući dehidraciju i hipotenziju, bile su slične kao kod ispitanika koji su primali placebo, i nisu primećene klinički značajne promene laboratorijskih parametara povezane sa dozom, uključujući vrednosti elektrolita u serumu i biohemijske parametre funkcije bubrega.

U slučaju predoziranja treba uvesti odgovarajuću suportivnu terapiju u skladu sa kliničkim statusom pacijenta. Uklanjanje dapagliflozina hemodijalizom nije ispitivano.

Sitagliptin

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima na zdravim ispitanicima primenjivane su pojedinačne doze sitagliptina do 800 mg. U jednoj studiji sa dozom sitagliptina od 800 mg uočeno je minimalno produženje QTc intervala, koje se nije smatralo klinički značajnim. Nema iskustava sa dozama većim od 800 mg u kliničkim ispitivanjima. U studijama faze I, u kojima su primenjivane višestruke doze leka, nisu uočene kliničke neželjene reakcije zavisne od doze sitagliptina, kada je primenjivan u dozama do 600 mg dnevno tokom perioda do 10 dana, kao ni u dozama od 400 mg dnevno tokom perioda do 28 dana.

U slučaju predoziranja po potrebi treba primeniti uobičajene suportivne mere, na primer uklanjanje neresorbovanog leka iz gastrointestinalnog trakta, uvođenje kliničkog praćenja (uključujući i elektrokardiogram) i po potrebi uvođenje suportivne terapije.

Sitagliptin se u manjoj meri može ukloniti dijalizom. U kliničkim studijama približno 13,5% uzete doze leka uklonjeno je iz organizma hemodijalizom u trajanju od 3 do 4 sata. Ako je klinički opravdano, može da se razmotri produženje hemodijalize. Nije poznato da li sitagliptin može da se ukloni iz organizma peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu (antidijabetici), kombinacije lekova koji snižavaju glukozu u krvi za oralnu primenu, ATC šifra: A10BD29

Mehanizam dejstva

Dapagliflozin

Dapagliflozin je vrlo snažan (K_i : 0,55 nM), selektivan i reverzibilan inhibitor SGLT2. Inhibicija SGLT2 dapagliflozinom smanjuje reapsorpciju glukoze iz glomerularnog filtrata u proksimalnim bubrežnim tubulama uz istovremeno smanjenje reapsorpcije natrijuma što dovodi do izlučivanja glukoze putem urina i osmotske diureze. Dapagliflozin tako povećava isporuku natrijuma u distalne tubule što povećava tubuloglomerularnu povratnu spregu i smanjuje intraglomerularni pritisak. U kombinaciji sa osmotskom diurezom, to dovodi do smanjenja preopterećenja volumena, snižavanja krvnog pritiska i manjeg preopterećenja i postopterećenja srca (*preload* i *afterload*), što može da ima korisna dejstva na srčano remodelovanje i dijasolnu funkciju, kao i očuvanje funkcije bubrega. Korisna dejstva dapagliflozina na srce i bubrege nisu isključivo zavisna od njegovog dejstva na snižavanje koncentracije glukoze i nisu ograničena na pacijente sa dijabetesom, kako je pokazano u studijama DAPA-HF, DELIVER i DAPA-CKD. Druga dejstva uključuju povećanje vrednosti hematokrita i smanjenje telesne mase.

Dapagliflozin poboljšava koncentracije glukoze u plazmi, kako natašte, tako i postprandijalno, smanjujući reapsorpciju glukoze u bubrežima što dovodi do izlučivanja glukoze urinom. Ovakvo izlučivanje glukoze (glukozurično dejstvo) vidljivo je posle prve doze, ono traje tokom doznog intervala od 24 časa i održava se tokom trajanja terapije. Količina glukoze koja se eliminiše putem bubrega pomoću ovog mehanizma zavisi od koncentracije glukoze u krvi i brzine glomerularne filtracije (GFR). Zato kod ispitanika sa normalnom koncentracijom glukoze u krvi, dapagliflozin ima sklonost ka izazivanju hipoglikemije. Dapagliflozin ne ometa normalnu endogenu proizvodnju glukoze koja predstavlja odgovor na hipoglikemiju. Dapagliflozin deluje nezavisno od sekrecije insulina i dejstva insulina. U kliničkim studijama sa dapagliflozinom, uočeno je poboljšanje procene modela homeostaze za funkciju beta ćelija (beta ćelije HOMA).

