

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dagraduo 100 mg/10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține sitagliptin (sub formă de fosfat de sitagliptin monohidrat) 100 mg și dapagliflozin 10 mg (sub formă de dapagliflozin propandiol monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate filmate, ovale, biconvexe, de culoare galben brun, cu dimensiuni de aproximativ 15 x 7 mm.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Dagraduo este indicat la adulții cu vârsta de 18 ani și peste pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice, ca terapie de substituție la pacienții controlați în mod adecvat cu dapagliflozin și sitagliptin administrate concomitent la același nivel de doză ca în asociere, dar sub formă de comprimate separate.

4.2 Doze și mod de administrareDoze

Doza recomandată este un comprimat cu 100 mg sitagliptin/10 mg dapagliflozin o dată pe zi (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Doza omisă

Dacă se omite o doză și mai sunt ≥ 12 ore până la următoarea doză, doza trebuie utilizată. Dacă este omisă o doză și sunt < 12 ore până la următoarea doză, doza omisă nu trebuie utilizată și următoarea doză trebuie administrată la momentul obișnuit.

Grupe speciale de pacienți*Insuficiență renală*

Tratamentul cu Dagraduo nu trebuie inițiat la pacienții cu rata filtrării glomerulare (RFG) < 60 ml/minut și trebuie întrerupt la pacienții cu valori ale RFG aflate persistent sub 45 ml/minut. De

asemenea, nu trebuie utilizat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Acest medicament poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie evaluați înainte de inițierea tratamentului și în timpul tratamentului. Acesta nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă. Funcția renală și riscul depleției volumice trebuie luate în considerare (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea acestui medicament la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Dagraduo se administrează pe cale orală, o dată pe zi. Poate fi administrat în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Comprimatul trebuie înghițit întregi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la orice inhibitor al dipeptil peptidazei 4 (DPP4) (vezi pct. 4.4. și 4.8).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Dagraduo nu trebuie utilizat de pacienții cu diabet zaharat de tip 1 (vezi „Cetoacidoză diabetică” la pct. 4.4).

Insuficiență renală

Eficacitatea glicemică a dapagliflozin este dependentă de funcția renală, iar eficacitatea este redusă la pacienții cu insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct.4.2). Dintre pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG < 60 ml/minut), o proporție mai mare de pacienți tratați cu dapagliflozin a avut reacții adverse legate de creșterea concentrației plasmatice a creatininei, fosforului, hormonului paratiroidian (PTH) și hipotensiune arterială, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Acest medicament nu trebuie inițiat la pacienți cu o RFG < 60 ml/minut și trebuie întrerupt la pacienții cu valori ale RFG aflate persistent sub 45 ml/minut.

Combinația în doză fixă sitagliptin/dapagliflozin nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut) sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST).

Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică

Experiența din studiile clinice efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică este limitată. Expunerea la dapagliflozin este crescută la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Combinația în doză fixă sitagliptin/dapagliflozin poate fi utilizată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie evaluați înainte de inițierea tratamentului și în timpul tratamentului. Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor DPP4 a fost asociată cu un risc de dezvoltare a pancreatitei acute (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele caracteristice pancreatitei acute: durere

abdominală persistentă, severă. S-a observat remiterea pancreatitei după întreruperea tratamentului cu sitagliptin (cu sau fără tratament de susținere), dar au fost raportate cazuri foarte rare de pancreatită necrozantă sau hemoragică și/sau deces. În cazul în care se suspectează pancreatita, trebuie întreruptă administrarea Dagrado și a altor medicamente potențial suspecte; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu Dagrado nu trebuie reînceput. Trebuie manifestată prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

Utilizarea la pacienți cu risc de depleție volemică și/sau hipotensiune arterială

Dapagliflozin crește diureza, care ar putea duce la scăderea ușoară a tensiunii arteriale observată în studiile clinice (vezi pct. 5.1). Aceasta poate fi mai pronunțată la pacienții cu concentrații foarte mari ale glucozei sanguine.

Se recomandă prudență în cazul pacienților la care o scădere a tensiunii arteriale indusă de dapagliflozin constituie un risc, cum sunt pacienții sub tratament cu medicamente antihipertensive cu antecedente de hipotensiune arterială sau pacienții vârstnici.

În cazul unor afecțiuni intercurrente care pot duce la depleție volemică (de exemplu, afecțiuni gastrointestinale) se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu, prin examen clinic, măsurare a tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit și electroliți). Se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu acest medicament la pacienții care dezvoltă depleție volemică până când aceasta este corectată (vezi pct.4.8).

Cetoacidoză diabetică

La pacienții tratați cu inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2), inclusiv dapagliflozin, au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri care au pus viața în pericol și cazuri letale (vezi pct. 4.8). În unele cazuri, prezentarea afecțiunii a fost atipică, cu valori ale glicemiei doar moderat crescute, sub 14 mmol/l (250 mg/dl).

Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie luat în considerare în cazul simptomelor nespecifice cum sunt greață, vărsături, anorexie, durere abdominală, senzație de sete intensă, dificultate în respirație, confuzie, stare neobișnuită de oboseală sau somnolență. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă aceste simptome, indiferent de concentrația glucozei în sânge. La pacienții cu suspiciune sau diagnostic de CAD, tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care sunt spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. La acești pacienți, se recomandă monitorizarea cetonelor. Este de preferat măsurarea valorilor cetonelor din sânge față de valorile din urină. Tratamentul cu dapagliflozin poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului a fost stabilizată.

Înainte de inițierea tratamentului cu acest medicament, trebuie luate în considerare antecedentele pacientului care pot predispute la cetoacidoză.

Pacienții care pot avea un risc mai mare de CAD includ pacienți cu rezervă scăzută de celule beta-pancreatice funcționale (de exemplu, pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu nivel scăzut al peptidului C sau cu diabet latent autoimun al adulților (DLAA) sau pacienți cu antecedente de pancreatită), pacienți cu afecțiuni care determină un aport alimentar restricționat sau deshidratare severă, pacienți pentru care dozele de insulină sunt reduse și pacienți cu necesar crescut de insulină din cauza unor afecțiuni medicale acute, intervenții chirurgicale sau abuzului de alcool. Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizați cu prudență la acești pacienți.

Nu este recomandată reluarea tratamentului cu un inhibitor SGLT2 la pacienții care au prezentat CAD în timpul tratamentului cu un inhibitor SGLT2, cu excepția situației în care un alt factor precipitant clar este identificat și soluționat.

Siguranța și eficacitatea combinației în doză fixă sitagliptin/dapagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 nu au fost stabilite, iar aceasta nu trebuie utilizată pentru tratamentul pacienților cu diabet

zaharat de tip 1. În studiile cu dapagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, CAD a fost raportată în mod frecvent.

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

După punerea pe piață, s-au raportat cazuri de fasceită necrozantă care afectează perineul (afecțiune cunoscută și ca gangrenă Fournier) la pacienți de ambele sexe tratați cu inhibitori de SGLT2 (vezi pct. 4.8). Este un eveniment rar, însă grav, care poate pune în pericol viața și care necesită intervenție chirurgicală urgentă și tratament cu antibiotice.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul în care se confruntă cu o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău. Trebuie să se țină cont de faptul că o infecție uro-genitală sau un abces perineal poate fi premergător fasceitei necrozante. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea Dagrado și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

Reacții de hipersensibilitate

Acest medicament este contraindicat la pacienții care au prezentat reacții de hipersensibilitate grave la orice inhibitor al DPP-4 (vezi pct 4.3).

După punerea pe piață, la pacienții tratați cu sitagliptin au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave. Aceste reacții includ anafilaxie, angioedem și afecțiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson (vezi pct.4.8). Debutul acestor reacții a apărut în primele 3 luni după inițierea tratamentului, unele raportări apărând după prima doză. Dacă se suspectează o reacție de hipersensibilitate, trebuie întreruptă administrarea Dagrado. Trebuie analizate alte cauze posibile ale evenimentului și trebuie instituit un tratament alternativ pentru diabetul zaharat.

Infecții ale tractului urinar

Excreția urinară a glucozei se poate asocia cu un risc crescut de infecții ale tractului urinar (vezi pct. 4.8); de aceea, trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu acest medicament atunci când se tratează pielonefrita sau urosepsisul.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc mai mare de apariție a depleției volemice și sunt mai susceptibili de a fi tratați cu diuretice.

Pacienții vârstnici au o probabilitate mai mare de a avea disfuncție renală și/sau de a fi tratați cu medicamente antihipertensive care pot cauza modificări ale funcției renale, cum sunt inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și antagoniștii receptorilor de tip 1 pentru angiotensina II (ARA). Aceleași recomandări, referitoare la funcția renală, sunt valabile pentru pacienții vârstnici ca și în cazul tuturor pacienților (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pemfigoid bulos

După punerea pe piață au existat raportări de pemfigoid bulos la pacienții cărora li s-au administrat inhibitori ai DPP-4, inclusiv sitagliptin. Dacă se suspectează pemfigoid bulos, tratamentul cu Dagrado trebuie întrerupt.

Insuficiență cardiacă

Experiența cu dapagliflozin în insuficiența cardiacă clasa IV NYHA este limitată.

Cardiomiopatie infiltrativă

Pacienții cu cardiomiopatie infiltrativă nu au fost incluși în studii.

Valori crescute ale hematocritului

Creșterea valorilor hematocritului a fost observată în cazul tratamentului cu dapagliflozin (vezi pct. 4.8). Pacienții cu creșteri marcate ale valorilor hematocritului trebuie monitorizați și investigați pentru boala hematologică de bază.

Amputații ale membrelor inferioare

O creștere a cazurilor de amputație la nivelul membrelor inferioare (în principal, a degetului de la picior) a fost observată în studiile clinice pe termen lung în desfășurare, cu alți inhibitori ai SGLT2. Nu se cunoaște dacă acest lucru constituie un efect de clasă. Este importantă consilierea pacienților cu diabet în ceea ce privește îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

Utilizarea cu medicamente cunoscute că determină hipoglicemie

În studiile clinice în care s-a administrat sitagliptin în monoterapie și în cadrul tratamentului asociat cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin și/sau un agonist PPAR γ), frecvențele de apariție a hipoglicemiei raportate pentru sitagliptin au fost similare cu cele raportate la pacienții la care s-a administrat placebo.

Atât sitagliptin, cât și dapagliflozin pot crește individual riscul de hipoglicemie atunci când se asociază cu un secretagog de insulină (vezi pct. 4.8). Dacă acest medicament este utilizat în asociere cu un secretagog de insulină (sulfoniluree), poate fi necesară reducerea dozei de sulfoniluree pentru scăderea riscului de hipoglicemie.

Determinări urinare de laborator

Din cauza mecanismului de acțiune a dapagliflozinei, la pacienții care utilizează acest medicament, testul glucozei în urină va fi pozitiv.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice

Dapagliflozin poate potența efectul diuretic al tiazidei și diureticelor de ansă și poate crește riscul de deshidratare și hipotensiune arterială (vezi pct.4.4).

Insulina și secretagogii ai insulinei

Insulina și secretagogii insulinei de tipul sulfonilureicelor provoacă hipoglicemie. De aceea, poate fi necesară o doză mai mică de insulină sau secretagog al insulinei pentru reducerea riscului de hipoglicemie, în cazul administrării în asociere cu Dagrado la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (vezi pct.4.4 și 4.8).

Interacțiuni farmacocinetice

Metabolizarea dapagliflozin are loc în principal prin glucuronoconjugare mediată de UDP glucuronoziltransferaza 1A9 (UGT1A9).

În studiile *in vitro*, dapagliflozin nu a avut acțiune inhibitoare asupra izoenzimelor (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ale citocromului P450, și nici acțiune inductoare asupra izoenzimelor CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4. De aceea, nu se anticipează ca dapagliflozin să modifice eliminarea metabolică a medicamentelor administrate concomitent care sunt metabolizate prin intermediul acestor enzime.

Efectul altor medicamente asupra sitagliptin sau dapagliflozin

Dapagliflozin

Studiile privind interacțiunile efectuate la subiecți sănătoși care au utilizat în principal un design cu doză unică, sugerează că farmacocinetica dapagliflozin nu este modificată de către metformin, pioglitazonă, sitagliptin, glimepiridă, vogliboză, hidroclorotiazidă, bumetanid, valsartan sau simvastatină.

După administrarea dapagliflozin concomitent cu rifampicină (un inductor al mai multor transportori activi și al unor enzime care contribuie la metabolizarea medicamentelor) s-a observat o scădere cu 22% a expunerii sistemice la dapagliflozin (ASC), dar fără efect semnificativ clinic asupra excreției

urinare a glucozei în 24 ore. Nu se recomandă ajustarea dozelor. Nu se așteaptă un efect clinic relevant cu alți inductori (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital).

După administrarea dapagliflozin concomitent cu acid mefenamic (un inhibitor al UGT1A9) s-a observat o creștere cu 55% a expunerii sistemice la dapagliflozin, dar fără efect semnificativ clinic asupra excreției urinare a glucozei în 24 ore. Nu se recomandă ajustarea dozelor.

Sitagliptin

Datele clinice descrise mai jos sugerează că riscul pentru interacțiunile clinic semnificative prin administrarea asociată a acestor medicamente este mic.

Studiile *in vitro* au arătat că principala enzimă responsabilă pentru metabolizarea limitată a sitagliptin este CYP3A4, cu contribuția CYP2C8. La pacienții cu funcție renală normală, metabolizarea, inclusiv prin CYP3A4, joacă doar un rol mic în clearance-ul sitagliptinului. Metabolizarea poate juca un rol semnificativ în eliminarea sitagliptin în insuficiența renală severă sau boala renală în stadiu terminal (BRST). Din acest motiv, este posibil ca inhibitorii puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicină) să altereze farmacocinetica sitagliptin la pacienții cu insuficiență renală severă sau BRST. Efectele inhibitorilor puternici ai CYP3A4 în insuficiența renală nu au fost evaluate într-un studiu clinic.

Studiile *in vitro* privind transportul au arătat că sitagliptin este un substrat al glicoproteinei-p și al transportorului-3 al anionului organic (OAT3). Transportul de sitagliptin mediat de OAT3 a fost inhibat *in vitro* de către probenecid, deși riscul interacțiunilor semnificative clinic este considerat a fi mic. Administrarea concomitentă de inhibitori OAT3 nu a fost evaluată *in vivo*.

Metformin: Administrarea concomitentă a unor doze multiple de 1 000 mg metformin de două ori pe zi cu 50 mg sitagliptin nu a modificat în mod semnificativ farmacocinetica sitagliptin la pacienții cu diabet zaharat tip 2.

Ciclosporină: A fost efectuat un studiu pentru evaluarea efectului ciclosporinei, un inhibitor potent al glicoproteinei-p, asupra farmacocineticii sitagliptin. Administrarea unei doze orale unice de 100 mg sitagliptin concomitent cu o doză orală unică de 600 mg ciclosporină a crescut ASC și C_{max} ale sitagliptin cu aproximativ 29%, respectiv 68%. Aceste modificări ale farmacocineticii sitagliptin nu au fost considerate clinic semnificative. Clearance-ul renal al sitagliptin nu s-a modificat în mod semnificativ. Așadar, nu sunt de așteptat interacțiuni semnificative cu alți inhibitori ai glicoproteinei-p.

Efectul dapagliflozin asupra altor medicamente

Dapagliflozin

Dapagliflozin poate crește excreția renală de litiu și concentrațiile de litiu din sânge pot fi scăzute. Concentrația serică de litiu trebuie monitorizată mai frecvent după începerea administrării dapagliflozin și dozele trebuie ajustate. Se recomandă ca pacientul să se adreseze medicului care prescrie litiul, în vederea monitorizării concentrației serice de litiu.

În studiile privind interacțiunile efectuate la subiecți sănătoși, care au utilizat în principal un design cu doză unică, dapagliflozin nu a modificat farmacocinetica metforminului, pioglitazonei, sitagliptinei, glimepiridei, hidroclorotiazidei, bumetanidului, valsartanului, digoxinei (un substrat al gp-P) sau warfarinei (S-warfarină, un substrat al izoenzimei CYP2C9), sau efectele anticoagulante ale warfarinei, măsurate prin INR. Administrarea asociată a unei singure doze de dapagliflozin 20 mg și simvastatină (un substrat al izoenzimei CYP3A4) a determinat o creștere de 19% a ASC pentru simvastatină și o creștere de 31% a ASC pentru acid simvastatinic. Creșterea expunerilor la simvastatină și acid simvastatinic nu a fost considerată relevantă din punct de vedere clinic.

Interferența cu testul 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

Monitorizarea controlului glicemic cu testul 1,5-AG nu este recomandată, deoarece valorile 1,5-AG sunt incerte în evaluarea controlului glicemic la pacienții care iau inhibitori SGLT2. Se recomandă utilizarea metodelor alternative pentru monitorizarea controlului glicemic.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Sitagliptin

Sitagliptin a avut un efect mic asupra concentrațiilor plasmatice de digoxină. După administrarea zilnică a 0,25 mg digoxină concomitent cu 100 mg de sitagliptin zilnic, timp de 10 zile, ASC plasmatic al digoxinei a crescut în medie cu 11%, iar C_{max} plasmatică în medie cu 18%. Nu se recomandă ajustarea dozei de digoxină. Cu toate acestea, pacienții cu risc de toxicitate digoxinică trebuie monitorizați atunci când sitagliptinul și digoxina sunt administrate concomitent.