SGLT2 je selektivno izražen u bubrežima. Dapagliflozin ne inhibira druge transportere glukoze koji su važni za transport glukoze u periferna tkiva i on je > 1400 puta selektivniji za SGLT2 u odnosu na SGLT1, glavni transporter u crevima odgovoran za apsorpciju glukoze.

Sitagliptin

Sitagliptin spada u klasu oralnih antihiperglikemijskih lekova koji se nazivaju inhibitori dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4). Poboljšanje kontrole glikemije zabeleženo kod primene ovog leka može da bude posredovano povećanjem vrednosti aktivnih hormona inkretina. Inkretini, uključujući peptid-1 sličan glukagonu (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) i insulinotropni polipeptid zavisn od glukoze (engl. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*, GIP) luče se u crevima tokom dana, a njihove vrednosti se povećavaju kao odgovor na unošenje hrane. Inkretini su deo endogenog sistema koji je uključen u fiziološku kontrolu homeostaze glukoze. Kada koncentracija glukoze u krvi ima normalne ili povećane vrednosti, GLP1 i GIP povećavaju sintezu insulina i njegovo lučenje iz beta ćelija pankreasa preko intracelularnih signalnih puteva, uz učešće cikličnog AMP. Kada su životinjskim modelima dijabetesa tipa 2 davani GLP-1 ili inhibitori DPP4, uočeno je poboljšanje odgovora beta ćelija na glukozu i stimulacija biosinteze i lučenja insulina. Sa povećanjem koncentracije insulina, povećava se i preuzimanje glukoze u tkivu. Pored toga, GLP-1 smanjuje sekreciju glukagona iz alfa ćelija pankreasa. Smanjene koncentracije glukagona, uz povećane vrednosti insulina, dovode do smanjene produkcije glukoze u jetri, što za rezultat ima smanjenje koncentracije glukoze u krvi. Dejstva GLP-1 i GIP su zavisna od glukoze, tako da GLP-1 ne dovodi do stimulacije lučenja insulina i supresije sekrecije glukagona kada su koncentracije glukoze u krvi male. I GLP-1 i GIP povećavaju stimulaciju lučenja insulina kada se koncentracije glukoze povećaju iznad normalnih koncentracija. Dalje, GLP-1 ne umanjuje normalan odgovor glukagona na hipoglikemiju. Enzim DPP-4 ograničava aktivnost GLP-1 i GIP zato što brzo hidrolizuje inkretinske hormone i dovodi do nastanka neaktivnih produkata. Sitagliptin sprečava hidrolizu inkretinskih hormona koji vrši DPP-4 i tako povećava koncentracije aktivnih oblika GLP-1 i GIP u plazmi. Povećanjem vrednosti aktivnih inkretina, sitagliptin povećava lučenje insulina i smanjuje koncentracije glukagona u zavisnosti od koncentracije glukoze u krvi. Kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i hiperglikemijom ove promene u koncentracijama insulina i glukagona dovode do smanjenja vrednosti hemoglobina A1c (HbA1c) i smanjenja postprandijalnih koncentracija glukoze i koncentracije glukoze natašte. Mehanizam dejstva sitagliptina zavisn od glukoze razlikuje se od mehanizma dejstva derivata sulfoniluree koji povećavaju insulinsku sekreciju čak i kada su koncentracije glukoze male i može da dovede do pojave hipoglikemije kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2, kao i kod zdravih ispitanika. Sitagliptin je snažan i visoko selektivni inhibitor enzima DPP-4 i u terapijskim koncentracijama ne inhibira njemu srodne enzime DPP-8 ili DPP-9.

Farmakodinamski efekti

Dapagliflozin

Kod zdravih ispitanika i ispitanika sa dijabetes melitusom tipa 2 nakon primene dapagliflozina primećeno je povećanje količine glukoze izlučene urinom. Kod ispitanika sa dijabetesom melitusom tipa 2 koji su tokom 12 nedelja primali dapagliflozin u dozi od 10 mg dnevno, u urinu je izlučivano oko 70 g glukoze dnevno (što odgovara 280 kcal/dan). Znaci održanog izlučivanja glukoze zabeleženi

su kod ispitanika sa dijabetesom melitusom tipa 2 koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg dnevno u trajanju do 2 godine.

Ovo izlučivanje glukoze urinom, podstaknuto dapagliflozinom, dovodi i do osmotske diureze i povećanja volumena urina kod ispitanika sa dijabetesom melitusom tipa 2. Povećanja volumena urina kod ispitanika sa dijabetesom melitusom tipa 2 lečenih primenom dapagliflozina u dozi od 10 mg održana su do 12. nedelje i iznosila su približno 375 ml/dan. Povećanje volumena urina bilo je povezano sa blagim i prolaznim povećanjem izlučivanja natrijuma putem urina koje nije bilo praćeno promenama koncentracije natrijuma u serumu.

Prolazno je bilo povećano i izlučivanje mokraćne kiseline putem urina (tokom 3–7 dana) i bilo je praćeno trajnim smanjenjem koncentracije mokraćne kiseline u serumu. U 24. nedelji smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u serumu se kretalo od -48,3 do -18,3 mikromola/l (od -0,87 do -0,33 mg/dl).

Sitagliptin

U jednoj dvodnevnoj studiji kod zdravih ispitanika, sitagliptin primenjen samostalno je doveo do povećanja koncentracija aktivnog GLP-1, dok je sam metformin doveo do sličnog povećanja koncentracija aktivnog i ukupnog GLP-1. Istovremena primena sitagliptina i metformina je ispoljila aditivno dejstvo na koncentracije aktivnog GLP-1. Sitagliptin je doveo do povećanja koncentracije aktivnog GIP, dok to nije bio slučaj sa metforminom.

Klinička bezbednost i efikasnost

U radnomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji faze 3 koja je trajala 24 nedelje sa paralelnim grupama i produžetkom od 24 nedelja, 432 pacijenta radnovizovano je da primaju dapagliflozin u dozi od 10 mg/dan ili placebo koji je dodat sitagliptinu u dozi od 100 mg/dan, sa ili bez metformina (1500 mg/dan). Demografske i osnovne karakteristike pacijenta bile su uravnotežene između terapijskih grupa; prosečna starosna dob bila je 55 godina, 55% pacijenata je bilo muškog pola, prosečna telesna masa bila je 90 kg, prosečno trajanje dijabetesa bilo je 5,7 godina. Početna vrednost HbA1c i koncentracija glukoze u plazmi natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG) bile su 7,9% (63,0 mmol/mol) i 162,2 mg/dl (9,0 mmol/l) za grupu koja je primala dapagliflozin odnosno 8,0% (64,0 mmol/mol) i 163 mg/dl (9,0 mmol/l) za placebo grupu. U 24. nedelji dapagliflozin je značajno smanjio srednje vrednosti HbA1c (-0,5%) [-4,9 mmol/mol]) u odnosu na placebo (0,0% [+0,4 mmol/mol], razlika -0,5% [-5,2 mmol/mol], $p < 0,001$). Dapagliflozin je smanjio telesnu masu u odnosu na placebo (-2,1 naspram -0,3 kg) i smanjio vrednosti HbA1c kod pacijenata sa početnim vrednostima $\geq 8,0\%$ (-0,8% [8,7 mmol/mol] nasuprot 0,0% [0,3 mmol/mol]) i vrednostima FPG (-24,1 mg/dl [-1,3 mmol/l] nasuprot 3,8 mg/dl [0,2 mmol/l]). Pобољшanje glikemije i telesne mase uočeno je 24. nedelji održalo se do 48. nedelje. Neželjene reakcije su bile uravnotežene između grupa, osim češćih simptoma genitalnih infekcija sa primenom dapagliflozina (24 nedelje, 19/225 [8,4%]; 48 nedelja, 22/225 [9,8%]) u poređenju sa placebom (24 nedelja, 1/226 [0,4%]; 48 nedelja, 1/226 [0,4%]).