Datele sugerează că *in vitro*, sitagliptin nu inhibă, nici nu induce izoenzimele CYP450. În studii clinice, sitagliptin nu a influențat semnificativ farmacocinetica metforminului, gliburidei, simvastatinei, rosiglitazonei, warfarinei sau a contraceptivelor orale, furnizând dovezi *in vivo* ale unei capacități reduse de interacțiune cu substraturi ale CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 și transportorului cationic organic (organic cationic transporter - OCT). Sitagliptin poate fi un inhibitor slab al glicoproteinei-p *in vivo*.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date despre utilizarea dapagliflozin și sitagliptin la gravide. Studiile cu dapagliflozin efectuate la șobolan au evidențiat un efect toxic asupra dezvoltării rinichilor în intervalul de timp care corespunde trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină la om (vezi pct. 5.3). Studiile cu sitagliptin efectuate la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Prin urmare, Dagrado nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Dacă este detectată o sarcină, tratamentul cu Dagrado trebuie întrerupt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dapagliflozin și sitagliptin și/sau metaboliții acestora se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat eliminarea dapagliflozin/metaboliților săi în lapte, precum și existența unor efecte mediate farmacologic asupra puilor alăptați (vezi pct. 5.3). Studiile la animale au arătat excreția sitagliptinului în laptele matern. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Dagrado nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Efectul dapagliflozin și sitagliptin asupra fertilității la om nu a fost studiat. Datele obținute la animale nu sugerează un efect al tratamentului cu dapagliflozin sau sitagliptin asupra fertilității masculine și feminine.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dagrado nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se țină cont de faptul că în studiile cu sitagliptin a fost raportată amețeală. În plus, pacienții trebuie informați asupra riscului de hipoglicemie dacă medicamentul este utilizat în asociere cu alte medicamente antidiabetice despre care se știe că determină hipoglicemie (de exemplu, sulfoniluree sau insulină).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Dapagliflozin

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în studiile clinice au fost infecțiile genitale.

Sitagliptin

Au fost raportate reacții adverse grave, inclusiv pancreatită și reacții de hipersensibilitate. Hipoglicemia a fost raportată în asociere cu sulfoniluree (4,7%-13,8%) și insulină (9,6%) (vezi pct 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarelor convenții:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$)
- Foarte rare ($< 1/10\,000$)
- Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Dapagliflozin	Sitagliptin
Infecții și infestări	Vulvovaginită, balanită și infecții genitale asociate ^{*,1,2}	Frecvente	-
	Infecție a tractului urinar ^{*,1,3}		
	Infecție fungică ^{**}	Mai puțin frecvente	-
	Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier) ^{1,4}	Foarte rare	-
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie	-	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de hipersensibilitate, inclusiv angioedem ^{4,5}	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie (atunci când se administrează cu SU sau insulină) ^{1,4}	Foarte frecvente	Frecvente
	Depleție volemică ^{1,6}	Mai puțin frecvente	-
	Sete	Mai puțin frecvente	-
	Cetoacidoză diabetică ^{1,4,7}	Rare	-
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Cefalee	-	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Boală pulmonară interstițială ⁵	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastrointestinale	Constipație ^{**}	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Xerostomie ^{**}	Mai puțin frecvente	-
	Vărsături ⁵	-	Cu frecvență necunoscută

	Pancreatită acută ^{4,5,8}		Cu frecvență necunoscută
	Pancreatită hemoragică și necrotică letală și non - letală ^{4,5}		Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie ^{4,5,9}	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Angioedem ^{4,5}	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Prurit ⁵	-	Mai puțin frecvente
	Urticarie ^{4,5}	-	Cu frecvență necunoscută
	Vasculită cutanată ^{4,5}	-	Cu frecvență necunoscută
	Dermatită exfoliativă inclusiv sindromul Stevens-Johnson ^{4,5}		Cu frecvență necunoscută
	Pemfigoid bulos ⁵	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Dorsalgie ^{*,5}	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Artralgie ⁵	-	Cu frecvență necunoscută
	Mialgie ⁵	-	Cu frecvență necunoscută
	Artropatie ⁵	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	Disurie	Frecvente	-
	Poliurie ^{*,10}	Frecvente	-
	Nicturie ^{**}	Mai puțin frecvente	-
	Nefrită tubulointerstițială	Foarte rare	-
	Funcție renală afectată ⁵	-	Cu frecvență necunoscută
	Insuficiență renală acută ⁵		Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului de reproducere și ale sânului	Prurit vulvovaginal ^{**} Prurit genital ^{**}	Mai puțin frecvente	-
Investigații diagnostice	Creștere a hematocritului ¹¹	Frecvente	
	Scăderea clearance-ului creatininei renale în timpul fazei inițiale de tratament ¹	Frecvente	-
	Dislipidemie ¹²	Frecvente	
	Creștere a concentrației plasmatice a creatininei în timpul fazei inițiale de tratament ^{**,1}	Mai puțin frecvente	-
	Creștere a concentrației plasmatice a ureei ^{***}	Mai puțin frecvente	-
	Scăderea în greutate ^{**}	Mai puțin frecvente	-

* Raportate la $\geq 2\%$ dintre subiecți și $\geq 1\%$ mai mult și la cel puțin 3 subiecți în plus tratați cu dapagliflozin 10 mg, comparativ cu placebo.

****Raportate de investigator ca fiind posibil legate, probabil legate sau legate de tratamentul studiului și raportate la $\geq 0,2\%$ dintre subiecți și $\geq 0,1\%$ mai frecvent și la cel puțin 3 subiecți în plus din grupul celor tratați cu dapagliflozin 10 mg, comparativ cu placebo.**

¹ Vezi subpunctele corespunzătoare de mai jos pentru informații suplimentare.

² Vulvovaginita, balanita și infecțiile genitale înrudite includ, de exemplu, următorii termeni preferați predefiniți: infecție micotică vulvovaginală, infecție vaginală, balanită, infecție genitală fungică, candidoză vulvovaginală, vulvovaginită, balanită candidozică, candidoză genitală, infecție genitală, infecție genitală masculină, infecție peniană, vulvită, vaginită bacteriană, abces vulvar.

³ Infecția tractului urinar include următorii termeni preferați, listați în ordinea frecvenței raportate: infecție a tractului urinar, cistită, infecție a tractului urinar cu *Escherichia*, infecție a tractului genito-urinar, pielonefrită, trigonită, uretrită, infecție renală și prostatită.

⁴ Vezi pct. 4.4.

⁵ Reacțiile adverse au fost identificate prin supravegherea după punerea pe piață.

⁶ Depleția volemică include, de exemplu, termenii preferați predefiniți: deshidratare, hipovolemie, hipotensiune arterială.

⁷ Raportate în studiul cu privire la obiective cardiovasculare la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (studiul DECLARE). Frecvența se bazează pe rata anuală.

⁸ Vezi mai jos studiul TECOS privind siguranța cardiovasculară.

⁹ Reacția adversă a fost identificată prin supravegherea după punerea pe piață. Erupția cutanată tranzitorie include următorii termeni preferați, enumerați în ordinea frecvenței în studii clinice: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată pustuloasă, erupție cutanată veziculară, erupție cutanată eritematoasă. În studiile active și placebo-controlate (dapagliflozin, N = 5 936, control, N = 3 403), frecvența erupției cutanate tranzitorii a fost similară pentru dapagliflozin (1,4%) și brațele de control (1,4%).

¹⁰ Poliuria include termenii preferați: polachiurie, poliurie, creștere a cantității de urină.

¹¹ Modificările medii ale hematocritului față de nivelul inițial au fost de 2,30% pentru dapagliflozin 10 mg versus -0,33% pentru placebo. Valori ale hematocritului $> 55\%$ au fost raportate la 1,3% din subiecții tratați cu dapagliflozin 10 mg versus 0,4% pentru subiecții tratați cu placebo.

¹² Modificarea procentuală medie față de momentul inițial pentru dapagliflozin 10 mg, comparativ cu placebo, a fost: colesterol total 2,5% versus 0,0%, colesterol HDL 6,0% versus 2,7%; colesterol LDL 2,9% versus -1,0%; trigliceride -2,7% versus -0,7%.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Dapagliflozin

Vulvovaginită, balanită și infecțiile genitale asociate

În cele 13 studii de evaluare a profilului de siguranță, vulvovaginita, balanita și infecțiile genitale asociate au fost raportate la 5,5% și 0,6% dintre subiecții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. Majoritatea infecțiilor au fost de intensitate ușoară până la moderată, iar subiecții au răspuns la tratamentul standard administrat inițial și au determinat, numai în cazuri rare, întreruperea tratamentului cu dapagliflozin. Aceste infecții au fost mai frecvente la femei (8,4% și 1,2% pentru dapagliflozin și, respectiv, placebo), iar subiecții cu antecedente au fost mai susceptibili de a avea o infecție recurentă.