Randomizovana, otvorena, aktivno kontrolisana klinička studija sa paralelnim grupama faze 3 uključivala je odrasle osobe sa dijabetesom, odnosno vrednošću HbA1c $\geq 8\%$ (64 mmol/mol) i $\leq 11\%$ (97 mmol/mol). Pacijenti (N = 415) su randomizovani u odnosu 1:1:1 da primaju jednom dnevno ili dapagliflozin/sitagliptin/metformin (10 mg/100 mg/1000 mg), sitagliptin/metformin (100 mg/1000 mg) ili dapagliflozin/metformin (10 mg/1000 mg). Primarni parametar praćenja ishoda bio je srednja vrednost promene vrednosti HbA1c od početne vrednosti do 16. nedelje. U 16. nedelji, prilagođeno srednje smanjenje vrednosti HbA1c od početne vrednosti bilo je značajno veće sa trostrukom terapijom dapagliflozinom/sitagliptinom/metforminom (-1,73% [-19,9 mmol/mol] u poređenju sa sitagliptinom/metforminom (-1,28% [-14,1 mmol/mol], razlika -0,46% [-5,1 mmol/mol], $p < 0,001$) i u poređenju sa dapagliflozinom/metforminom (-1,33%) [-14,6 mmol/mol], razlika -0,4% [-4,4 mmol/mol], $p < 0,001$). Udeo pacijenata sa pojavom bilo kojeg neželjenog događaja bio je sličan u sve tri terapijske grupe.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lekove je izuzela od obveze podnošenja rezultata ispitivanja sa lekom Dagrado u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa dijabetesom melitusom tipa 2 (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Dapagliflozin se brzo i dobro resorbuje nakon oralne primene. Maksimalne koncentracije dapagliflozina u plazmi ($C_{\max}$) se obično postižu u roku od 2 sata nakon primene leka natašte. Geometrijska srednja vrednost $C_{\max}$ dapagliflozina u stanju ravnoteže nakon primene doza dapagliflozina u dozi od 10 mg jednom dnevno iznosila je 158 ng/ml, a vrednost AUC_t 628 ng h/ml. Apsolutna oralna bioraspoloživost dapagliflozina nakon primene doze od 10 mg iznosi 78%. Primena leka uz obrok bogat mastima smanjila je vrednost $C_{\max}$ dapagliflozina do 50% i produžila T_{max} za približno 1 sat, ali nije dovela do promene AUC vrednosti u poređenju sa vrednošću dobijenom natašte. Ove promene se ne smatraju klinički značajnim. Zbog toga dapagliflozin može da se uzima sa hranom ili bez nje.

Nakon oralne primene doze od 100 mg sitagliptina kod zdravih ispitanika sitagliptin se brzo resorbovao. Maksimalne koncentracije u plazmi (medijana T_{max}) su se javile 1 do 4 sata nakon primene doze, srednja vrednost AUC sitagliptina u plazmi bila je 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, a $C_{\max}$ je bila 950 nM. Apsolutna bioraspoloživost sitagliptina je približno 87%. Pošto istovremeno uzimanje sitagliptina i obroka bogatog mastima nema uticaj na farmakokinetiku sitagliptina, on može da se uzima sa hranom ili bez nje.

Vrednost AUC sitagliptina u plazmi se povećava proporcionalno sa dozom. Proporcionalnost sa dozom nije utvrđena za $C_{\max}$ i $C_{24\text{h}}$ (povećanje vrednosti $C_{\max}$ je bilo veće od onoga koje je proporcionalno sa dozom, a povećanje vrednosti $C_{24\text{h}}$ je bilo manje od povećanja proporcionalnog sa dozom).

Distribucija

Oko 91% dapagliflozina se vezuje za proteine. Vezivanje za proteine nije se izmenilo kod različitih bolesti (npr. oštećenja funkcije jetre ili bubrega). Prosečni volumen distribucije dapagliflozina u stanju ravnoteže iznosio je 118 litara.

Srednji volumen distribucije u stanju ravnoteže nakon intravenske primene pojedinačne doze od 100 mg sitagliptina kod zdravih ispitanika je približno 198 litara. Frakcija sitagliptina koja se reverzibilno vezuje za proteine u plazmi je mala (38%).

Biotransformacija

Dapagliflozin se u velikoj meri metaboliše, pri čemu se prvenstveno stvara dapagliflozin 3-O-glukuronid koji je neaktivan metabolit. Ni dapagliflozin 3-O-glukuronid ni drugi metaboliti ne doprinose smanjenju koncentracije glukoze. Stvaranju dapagliflozin 3-O-glukuronida posreduje UGT1A9, enzim koji je prisutan u jetri i bubrezima, dok metabolizam posredovan CYP izoenzimima predstavlja malo zastupljen put klirensa kod ljudi.

Sitagliptin se primarno eliminiše u nepromenjenom obliku u urinu, a manji deo se metaboliše. Približno 79% unete doze sitagliptina se izluči u nepromenjenom obliku u urinu.

Nakon oralne primene radioaktivno obeleženog [¹⁴C] sitagliptina približno 16% radioaktivnosti se izluči u obliku metabolita sitagliptina. Otkriveno je šest metabolita u tragovima i ne očekuje se da bi oni mogli da doprinesu inhibitornom dejstvu sitagliptina na DPP-4 u plazmi. *In vitro* ispitivanja pokazuju da je CYP3A4 enzim u najvećoj meri odgovoran za ograničeni metabolizam sitagliptina, uz

doprinosa CYP2C8.

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

Eliminacija

Nakon pojedinačne oralne doze od 10 mg dapagliflozina kod zdravih ispitanika srednje terminalno poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) dapagliflozina iz plazme iznosilo je 12,9 sati. Srednji ukupni sistemski klirens dapagliflozina nakon intravenske primene bio je 207 ml/min. Dapagliflozin i povezani metaboliti prvenstveno se eliminišu putem urina, od čega manje od 2% u obliku neizmenjenog dapagliflozina. Nakon primene doze od 50 mg radioaktivno obeleženog [^{14}C] dapagliflozina utvrđeno je prisustvo 96% leka, od čega 75% u urinu i 21% u fecesu. U fecesu je oko 15% doze izlučeno u obliku nepromenjenog leka.

Nakon oralne primene radioaktivno obeleženog [^{14}C] sitagliptina kod zdravih ispitanika, oko 100% unete radioaktivnosti se eliminiše, putem fecesa (13%) i urina (87%) tokom nedelju dana nakon doziranja. Prividno terminalno poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) nakon primene oralne doze sitagliptina od 100 mg bilo je približno 12,4 sati. Kod primene višestrukih doza akumulacija sitagliptina je minimalna. Renalni klirens je bio približno 350 ml/min.

Eliminacija sitagliptina se primarno odvija izlučivanjem putem bubrega i uključuje aktivnu tubularnu sekreciju. Sitagliptin je supstrat humanog transportera organskih anjona 3 (hOAT-3) koji može da bude uključen u eliminaciju sitagliptina putem bubrega. Klinički značaj hOAT-3 za transport sitagliptina nije utvrđen. Sitagliptin je takođe supstrat p-glikoproteina koji može posredovati eliminaciji sitagliptina putem bubrega. Međutim, ciklosporin, inhibitor p-glikoproteina, nije smanjio renalni klirens sitagliptina. Sitagliptin nije supstrat transportera OCT2, OAT1 ili PEPT1/2. Sitagliptin nije *in vitro* inhibirao OAT3 ($\text{IC}_{50}=160\text{ }\mu\text{M}$) ili transport posredovan p-glikoproteinom (do $250\text{ }\mu\text{M}$), pri terapijski relevantnim koncentracijama u plazmi. U jednoj kliničkoj studiji sitagliptin je ispoljio mali uticaj na koncentracije digoksina u plazmi, što ukazuje na to da sitagliptin može da bude slab inhibitor p-glikoproteina.

Linearnost

Izloženost dapagliflozinu povećavala se proporcionalno povećanju doze dapagliflozina u rasponu od 0,1 mg do 500 mg, a njegova farmakokinetika se nije menjala tokom vremena nakon ponovljenih dnevnih doza primenjenih tokom perioda od maksimalno 24 nedelje.

Posebne populacije

Farmakokinetika sitagliptina je bila uglavnom slična kod zdravih ispitanika i kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2.