În studiul DECLARE, numărul de pacienți cu evenimente adverse grave de tip infecții genitale a fost mic și cu incidență echilibrată: 2 pacienți în fiecare grup - grup de tratament cu dapagliflozin și grup cu administrare de placebo.

S-au raportat cazuri de fimoză/fimoză dobândită concomitent cu infecții genitale și, în unele cazuri, a fost necesară circumcizia.

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

După punerea pe piață, s-au raportat cazuri de gangrenă Fournier la pacienți tratați cu inhibitori de SGLT2, inclusiv cu dapagliflozin (vezi pct. 4.4).

În studiul DECLARE, care a inclus 17 160 subiecți cu diabet zaharat de tip 2 și o perioadă mediană de expunere de 48 luni, au fost raportate un număr de 6 cazuri de gangrenă Fournier, unul în grupul tratat cu dapagliflozin și 5 în grupul tratat cu placebo.

Hipoglicemie

Frecvența hipoglicemiei a depins de tipul tratamentului de fond utilizat în studiile clinice la pacienții cu diabet zaharat.

Pentru studiile cu dapagliflozin în monoterapie, ca tratament adjuvant cu metformin sau ca tratament adjuvant cu sitagliptin (cu sau fără metformin), frecvența episoadelor minore de hipoglicemie a fost similară (< 5%) între grupurile de tratament, inclusiv în cel cu placebo până la 102 săptămâni de tratament. În toate studiile, episoadele majore de hipoglicemie au fost mai puțin frecvente și comparabile între grupurile tratate cu dapagliflozin și cele la care s-a administrat placebo. Studiile în care a fost utilizat tratamentul adjuvant asociat cu sulfonilureice sau cu insulină au avut incidențe mai mari ale hipoglicemiei (vezi pct. 4.5).

Într-un studiu cu tratament adjuvant asociat cu glimepiridă, la săptămânile 24 și 48, episoadele minore de hipoglicemie au fost raportate mai frecvent în grupul tratat cu dapagliflozin 10 mg plus glimepiridă (6,0% și, respectiv, 7,9%) decât în cel la care s-a administrat placebo plus glimepiridă (2,1% și, respectiv, 2,1%).

Într-un studiu cu tratament adjuvant asociat cu insulină, episoade majore de hipoglicemie au fost raportate la 0,5% și 1,0% dintre subiecții tratați cu dapagliflozin 10 mg plus insulină la săptămânile 24 și, respectiv, 104 și la 0,5% dintre subiecții din grupurile la care s-a administrat placebo plus insulină la săptămânile 24 și 104. Episoade minore de hipoglicemie au fost raportate la săptămânile 24 și 104 la 40,3% și, respectiv 53,1% dintre subiecții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg plus insulină, și la 34,0% și 41,6% dintre subiecții la care s-a administrat placebo plus insulină.

Într-un studiu cu tratament adjuvant asociat cu metformin și o sulfoniluree, cu durata de până la 24 săptămâni, nu au fost raportate episoade majore de hipoglicemie. Episoade minore de hipoglicemie au fost raportate la 12,8% dintre subiecții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg plus metformin și o sulfoniluree, și la 3,7% dintre subiecții la care s-a administrat placebo plus metformin și o sulfoniluree.

În studiul DECLARE nu s-a observat un risc crescut de hipoglicemie majoră în cazul tratamentului cu dapagliflozin, comparativ cu placebo. Episoade majore de hipoglicemie au fost raportate la 58 (0,7%) dintre pacienții tratați cu dapagliflozin și la 83 (1,0%) dintre cei la care s-a administrat placebo.

Depleție volemică

În cele 13 studii de evaluare a profilului de siguranță, reacții sugestive pentru depleția volemică (incluzând cazurile raportate de deshidratare, hipovolemie sau hipotensiune arterială) au fost raportate la 1,1% și 0,7% dintre subiecții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo; reacții grave au apărut la < 0,2% dintre subiecți, cu o distribuție echilibrată între grupurile la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și placebo (vezi pct. 4.4).

În studiul DECLARE, numărul de pacienți cu evenimente sugestive pentru depleție volemică a fost echilibrat între brațele din studiu: 213 (2,5%) și 207 (2,4%) în brațul de tratament cu dapagliflozin și, respectiv, cu administrare de placebo. Evenimente adverse severe au fost raportate la 81 (0,9%) și 70 (0,8%) subiecți în brațul de tratament cu dapagliflozin și, respectiv, cu administrare de placebo. Incidența evenimentelor a fost în general echilibrată între brațele din studiu, indiferent de subgrupurile stabilite în funcție de vârstă, utilizarea de diuretice, valorile tensiunii arteriale și utilizarea de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)/blocați ai receptorilor de tip 1 pentru angiotensina II (BRA). La pacienții cu valori inițiale ale RFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, s-au înregistrat 19 evenimente de tip evenimente adverse grave sugestive pentru depleție volemică în grupul de tratament cu dapagliflozin și 13 evenimente în grupul cu administrare de placebo.

Cetoacidoză diabetică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

În studiul DECLARE, cu o perioadă mediană de expunere de 48 luni, evenimente de tip CAD au fost raportate la 27 pacienți în grupul de tratament cu dapagliflozin 10 mg și la 12 pacienți în grupul cu administrare de placebo. Distribuția evenimentelor a fost uniformă pe durata studiului. Dintre cei 27 pacienți cu evenimente de tip CAD din grupul de tratament cu dapagliflozin, 22 erau tratați concomitent cu insulină la momentul apariției evenimentului. Factorii care au precipitat CAD au fost cei așteptați la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.4).

Infecțiile tractului urinar

În cele 13 studii de evaluare a profilului de siguranță, infecțiile tractului urinar au fost raportate mai frecvent pentru dapagliflozin 10 mg, în comparație cu placebo (4,7% față de 3,5%; vezi pct. 4.4). Majoritatea infecțiilor au fost ușoare până la moderate, iar subiecții au răspuns la tratamentul standard administrat inițial, și au determinat numai în cazuri rare întreruperea tratamentului cu dapagliflozin. Aceste infecții au fost mai frecvente la femei, iar subiecții cu antecedente au fost mai susceptibili de a avea o infecție recurentă.

În studiul DECLARE, evenimente grave de tip infecții de tract urinar au fost raportate mai puțin frecvent în asociere cu dapagliflozin 10 mg, comparativ cu placebo, 79 (0,9%) față de, respectiv, 109 (1,3%) evenimente.

Creșterea creatininei

Reacțiile adverse referitoare la creșterea concentrației creatininei au fost grupate (de exemplu, scăderea clearance-ului creatininei renale, insuficiență renală, creșterea concentrației de creatinină serică și scăderea ratei filtrării glomerulare). Din datele de siguranță cumulate din 13 studii, acest grup de reacții a fost raportat la 3,2% și 1,8% din pacienții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. La pacienții cu funcție renală ușoară sau insuficiență renală moderată (RFG_e la momentul inițial ≥ 60 ml/minut/1,73 m²) acest grup de reacții a fost raportat la 1,3% și 0,8% din pacienții la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg și, respectiv, placebo. Aceste reacții au fost mai frecvente la pacienții cu RFG_e la momentul inițial ≥ 30 și < 60 ml/minut/1,73 m² (18,5% dapagliflozin 10 mg versus 9,3% placebo).

Evaluarea suplimentară a pacienților care au avut reacții adverse legate de funcția renală a demonstrat că cei mai mulți dintre ei au avut modificări ale concentrației creatininei serice de ≤ 44 micromoli/l ($\leq 0,5$ mg/dl) față de valoarea inițială. Creșterile valorilor creatininei au fost, în general, tranzitorii în timpul tratamentului continuu sau reversibile după întreruperea tratamentului.

În studiul DECLARE, incluzând pacienți vârstnici și cu insuficiență renală (RFG_e < 60 ml/minut/1,73 m²), RFG_e s-a redus în timp în ambele grupuri din studiu. La 1 an, valoarea medie a RFG_e a fost ușor mai mică, iar la 4 ani, valoarea medie a RFG_e a fost ușor mai mare în grupul de tratament cu dapagliflozin, comparativ cu cel cu administrare de placebo.

Sitagliptin

În plus față de reacțiile adverse legate de medicament descrise mai sus, au fost raportate reacții adverse, fără referire la relația de cauzalitate cu medicamentele, care au apărut în proporție de cel puțin 5% și mai frecvent la pacienții tratați cu sitagliptin și care au inclus infecții ale tractului respirator superior și nazofaringite. Au fost raportate reacții adverse suplimentare, fără referire la relația de cauzalitate cu medicamentele, care au apărut mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin (nu au atins nivelul de 5%, dar au apărut cu o incidență mai mare de 0,5% la sitagliptin față de cea din grupul de control), ce au inclus artroză și dureri la nivelul extremităților.