Oštećenje funkcije bubrega

U stanju ravnoteže (20 mg dapagliflozina jednom dnevno tokom 7 dana) kod ispitanika sa dijabetesom melitusom tipa 2 i blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (određeno klirensom joheksola iz plazme) srednja vrednost sistemske izloženosti dapagliflozinu bila je 32%, 60%, odnosno 87% veća nego kod ispitanika sa dijabetesom melitusom tipa 2 i normalnom funkcijom bubrega. Izlučivanje glukoze putem urina u stanju ravnoteže tokom 24 sata je u velikoj meri zavisilo od funkcije bubrega, pa se kod ispitanika sa dijabetesom melitusom tipa 2 izlučivalo 85 g glukoze na dan kod normalne funkcije bubrega, 52 g na dan kod blagog oštećenja funkcije bubrega, 18 g na dan kod umerenog oštećenja funkcije bubrega, i 11 g na dan kod teškog oštećenja funkcije bubrega. Uticaj hemodijalize na izloženost dapagliflozinu nije poznat. Dejstvo umanjene funkcije bubrega na sistemsku izloženost je procenjena na modelu populacione farmakokinetike. U skladu sa prethodnim rezultatima, AUC vrednost predviđena modelom bila je veća kod pacijenata sa hroničnim oboljenjem bubrega u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega, a nije bilo značajne razlike kod

pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega koji imaju dijabetes melitus tipa 2 i onih koji ga nemaju.

Sprovedena je otvorena studija u kojoj je primenjivana pojedinačna doza za procenu farmakokinetike smanjene doze sitagliptina (50 mg) kod pacijenata sa različitim stepenima hroničnog oštećenja funkcije bubrega u poređenju sa zdravim ispitanicima u kontrolnoj grupi. U studiju su bili uključeni pacijenti sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, kao i pacijenti u terminalnom stadijumu bolesti bubrega (ESRD) na hemodijalizi. Osim toga, pomoću populacione farmakokinetičke analiza procenjeni su uticaji oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku sitagliptina kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (uključujući terminalni stadijum bolesti bubrega).

U poređenju sa zdravim ispitanicima u kontrolnoj grupi, kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (GFR od ≥ 60 do < 90 ml/min) i pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 45 do < 60 ml/min) AUC vrednost sitagliptina u plazmi bila je povećana 1,2 puta, odnosno 1,6 puta. Pošto povećanja ovog nivoa nisu klinički značajna, kod ovih pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze.

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 30 do < 45 ml/min) vrednost AUC sitagliptina u plazmi bila je približno 2 puta veća, a kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min) uključujući i pacijente u terminalnom stadijumu bolesti bubrega na hemodijalizi, to povećanje je bilo četverostruko. Sitagliptin se umereno uklanjao iz organizma hemodijalizom (13,5% tokom hemodijalize u trajanju od 3 do 4 sata, započete 4 sata nakon doziranja leka). Primena ovog leka se ne sme započeti kod pacijenata sa GFR < 60 ml/min i treba je prekinuti ako je GFR trajno ispod 45 ml/min. Takođe se ne sme koristiti kod pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Kod ispitanika sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stadijum A i B) srednja vrednost $C_{\max}$ dapagliflozina bila je do 12% veća, a AUC do 36% veća nego kod odgovarajućih zdravih ispitanika u kontrolnoj grupi. Ove razlike nisu smatrane klinički značajnim. Kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stadijum C) srednja vrednost $C_{\max}$ dapagliflozina bila je 40% veća, a AUC 67% veća nego kod odgovarajućih zdravih ispitanika u kontrolnoj grupi.

Nije potrebno prilagođavanje doze sitagliptina za pacijente sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor ≤ 9). Ne postoji kliničko iskustvo kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor > 9). Međutim, pošto se sitagliptin primarno eliminiše putem bubrega, ne očekuje se da bi teško oštećenje funkcije jetre moglo da utiče na farmakokinetiku sitagliptina.

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Nema klinički značajnog povećanja izloženosti baziranog isključivo na starosnoj dobi kod ispitanika starosti do 70 godina. Međutim, može se očekivati povećana izloženost zbog smanjenja funkcije bubrega usled starosnog doba. Nema dovoljno podataka da bi se doneli zaključci o izloženosti pacijenata starijih od 70 godina.