Unele reacții adverse au fost observate mai frecvent în studiile privind utilizarea în asociere a sitagliptin cu alte medicamente antidiabetice, decât în studiile privind utilizarea de sitagliptin în monoterapie. Acestea au inclus hipoglicemie (frecvența de apariție: foarte frecvente la asocierea cu sulfoniluree și metformin), gripă (frecvente la asocierea cu insulină (cu sau fără metformin)), greață și vărsături (frecvente la asocierea cu metformin), flatulență (frecvente la asocierea cu metformin sau pioglitazonă), constipație (frecvente la asocierea cu sulfoniluree și metformin), edem periferic (frecvente la asocierea cu pioglitazonă sau pioglitazonă și metformin în combinație), somnolență și diaree (mai puțin frecvente

la asocierea cu metformin) și xerostomie (mai puțin frecvente la asocierea cu insulină (cu sau fără metformin)).

Studiul TECOS privind siguranța cardiovasculară

Studiul care evaluează efectele cardiovasculare în urma administrării sitagliptin (TECOS) a inclus 7 332 pacienți cărora li s-a administrat sitagliptin, 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea la momentul inițial a RFGe a fost ≥ 30 și < 50 ml/minut/1,73 m²), și 7 339 pacienți tratați cu placebo din populația în intenție de tratament. Ambele tratamente au fost adăugate la schema terapeutică obișnuită care urmărește standardele regionale pentru valorile HbA1c și factorii de risc CV. Incidența globală a evenimentelor adverse grave la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin a fost similară cu cea în cazul pacienților care au utilizat placebo.

În populația în intenție de tratament, printre pacienții care utilizau insulină și/sau o sulfoniluree la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 2,7% la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin și 2,5% la pacienții cărora li s-a administrat placebo; printre pacienții care nu au utilizat insulină și/sau o sulfoniluree la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 1,0% la pacienții tratați cu sitagliptin și 0,7% la pacienții tratați cu placebo. Incidența evenimentelor confirmate de apariție a pancreatitei a fost de 0,3% la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin și 0,2% la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al dapagliflozin observat într-un studiu clinic la copii cu vârsta de 10 ani și peste cu diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 5.1) a fost similar cu cel constatat în studiile la adulți.

În studiile clinice cu sitagliptin la copii și adolescenți cu diabet zaharat de tip 2 cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, profilul reacțiilor adverse a fost comparabil cu cel observat la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există informații disponibile în ceea ce privește supradozajul cu combinația în doză fixă sitagliptin/dapagliflozin. În cazul unui supradozaj, trebuie inițiat un tratament de susținere adecvat, în funcție de starea clinică a pacientului.

Dapagliflozin

Dapagliflozin nu a determinat efecte toxice la subiecți sănătoși după administrare în doze orale unice de până la 500 mg (de 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om). Acești subiecți au prezentat glucoză decelabilă în urină pentru un interval de timp a cărui durată a depins de doză (cel puțin 5 zile în cazul dozei de 500 mg), fără să fie raportate episoade de deshidratare, hipotensiune arterială sau dezechilibre electrolitice, și fără un efect semnificativ clinic asupra intervalului QTc. Incidența hipoglicemiei a fost similară cu placebo. În studiile clinice în care s-au administrat doze zilnice unice de până la 100 mg (de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om) timp de 2 săptămâni la subiecți sănătoși și la subiecți cu diabet zaharat de tip 2, incidența hipoglicemiei a fost puțin mai mare decât cea înregistrată pentru placebo și nu a depins de doza administrată. Frecvența reacțiilor adverse, inclusiv a deshidratării sau hipotensiunii arteriale, a fost similară cu cea observată

după administrarea placebo și nu s-au înregistrat modificări semnificative clinic, dependente de doză, ale parametrilor de laborator, inclusiv ale electroliților plasmatici și ale biomarkerilor funcției renale.

În cazul unui supradozaj, trebuie inițiat un tratament suportiv adecvat, în conformitate cu starea clinică a pacientului. Eliminarea dapagliflozin prin hemodializă nu a fost studiată.

Sitagliptin

În studii clinice controlate, cu subiecți sănătoși, au fost administrate doze unice de până la 800 mg sitagliptin. În unul dintre studii au fost observate, la o doză de 800 mg sitagliptin, creșteri minime ale QTc, care nu au fost considerate relevante clinic. În studiile clinice nu există experiență cu doze mai mari de 800 mg. În studii clinice de Fază I cu administrare de doze repetate, la administrarea sitagliptinului în doze de până la 600 mg pe zi pentru perioade de până la 10 zile și 400 mg pe zi pentru perioade de până la 28 zile nu au fost observate reacții adverse clinice având legătură cu doza.

În cazul supradozajului, este rezonabilă aplicarea măsurilor obișnuite de susținere, de exemplu, îndepărtarea substanței neabsorbite din tractul gastrointestinal, monitorizare clinică (inclusiv efectuarea unei electrocardiogramme) și, dacă este necesar, instituirea tratamentului de susținere.

Sitagliptin se elimină în proporție mică prin dializă. În studii clinice, într-o ședință de hemodializă de 3 până la 4 ore, a fost îndepărtată aproximativ 13,5% din doză. Dacă este cazul, trebuie avută în vedere hemodializa prelungită. Nu se cunoaște dacă sitagliptin este dializabil prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în diabet, combinații de medicamente orale pentru scăderea glicemiei, codul ATC: A10BD29

Mecanism de acțiune

Dapagliflozin

Dapagliflozin este un inhibitor foarte puternic ($K_i: 0,55 \text{ nM}$), selectiv și reversibil al SGLT2. Inhibarea SGLT2 de către dapagliflozin reduce reabsorbția glucozei din filtratul glomerular la nivelul tubilor proximali, cu reducerea concomitentă a reabsorbției de sodiu, ducând la excreția urinară a glucozei și diureză osmotică. Astfel, dapagliflozin crește transportul de sodiu la nivelul tubilor distali, ceea ce determină creșterea feedback-ului tubulo-glomerular și reducerea presiunii intraglomerulare. Acest efect, în combinație cu diureza osmotică, duce la reducerea supraîncărcării volemice, scăderea tensiunii arteriale și scăderea pre-sarcinii și post-sarcinii, ceea ce poate avea efecte benefice asupra remodelării cardiace și funcției diastolice, precum și păstrării funcției renale. Beneficiile dapagliflozin la nivel cardiovascular și renal nu depind doar de efectul hipoglicemiant și nu se limitează la pacienții cu diabet zaharat, așa cum s-a demonstrat în studiile DAPA-HF, DELIVER și DAPA-CKD. Alte efecte includ creșterea hematocritului și scăderea greutateii corporale.

Dapagliflozin îmbunătățește atât glicemia à jeun, cât și pe cea post-prandială prin reducerea reabsorbției renale a glucozei, urmată de excreția urinară a acesteia. Această excreție a glucozei (efect glicozuric) se observă după administrarea primei doze, continuă în întregul interval de 24 ore dintre administrări și este susținută pe toată durata tratamentului. Cantitatea de glucoză eliminată de către rinichi prin acest mecanism depinde de concentrația plasmatică a glucozei și de RFG. Astfel, la pacienți cu valori normale ale glicemiei, dapagliflozin prezintă un risc mic de hipoglicemie. Dapagliflozin nu afectează producția normală endogenă de glucoză ca răspuns la hipoglicemie. Dapagliflozin acționează independent de secreția și acțiunea insulinei. Îmbunătățirea evaluării modelului homeostatic pentru funcția celulelor beta (HOMA beta-cell) a fost observată în studiile clinice efectuate cu dapagliflozin.

SGLT2 este exprimat selectiv în rinichi. Dapagliflozin nu inhibă alți transportori ai glucozei importanți pentru transportul acesteia spre țesuturile periferice și este de > 1 400 ori mai selectiv pentru SGLT2, comparativ cu SGLT1, principalul transportor intestinal responsabil pentru absorbția glucozei.

Sitagliptin

Sitagliptin face parte dintr-o clasă de medicamente anti-hiperglicemizante orale, denumită inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4). Ameliorarea controlului glicemic observată cu acest medicament poate fi mediată prin creșterea valorilor hormonilor incretinici activi. Hormonii incretinici, care includ peptidul 1 glucagon-like (PGL-1) și polipeptidul insulinotrop dependent de glucoză (IGT), sunt eliberați din intestin pe tot parcursul zilei, iar concentrațiile lor cresc ca răspuns la ingestia de alimente. Acești hormoni fac parte dintr-un sistem endogen implicat în reglarea fiziologică a homeostaziei glucozei. Când concentrațiile glucozei în sânge sunt normale sau crescute, PGL-1 și IGT cresc sinteza și eliberarea insulinei din celulele beta pancreatice, prin căi de semnalizare intracelulară care implică AMP-ul ciclic. Tratamentul cu PGL-1 sau cu inhibitori ai DPP-4 pe modele animale de diabet zaharat tip 2 a demonstrat îmbunătățirea răspunsului celulelor beta la glucoză și stimularea biosintezei și eliberării insulinei. În cazul unor concentrații mai mari de insulină, preluarea glucozei în țesuturi este crescută. În plus, PGL-1 reduce secreția de glucagon din celulele alfa pancreatice. Concentrațiile reduse de glucagon, împreună cu concentrațiile mai mari de insulină, duc la o producție hepatică mai redusă de glucoză, determinând scăderea glicemiei. Efectele PGL-1 și IGT sunt dependente de glucoză, astfel încât atunci când concentrațiile glucozei în sânge sunt mici nu se observă stimularea eliberării de insulină și supresia secreției de glucagon de către PGL-1. Atât pentru PGL-1 cât și pentru IGT, stimularea eliberării de insulină este intensificată atunci când glucoza crește peste concentrațiile normale. În plus, PGL-1 nu afectează răspunsul normal al glucagonului la hipoglicemie. Activitatea PGL-1 și IGT este limitată de enzima DPP-4, care hidrolizează rapid hormonii incretinici în metaboliți inactivi. Sitagliptin împiedică hidroliza hormonilor incretinici de către DPP-4, crescând astfel concentrațiile plasmatice ale formelor active de PGL-1 și IGT. Prin creșterea valorilor hormonilor incretinici activi, sitagliptin crește eliberarea de insulină și scade valorile de glucagon, într-un mod dependent de glucoză. La pacienții cu diabet zaharat tip 2 cu hiperglicemie, aceste modificări ale valorilor insulinei și glucagonului determină scăderea hemoglobinei A1c (HbA1c) și scăderea glicemiei à jeun și postprandiale. Mecanismul dependent de glucoză al sitagliptin este diferit de mecanismul sulfonilureei, care crește secreția de insulină chiar dacă valorile glucozei sunt mici și poate determina hipoglicemie la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și la subiecții normali. Sitagliptin este un inhibitor potent și înalt selectiv al enzimei DPP-4, iar la concentrații terapeutice nu inhibă enzimele înrudite DPP-8 sau DPP-9.

Efecte farmacodinamice

Dapagliflozin

Creșteri ale cantității de glucoză excretată în urină au fost observate la subiecții sănătoși și la cei cu diabet zaharat de tip 2 după administrarea de dapagliflozin. Aproximativ 70 g glucoză au fost excretate zilnic prin urină (corespunzătoare la 280 kcal/zi) după administrarea unei doze de dapagliflozin de 10 mg/zi la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 timp de 12 săptămâni. Dovezi ale excreției susținute de glucoză au fost observate la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg/zi timp de 2 ani.

De asemenea, această excreție urinară a glucozei indusă de dapagliflozin determină o diureză osmotică și creșteri ale volumului urinar la subiecți cu diabet zaharat de tip 2. Creșterile volumului urinar observate la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu dapagliflozin 10 mg s-au menținut la 12 săptămâni și au ajuns până la aproximativ 375 ml/zi. Creșterea volumului urinar s-a asociat cu o creștere ușoară și tranzitorie a excreției urinare a sodiului, dar care nu s-a asociat cu modificarea concentrațiilor plasmatice ale acestui electrolit.

De asemenea, excreția urinară a acidului uric a crescut tranzitor (pentru 3-7 zile) și a fost însoțită de o reducere susținută a concentrației plasmatice de acid uric. La 24 săptămâni, reducerile concentrațiilor plasmatice de acid uric au fost cuprinse între -48,3 și -18,3 micromoli/l (-0,87 și -0,33 mg/dl).

Sitagliptin

Într-un studiu cu durata de două zile efectuat la subiecți sănătoși, sitagliptin administrat în monoterapie a crescut concentrațiile formei active de PGL-1, în timp ce metforminul administrat în monoterapie a crescut concentrațiile formei active de PGL-1 și ale PGL-1 total în proporții similare. Administrarea asociată de sitagliptin și metformin a avut un efect aditiv asupra concentrațiilor formei active de PGL-1. Sitagliptin, dar nu și metforminul, a crescut concentrațiile formei active de PIG.

Eficacitate și siguranță clinică

În cadrul unui studiu clinic de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, cu o perioadă de extensie de 24 săptămâni, 432 pacienți diabetici au fost randomizați pentru a li se administra dapagliflozin 10 mg/zi sau placebo adăugat la sitagliptin 100 mg/zi, cu sau fără metformin (1500 mg/zi). Caracteristicile demografice și inițiale ale pacienților au fost echilibrate între tratamente; vârsta medie a fost de ~55 ani, 55% au fost bărbați, greutatea corporală medie a fost de ~90 kg, durata medie a diabetului zaharat a fost de 5,7 ani. Valorile inițiale ale HbA1c și glicemiei à jeun (FPG) au fost de 7,9% (63,0 mmol/mol) și 162,2 mg/dl (9,0 mmol/l) pentru grupul tratat cu dapagliflozin și de 8,0% (64,0 mmol/mol) și 163 mg/dl (9,0 mmol/l) pentru placebo. În săptămâna 24, dapagliflozin a redus semnificativ valorile medii ale HbA1c (-0,5% [-4,9 mmol/mol]) comparativ cu placebo (0,0% [+0,4 mmol/mol], diferență -0,5% [-5,2 mmol/mol], $p<0001$). Dapagliflozin a redus greutatea corporală față de placebo (-2,1 față de -0,3 kg) și a redus valorile HbA1c la pacienții cu valori inițiale $\geq 8,0\%$ (-0,8% [8,7 mmol/mol] față de 0,0% [0,3 mmol/mol]) și niveluri de FPG (-24,1 mg/dl [-1,3 mmol/l] față de 3,8 mg/dl [0,2 mmol/l]). Beneficiile glicemice și de greutate observate în săptămâna 24 s-au menținut până în săptămâna 48. Evenimentele adverse au fost echilibrate între grupuri, cu excepția simptomelor mai frecvente ale infecțiilor genitale asociate cu dapagliflozin (24 săptămâni, 19/225 [8,4%]; 48 săptămâni, 22/225 [9,8%]), comparativ cu placebo (24 săptămâni, 1/226 [0,4%]; 48 săptămâni, 1/226 [0,4%]).

Studiul clinic randomizat, deschis, controlat activ, cu grupuri paralele, de fază 3, a inclus pacienți adulți cu diabet zaharat cu HbA1c $\geq 8\%$ (64 mmol/mol) și $\leq 11\%$ (97 mmol/mol). Pacienții (N=415) au fost randomizați în raport de 1:1:1 pentru a li se administra o dată pe zi, fie dapagliflozin/sitagliptin/metformin (10 mg/100 mg/1000 mg), sitagliptin/metformin (100 mg/metformin/1000 mg) sau dapagliflozin/metformin (10 mg/1000 mg). Criteriul final principal de evaluare a fost modificarea medie a HbA1c de la momentul inițial până în săptămâna 16. În săptămâna 16, reducerea medie ajustată a HbA1c față de momentul inițial a fost semnificativ mai mare în cazul tratamentului triplu cu dapagliflozin/sitagliptin/metformin (-1,73% [-19,9 mmol/mol], comparativ cu sitagliptin/metformin (-1,28% [-14,1 mmol/mol], diferență -0,46% [-5,1 mmol/mol], $p<0.001$) și comparativ cu dapagliflozin/metformin (-1,33% [-14,6 mmol/mol], diferență -0,4% [-4,4 mmol/mol], $p<0.001$). Proporția de pacienți cu orice evenimente adverse a fost similară în toate cele trei grupuri de tratament.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Dagrado la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, dapagliflozin a avut o absorbție bună și rapidă. Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) ale dapagliflozin au fost atinse, de regulă, în primele 2 ore după administrarea la jeun.

Media geometrică a $C_{\max}$ pentru dapagliflozin la starea de echilibru și valorile ASC_{τ} obținute după dozele zilnice unice de 10 mg dapagliflozin au fost 158 ng/ml și, respectiv, 628 ng h/ml. Biodisponibilitatea orală absolută a dapagliflozin după administrarea unei doze de 10 mg este de 78%. Administrarea cu o masă bogată în grăsimi a redus $C_{\max}$ a dapagliflozin cu până la 50% și a prelungit $T_{\max}$ cu aproximativ 1 oră, dar nu a modificat ASC comparativ cu administrarea à jeun. Se consideră că aceste modificări nu sunt semnificative clinic. De aceea, dapagliflozin poate fi administrat cu sau fără alimente.

După administrarea orală a unei doze de 100 mg la subiecți sănătoși, sitagliptin a fost rapid absorbit, cu concentrațiile plasmatice maxime ($T_{\max}$ median) înregistrate la 1-4 ore după administrarea dozei, ASC plasmatic mediu al sitagliptin a fost de 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{oră}$, iar $C_{\max}$ a fost de 950 nM. Biodisponibilitatea absolută a sitagliptin este de aproximativ 87%. Deoarece administrarea concomitentă cu sitagliptin a unei mese bogate în lipide nu are niciun efect asupra parametrilor farmacocinetici, sitagliptin poate fi administrat cu sau fără alimente.