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu starosti. Prema podacima iz populacione farmakokinetičke analize faze I i faze II, starost nema klinički značajan uticaj na farmakokinetiku sitagliptina. Stariji pacijenti (starosti od 65 do 80 godina) su imali za oko 19% veće koncentracije sitagliptina u plazmi u poređenju sa mladim pacijentima.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika i farmakodinamika (glukozurija) dapagliflozina kod dece sa dijabetesom melitusom tipa 2 uzrasti 10–17 godina bile su slične kao one koje su zabeležene kod odraslih pacijenata sa dijabetesom melitusom tipa 2.

Farmakokinetika sitagliptina (nakon pojedinačne doze od 50 mg, 100 mg ili 200 mg) ispitivana je kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 10 do 17 godina) sa dijabetesom tipa 2. U ovoj populaciji vrednost AUC sitagliptina u plazmi, prilagođena prema dozi, bila je približno 18% manja u poređenju sa odraslim pacijentima sa dijabetesom tipa 2 nakon primene doze od 100 mg. Ovo se ne smatra klinički značajnom razlikom u poređenju sa odraslim pacijentima, prema ujednačenom odnosu farmakokinetike i farmakodinamike između doza od 50 mg i 100 mg. Nisu sprovedene studije sitagliptina kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 10 godina.

Pol, rasa i telesna masa

Procenjeno je da je srednja vrednost AUC_{ss} dapagliflozina kod žena oko 22% veća nego kod muškaraca.

Nije bilo klinički značajnih razlika u sistemske izloženosti dapagliflozinu između pripadnika bele, crne ili žute rase.

Ustanovljeno je da se izloženost dapagliflozinu smanjuje sa povećanjem telesne mase. Shodno tome, izloženost leku kod pacijenata sa manjom telesnom masom može biti nešto veća, a kod pacijenata sa većom telesnom masom nešto manja. Međutim, ove razlike u izloženosti nisu smatrane klinički značajnim.

Nije potrebno prilagođavanje doze sitagliptina na osnovu pola, rase ili indeksa telesne mase pacijenta. Prema podacima iz objedinjene analize farmakokinetičkih podataka iz faze I i iz populacionih farmakokinetičkih analiza faze I i faze II, ove karakteristike nemaju klinički značajan uticaj na farmakokinetiku sitagliptina.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Dapagliflozin

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijalu ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

Direktna primena dapagliflozina kod juvenilnih pacova koji su nedavno prestali da sisaju kao i indirektna izloženost tokom kasnog stadijuma graviditeta (vremenski periodi koji odgovaraju drugom i trećem tromesečju trudnoće, u odnosu na zrelost bubrega kod ljudi) i tokom laktacije povezane su sa povećanom incidencom i/ili težinom proširenja bubrežne karlice i tubula kod mladunaca.

Kada je dapagliflozin u ispitivanjima juvenilne toksičnosti primenjivan na mladim pacovima od 21. pa sve do 90. postnatalnog dana, proširenja bubrežne karlice i tubula prijavljena su sa svim nivoima doze. Izloženost mladunaca u najmanjim testiranim dozama bila je ≥ 15 puta veća od maksimalne preporučene doze za ljude. Ovi nalazi se povezuju sa povećanjem mase bubrega i makroskopskim povećanjem bubrega koji se povezuje sa dozom, a uočeni su kod svih doza. Dilatacija bubrežne karlice i tubula zabeležena kod juvenilnih životinja nije bila potpuno reverzibilna tokom perioda oporavka od približno mesec dana.

U posebnom ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, majke pacovi su dobijale lek od šestog dana gestacije pa sve do dvadeset prvog postnatalnog dana, dok su mladunci bili indirektno izloženi *in utero* i tokom celog perioda laktacije. Povećana incidenca ili težina dilatacije bubrežne karlice zabeležena je kod odraslih mladunaca lečenih ženki, mada samo pri primeni najvećih ispitivanih doza (povezana izloženost dapagliflozinu majki i izloženost mladunaca dapagliflozinu bile su 1415 puta, odnosno 137 puta veće, u odnosu na vrednosti kod ljudi pri primeni maksimalnih preporučenih humanih doza). Dodatna razvojna toksičnost je bila ograničena na dozno povezano smanjenje telesne mase mladunaca i ona je zabeležena samo pri primeni doza ≥ 15 mg/kg/dan (povezana sa izloženošću mladunaca koja je bila ≥ 29 puta veća od vrednosti kod ljudi pri primeni maksimalnih preporučenih humanih doza). Toksičnost po majku je bila evidentna samo pri primeni najvećih ispitivanih doza i bila je ograničena na prolazno smanjenje telesne mase i unosa hrane pri primeni leka. Izloženost kod kojih nije bilo uočenih štetnih efekata (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) po pitanju