ASC plasmatic al sitagliptin a crescut proporțional cu doza. Relația de proporționalitate cu doza nu s-a stabilit pentru $C_{\max}$ și $C_{24\text{ore}}$ ($C_{\max}$ a crescut mai mult decât proporțional cu doza, iar $C_{24\text{ore}}$ a crescut mai puțin decât proporțional cu doza).

Distribuție

Dapagliflozin se leagă de proteine în proporție de aproximativ 91%. Legarea de proteine nu a fost modificată în diverse stări morbide (de exemplu, insuficiență renală sau hepatică). Volumul mediu de distribuție a dapagliflozin la starea de echilibru a fost de 118 litri.

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru, după administrarea intravenoasă a unei doze unice de 100 mg sitagliptin la subiecți sănătoși, este de 198 litri. Frația de sitagliptin care se leagă în mod reversibil de proteinele plasmatice este mică (38%).

Metabolizare

Dapagliflozin suferă un proces important de metabolizare, în urma căruia rezultă în principal dapagliflozin 3-O-glucuronid, care este un metabolit inactiv. Dapagliflozin 3-O-glucuronid sau alți metaboliți nu contribuie la efectele hipoglicemice. Formarea dapagliflozin 3-O-glucuronid este mediată de UGT1A9, o enzimă prezentă în ficat și rinichi, iar metabolizarea mediată de CYP a reprezentat la om o cale minoră de eliminare.

Sitagliptin se elimină, în principal, nemodificat prin urină, iar metabolizarea este minoră. Aproximativ 79% din doza de sitagliptin se elimină sub formă nemodificată prin urină.

După administrarea orală a unei doze de sitagliptin marcat cu [^{14}C], aproximativ 16% din radioactivitate a fost excretată ca metaboliți ai sitagliptin. Au fost detectați șase metaboliți, în concentrații foarte mici, și nu este de așteptat ca aceștia să contribuie la activitatea inhibitorie a DPP-4 plasmatic manifestată de sitagliptin. Studiile *in vitro* au indicat faptul că principala enzimă responsabilă de metabolizarea limitată a sitagliptin este CYP3A4, cu o contribuție a CYP2C8.

Datele au arătat că, *in vitro*, sitagliptin nu este un inhibitor al izoenzimelor citocromului P, CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 sau 2B6 și nu este un inductor al CYP3A4 sau CYP1A2.

Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) al dapagliflozin a fost 12,9 ore după o doză orală unică de dapagliflozin 10 mg administrată la subiecți sănătoși. Clearance-ul total sistemic mediu al dapagliflozin administrat intravenos a fost 207 ml/minut. Dapagliflozin și metaboliții săi se elimină în principal prin excreție urinară, forma nemodificată a medicamentului reprezentând mai puțin de 2%. După administrarea unei doze de 50 mg de [^{14}C]-dapagliflozin, 96% a fost recuperată,

75% în urină și 21% în materiile fecale. În materiile fecale, aproximativ 15% din doză a fost excretată sub forma medicamentului nemodificat.

După administrarea la subiecți sănătoși a unei doze orale de sitagliptin marcat cu [^{14}C], aproximativ 100% din radioactivitatea administrată a fost eliminată prin materiile fecale (13%) sau urină (87%), în interval de o săptămână de la administrarea dozei. $T_{1/2}$ aparent prin eliminare, după administrarea orală a unei doze de 100 mg sitagliptin, a fost de aproximativ 12,4 ore. Acumularea sitagliptin după administrarea de doze repetate este minimă. Clearance-ul renal a fost de aproximativ 350 ml/minut.

Eliminarea sitagliptin se produce, în principal, prin excreție renală și implică mecanismul de secreție tubulară activă. Sitagliptin este un substrat al transportorului anionic organic uman 3 (human organic anion transporter-3 – hOAT-3), care ar putea fi implicat în eliminarea renală a sitagliptin. Relevanța clinică a hOAT-3 în transportul sitagliptin nu a fost stabilită. Sitagliptin este, de asemenea, un substrat al glicoproteinei-p, care ar putea fi implicată și în mediarea eliminării renale a sitagliptin. Cu toate acestea, ciclosporina, un inhibitor al glicoproteinei-p, nu a redus clearance-ul renal al sitagliptin. Sitagliptin nu este un substrat pentru OCT2 sau OAT1 sau transportorii PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptin nu inhibă OAT3 ($\text{IC}_{50}=160\text{ }\mu\text{M}$) sau transportul mediat de glicoproteina-p (până la $250\text{ }\mu\text{M}$), la concentrații plasmatice terapeutice relevante. Într-un studiu clinic sitagliptin a avut un efect mic asupra concentrațiilor plasmatice de digoxină, indicând faptul că sitagliptin poate fi un inhibitor ușor al glicoproteinei-p.

Liniaritate

Expunerea la dapagliflozin a crescut direct proporțional cu creșterea dozei de dapagliflozin în intervalul dintre 0,1 și 500 mg, iar farmacocinetica sa nu s-a modificat o dată cu trecerea timpului după administrarea zilnică repetată până la 24 săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Parametrii farmacocinetici ai sitagliptin la pacienții cu diabet zaharat tip 2 sunt, în general, similari celor înregistrați la subiecții sănătoși.

Insuficiența renală

La starea de echilibru (20 mg dapagliflozin o dată pe zi timp de 7 zile), subiecții cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (determinată prin metoda clearance-ului plasmatic al iohexol) au avut expuneri sistemice medii la dapagliflozin cu 32%, 60% și, respectiv, 87% mai mari decât cele ale subiecților cu diabet zaharat de tip 2 și funcție renală normală. La starea de echilibru, excreția urinară a glucozei în 24 ore a depins în foarte mare măsură de funcția renală, iar la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 și funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară, moderată sau severă au fost eliminate urinar 85, 52, 18 și, respectiv, 11 g de glucoză/zi. Efectul hemodializei asupra expunerii la dapagliflozin nu este cunoscut. Efectul funcției renale reduse asupra expunerii sistemice a fost evaluat cu ajutorul unui model populațional de farmacocinetică. Similar rezultatelor anterioare, modelul a estimat că ASC a fost mai mare la pacienții cu boală cronică de rinichi comparativ cu pacienții cu funcție renală normală și nu au fost diferențe importante între pacienții cu boală cronică de rinichi cu și fără diabet zaharat de tip 2.

A fost efectuat un studiu deschis, cu doze unice, pentru evaluarea farmacocineticii unei doze reduse de sitagliptin (50 mg) la pacienții cu diverse grade de insuficiență renală cronică, comparativ cu subiecții normali, sănătoși din grupul de control. Studiul a inclus pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, dar și pacienți cu BRST care efectuează hemodializă. Suplimentar, efectele insuficienței renale asupra proprietăților farmacocinetice ale sitagliptinului la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (inclusiv cu BRST) au fost evaluate utilizând analize farmacocinetice populaționale.

Comparativ cu subiecții normali, sănătoși din grupul de control, la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($\text{RFG} \geq 60$ până la < 90 ml/minut), ASC plasmatic al sitagliptinului a crescut de aproximativ 1,2 ori și, respectiv de 1,6 ori, la pacienții cu insuficiență renală moderată ($\text{RFG} \geq 45$ până la < 60

ml/minut). Deoarece creșterile de această amploare nu sunt relevante clinic, la acești pacienți nu este necesară ajustarea dozei.

ASC plasmatic al sitagliptin a crescut de aproximativ 2 ori la pacienții cu insuficiență renală moderată ($\text{RFG} \geq 30$ până la < 45 ml/minut), și de aproximativ 4 ori la pacienții cu insuficiență renală severă ($\text{RFG} < 30$ ml/minut), inclusiv la pacienții cu BRST care efectuează hemodializă. Sitagliptin a fost îndepărtat în proporție redusă prin hemodializă (13,5% într-o ședință de 3 până la 4 ore de hemodializă inițiată la 4 ore de la administrarea dozei). Acest produs medicinal nu trebuie inițiat la pacienții cu $\text{RFG} < 60$ ml/min și trebuie întrerupt la RFG persistent sub 45 ml/min. De asemenea, nu trebuie utilizat la pacienții cu BRST (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiența hepatică

La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clase Child-Pugh A și B), C_{max} medie și ASC ale dapagliflozin au fost cu până la 12% și, respectiv 36% mai mari decât la subiecții sănătoși din grupul de control. Aceste diferențe nu au fost considerate semnificative din punct de vedere clinic. La subiecții cu insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C) C_{max} medie și ASC ale dapagliflozin au fost cu 40% și, respectiv 67% mai mari decât la subiecții sănătoși din grupul de control.

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scor Child-Pugh ≤ 9) nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptin. Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh > 9). Cu toate acestea, deoarece sitagliptin se elimină în principal renal, nu este de așteptat ca insuficiența hepatică severă să influențeze farmacocinetica sitagliptin.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu există o creștere semnificativă clinic a expunerii la dapagliflozin determinată doar de vârstă la subiecții cu vârstă de până la 70 ani. Cu toate acestea, se poate anticipa o creștere a expunerii determinată de reducerea funcției renale asociată cu înaintarea în vârstă. Nu există suficiente date pentru formularea unor concluzii referitoare la expunerea la dapagliflozin a pacienților cu vârstă > 70 ani.

Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptin în funcție de vârstă. O analiză farmacocinetică populațională a datelor provenite din studii de fază I și II a indicat faptul că vârstă nu a avut un impact clinic semnificativ asupra farmacocineticii sitagliptin. Subiecții vârstnici (65 până la 80 ani) au avut concentrații plasmatice de sitagliptin cu aproximativ 19% mai mari, comparativ cu subiecții mai tineri.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica și farmacodinamica (glicozuria) dapagliflozinului la copiii cu diabet zaharat de tip 2 cu vârste cuprinse între 10-17 ani au fost similare cu cele observate la adulții cu diabet zaharat de tip 2.

Farmacocinetica sitagliptin (doză unică de 50 mg, 100 mg sau 200 mg) a fost investigată la copii și adolescenți (cu vârstă cuprinsă între 10 și 17 ani) cu diabet zaharat de tip 2. La această populație, valoarea ASC a sitagliptinului din plasmă, ajustată în funcție de doză, a fost cu aproximativ 18% mai mică, în comparație cu pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2 la care s-a administrat o doză de 100 mg. Această diferență nu este considerată a fi semnificativă clinic, în comparație cu pacienții adulți, pe baza relației directe PK/PD între doza de 50 mg și 100 mg. Nu au fost efectuate studii cu sitagliptin la pacienții copii cu vârstă < 10 ani.

Sex, rasă și greutate corporală

S-a estimat că ASC_{ss} medie a dapagliflozin este cu aproximativ 22% mai mare la femei decât la bărbați. Nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere clinic între expunerile sistemice înregistrate la rasa albă, populația de culoare sau asiatică.

S-a observat că expunerea la dapagliflozin scade o dată cu creșterea greutății corporale. În consecință, pacienții cu greutate corporală redusă pot avea o expunere mai mare și cei cu greutate corporală crescută pot avea o expunere diminuată. Cu toate acestea, aceste diferențe privind expunerea nu au fost considerate semnificativ clinic.

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex, rasă sau indice de masă corporală (IMC). Aceste caracteristici nu au avut un impact clinic semnificativ asupra farmacocineticii sitagliptin, pe baza unei analize globale a datelor farmacocinetice provenite din studii de fază I și a unei analize farmacocinetice populaționale a datelor provenite din studii de fază I și II.

5.3 Date preclinice de siguranță

Dapagliflozin

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

Administrarea directă a dapagliflozin la șobolani tineri recent înțărcați și expunerea indirectă din ultima perioadă a gestației (intervale de timp care corespund trimestrelor al doilea și al treilea ale unei sarcini umane, din punct de vedere al maturării renale) și din timpul alăptării se asociază cu creșterea incidenței și/sau severității dilatațiilor bazinetului sau tubulilor renali la descendenți.

Într-un studiu privind toxicitatea juvenilă, atunci când dapagliflozin a fost administrat direct la șobolani tineri între zilele 21 și 90 postnatale, dilatațiile bazinetului și tubulilor renali au fost raportate la toate dozele; expunerile puilor la cea mai mică doză testată au fost ≥ 15 ori decât doza maximă recomandată la om. Aceste observații s-au asociat cu creșteri ale greutateii rinichilor și hipertrofie renală macroscopică, observate la toate dozele administrate și dependente de doză. Dilatațiile bazinetului și tubulilor renali observate la animalele tinere nu au fost complet reversibile în perioada de recuperare de aproximativ 1 lună.

Într-un studiu separat privind dezvoltarea pre-și post-natală, femelelor gestante de șobolan li s-a administrat medicamentul din ziua 6 a gestației și până în ziua 21 postnatală, iar puii au fost expuși indirect *in utero* și pe toată durata alăptării. (Un studiu satelit a fost efectuat pentru evaluarea expunerilor la dapagliflozin prin lapte și la pui). La descendenții adulți ai femelelor tratate s-a observat o creștere a incidenței sau severității dilatațiilor bazinetului renal, deși numai în cazul celei mai mari doze testate (expunerile asociate materne și ale puilor la dapagliflozin au fost de 1 415 ori și, respectiv, 137 ori mai mari decât valorile înregistrate la om la doza maximă recomandată). Toxicitatea apărută asupra dezvoltării, a fost limitată la reducerea greutateilor corporale ale puilor asociată cu doza, și s-a observat numai la doze ≥ 15 mg/kg/zi (asociată cu expuneri ale puilor care sunt ≥ 29 ori decât valorile înregistrate la om la doza maximă recomandată). Toxicitatea maternă a fost evidentă doar pentru cea mai mare doză testată și a fost limitată la reduceri pasagere ale greutateii corporale și consumului alimentar după administrare. Nivelul la care nu s-au observat reacții adverse (no observed adverse effect level-NOAEL) pentru toxicitatea asupra dezvoltării, cea mai mică doză testată, se asociază cu o expunere maternă sistemică multiplă care este de aproximativ 19 ori mai mare decât valoarea înregistrată la om după administrarea dozei maxime recomandate.

Sitagliptin

La valori de expunere sistemică de 58 ori mai mari decât nivelul de expunere la om au fost observate toxicități renale și hepatice la rozătoare, în timp ce la valori de 19 ori mai mari decât cele de la om, nu a fost detectat niciun efect. Anomalii ale incisivilor au fost observate la șobolani, la nivele de expunere de 67 ori mai mari decât nivelul clinic de expunere; nivelul la care nu s-a notat nici un efect pentru această anomalie a fost de 58 ori mai mare, pe baza unui studiu de 14 săptămâni la șobolani. Nu se cunoaște relevanța acestor date pentru specia umană. La nivele de expunere de aproximativ 23 ori mai mari decât nivelele clinice de expunere au fost observate la câini semne fizice tranzitorii, legate de tratament, dintre care unele sugerează o toxicitate neurologică, cum sunt respirația cu gura deschisă, salivare, vărsături spumoase, albe, ataxie, tremurături, activitate redusă și/sau postură cifotică. În plus, la nivele de expunere sistemică de aproximativ 23 ori mai mari decât nivelul de expunere umană a fost observată histologic o foarte ușoară până la ușoară degenerare a mușchilor scheletici. Nivelul la care nu s-a notat niciun efect pentru această anomalie a fost de 6 ori nivelul clinic de expunere.

În studiile preclinice, sitagliptin nu a demonstrat proprietăți genotoxice. Sitagliptin nu a fost carcinogen la șoareci. La șobolani s-a înregistrat, la nivele de expunere sistemică de 58 ori mai mari decât nivelul de expunere la om, o incidență crescută a adenoamelor și carcinoamelor hepatice. Deoarece s-a demonstrat că hepatotoxicitatea s-a corelat cu inducerea neoplaziilor hepatice la șobolani, este probabil ca această incidență crescută a tumorilor hepatice la șobolani să fie secundară toxicității cronice hepatice la această doză mare. Datorită limitei mari de siguranță (nivel de 19 ori mai mare decât nivelul clinic de expunere pentru care nu s-a notat această anomalie), aceste modificări neoplazice nu sunt considerate relevante pentru om.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au indicat, la nivele de expunere sistemică de 29 ori mai mari decât nivele de expunere la om, o incidență ușor crescută, legată de tratament, a malformațiilor costale fetale (absența unor coaste, hipoplazie sau coaste ondulate) la puii de șobolan. La iepuri a fost observată toxicitate maternă, la nivele de 29 ori mai mari decât nivelele de expunere la om. Datorită limitelor mari de siguranță, aceste rezultate nu sugerează existența unui risc relevant pentru reproducerea umană. Sitagliptin este secretat în cantități considerabile în laptele femelelor de șobolani (raportul concentrațiilor în lapte/plasmă 4:1).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină

Manitol

Hidroxipropilceluloză

Crospovidonă (tip A)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic

Macrogol 3350

Dioxid de titan (E171)

Talc

Oxid galben de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (OPA-Al-PVC/Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimate filmate, într-o cutie.

Blister (OPA/Al/PVC-Al), tip calendar: 14, 28, 56, 84 sau 98 comprimate filmate, într-o cutie.

Blister perforat unidoză (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 sau 100 x 1 comprimate filmate, într-o cutie.

Blister perforat unidoză (OPA-Al-PVC/Al), tip calendar: 14 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 84 x 1 sau 98 x 1

comprimate filmate, într-o cutie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16116/2025/01-30

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.