razvojne toksičnosti, kod najmanje ispitivane doze, povezan je sa sistemskom izloženošću majke koja je približno 19 puta veća od vrednosti kod ljudi pri primeni maksimalne preporučene doze.

Sitagliptin

Kod glodara su uočena toksična dejstva na bubrege i jetru pri sistemskoj izloženosti koja je bila 58 puta veća od nivoa izloženosti kod ljudi, dok je nivo izloženosti bez dejstva uočen je pri koncentracijama koje su bile 19 puta veće od nivoa izloženosti kod ljudi. Kod glodara su zabeleženi poremećaji na sekutićima pri vrednostima sistemske izloženosti koje su bile 67 puta veće od nivoa kliničke izloženosti; nivo izloženosti bez efekta za ovaj nalaz bio je 58 puta veći od nivoa kliničke izloženosti na osnovu 14-nedeljnog ispitivanja na pacovima. Značaj ovih nalaza za upotrebu kod ljudi nije poznat. Prolazni fizički znaci povezani sa terapijom, od kojih neki ukazuju na neurotoksičnost, na primer disanje otvorenih usta, salivacija, povraćanje sadržaja u vidu bele pene, ataksija, drhtavica, smanjena aktivnost i/ili pogrbljeno držanje tela, primećeni su kod pasa na nivou izloženosti koji je bio oko 23 puta veći od nivoa kliničke izloženosti. Pored toga, histološkim pregledom je uočena veoma mala do mala degeneracija skeletnih mišića pri dozama koje su dovele do sistemske izloženosti oko 23 puta veće od izloženosti kod ljudi. NOAEL kod ovih nalaza zabeležena je kod 6 puta veće izloženosti u odnosi na klinički nivo izloženosti.

U pretkliničkim ispitivanjima nije uočeno genotoksično dejstvo sitagliptina. Sitagliptin nije bio karcinogen kod miševa. Kod pacova je uočena povećana učestalost adenoma i karcinoma jetre pri sistemskoj izloženosti koja je bila 58 puta veća od izloženosti kod ljudi. Pošto je dokazano da je kod pacova hepatotoksičnost u korelaciji sa indukcijom neoplazije jetre, ova povećana učestalost tumora jetre kod pacova je verovatno sekundarna posledica hronične hepatotoksičnosti usled primene ove velike doze. Zbog visoke bezbednosne granice (19 puta veća od NOAEL) smatra se da ove neoplastične promene nisu relevantne za primenu leka kod ljudi.

Studije reproduktivne toksičnosti kod pacova su pokazale blagi porast incidence malformacija rebara (odsustvo rebara, hipoplastična rebra i talasasta rebra) povezan sa terapijom, kod mladunaca pacova pri sistemskoj izloženosti koja je bila više od 29 puta veća od izloženosti kod ljudi. Toksičnost po majku je zabeležena kod kunića pri dozama koje su bile 29 veće od izloženosti kod ljudi. Zbog visoke bezbednosne granice, smatra se da ovi nalazi ne ukazuju na relevantni rizik za reprodukciju kod ljudi. Sitagliptin se u značajnim količinama izlučivao u mleko ženki pacova u periodu laktacije (odnos između količine leka u mleku i količine u plazmi je bio 4:1).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro film tablete:

Celuloza, mikrokristalna
Manitol
Hidroksipropilceluloza (EF)
Krospovidon (Tip A)
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete:

Polivinilalkohol
Makrogol 3350
Titan-dioksid (E171)
Talk
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.
Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je OPA/Al/PVC-Aluminijumski blister sa 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

001598955 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 10.02.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2026.