REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's 5 mg/850 mg comprimate filmate
Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's 5 mg/1000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's 5 mg/850 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat conţine dapagliflozin propilenglicol monohidrat echivalent cu dapagliflozin 5 mg şi clorhidrat de metformin 850 mg.

Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's 5 mg/1000 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat conţine dapagliflozin propilenglicol monohidrat echivalent cu dapagliflozin 5 mg şi clorhidrat de metformin 1000 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's 5 mg/850 mg comprimate filmate
Comprimate filmate ovale (diametru aproximativ de 10 x 20 mm), de culoare galbenă, inscripţionate cu „D2" pe o față și plane pe cealaltă față.

Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's 5 mg/1000 mg comprimate filmate
Comprimate filmate ovale (diametru aproximativ de 11 x 22 mm), de culoare roșie, inscripţionate cu „D5" pe o față și plane pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's este indicat la adulți pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 ca tratament adjuvant la dietă şi exerciţii fizice:
- la pacienţii insuficient controlaţi cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie
- în asociere cu alte medicamente, pentru tratamentul diabetului zaharat la pacienţii insuficient controlaţi cu metformin şi aceste medicamente
- pentru pacienţii trataţi deja cu asocierea dapagliflozin şi metformin sub formă de comprimate separate.

Pentru rezultatele studiilor referitoare la asocierea cu alte tratamente, efectele asupra controlului glicemic și evenimentele cardiovasculare și de populația studiată, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Adulţi cu funcţie renală normală (rata filtrării glomerulare [RFG] ≥ 90 ml/minut)

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi. Fiecare comprimat conţine o doză fixă de dapagliflozin şi metformin (vezi pct. 2).

Pentru pacienţii insuficient controlaţi cu metformin în monoterapie sau metformin în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat

Pacienţii insuficient controlaţi cu metformin în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat trebuie să utilizeze o doză zilnică totală de Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's echivalentă cu 10 mg dapagliflozin, plus doza zilnică totală de metformin sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată, deja administrată. În cazul în care Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.5 şi 4.8).

Pentru pacienţii care trec de la comprimate separate de dapagliflozin şi metformin

Pacienţii care trec de la comprimate separate de dapagliflozin (10 mg doza zilnică totală) şi metformin la Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's trebuie să utilizeze aceleaşi doze zilnice de dapagliflozin şi metformin pe care le utilizau deja sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată de metformin.

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală

O RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformin și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni.

Doza zilnică maximă de metformin trebuie, de preferat, să fie divizată în 2-3 doze zilnice. Factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct 4.4) trebuie revizuiți înainte de a se lua în considerare inițierea cu metformin la pacienții cu RFG <60 ml/minut.

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

Tabelul 1. Doze la pacienții cu insuficiență renală

RFG ml/minut	Metformin	Dapagliflozin
60-89	Doza maximă zilnică este de 3000 mg. Reducerea dozei poate fi luată în considerare în raport cu scăderea funcției renale.	Doza maximă zilnică este de 10 mg.
45-59	Doza maximă zilnică este de 2000 mg. Doza inițială este cel mult jumătate din doza maximă zilnică.	Doza maximă zilnică este de 10 mg.
30-44	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este cel mult jumătate din doza maximă zilnică.	Doza maximă zilnică este de 10 mg. Eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este redusă.

< 30	Metformin este contraindicat.	Doza maximă zilnică este de 10 mg. Datorită experienței limitate, nu se recomandă inițierea tratamentului cu dapagliflozin la pacienții cu RFG < 25 ml/minut. Eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este probabil absentă.

Insuficienţă hepatică
Acest medicament nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.2).

Vârstnici (≥ 65 ani)
Deoarece metformin este eliminat parţial prin excreţie renală şi deoarece este foarte probabil ca pacienţii vârstnici să aibă o funcţie renală diminuată, acest medicament trebuie utilizat cu precauţie la pacienţi odată cu creşterea în vârstă.

Monitorizarea funcţiei renale este necesară pentru a preveni acidoza lactică asociată cu administrarea metformin, mai ales la pacienţii vârstnici (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 0 şi < 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare
Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's se administrează de două ori pe zi, în timpul meselor, pentru a reduce reacţiile adverse gastrointestinale asociate cu metformin.

4.3 Contraindicaţii

- hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1;
- orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- pre-comă diabetică;
- insuficienţă renală severă (RFG < 30 ml/minut) (vezi pct. 4.2, 4.4 şi 5.2);
- condiţii medicale acute cu potenţial de afectare a funcţiei renale, precum:
    - deshidratare,
    - infecţie severă,
    - şoc;
- afecţiune acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, precum:
    - insuficienţă cardiacă sau respiratorie,
    - infarct miocardic recent,
    - şoc;
- insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.2, 4.4 şi 5.2);
- intoxicaţie acută cu alcool etilic, etilism (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Acidoză lactică
Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale, de boală cardiorespiratorie sau sepsis. Acumularea de metformin survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea

Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (de exemplu antihipertensivele, diureticele și medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene [AINS]) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformin. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau îngrijitorii acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie şi hipotermie, urmate de comă. În caz de simptome suspectate, pacientul trebuie să oprească administrarea Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin (< 7,35), creștere a concentrațiilor plasmatice de lactat mai mult de 5 mmol/l și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

Pacienți cu boli mitocondriale cunoscute sau suspectate
La pacienții cu boli mitocondriale cunoscute, de exemplu encefalomiopatie mitocondrială cu acidoză lactică și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral (sindrom MELAS) și diabet zaharat matern ereditar și surditate (MIDD), metforminul nu este recomandat, din cauza riscului de exacerbare a acidozei lactice și a complicațiilor neurologice care pot duce la agravarea bolii.
În cazul unor semne și simptome care sugerează sindrom MELAS sau MIDD după administrarea de metformin, tratamentul cu metformin trebuie oprit imediat și trebuie efectuată cu promptitudine o evaluare în scop de diagnostic.

Funcţia renală
Eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este dependentă de funcţia renală şi este redusă la pacienţii cu RFG < 45 ml/minut şi probabil este absentă la pacienţii cu insuficienţă renală severă (vezi pct. 4.2, 5.1 și 5.2).

Metformin este excretat prin rinichi, iar insuficiența renală moderată până la severă crește riscul acidozei lactice (vezi pct. 4.4). Funcţia renală trebuie evaluată înainte de iniţierea tratamentului şi periodic după aceea (vezi pct. 4.2). Metformin este contraindicat la pacienții cu RFG < 30 ml/minut și administrarea acestuia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală (vezi pct. 4.3).

Diminuarea funcţiei renale la pacienţii vârstnici este frecventă şi asimptomatică. Este necesară o precauţie deosebită în situaţiile în care funcţia renală poate fi afectată, de exemplu la iniţierea unui tratament antihipertensiv sau diuretic sau la iniţierea unui tratament cu un AINS.

Utilizare la pacienţi cu risc de depleţie volemică şi/sau hipotensiune arterială
Din cauza mecanismului său de acțiune, dapagliflozin crește diureza, fapt care ar putea duce la scăderea moderată 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 precauţie în cazul pacienţilor la care o scădere a tensiunii arteriale indusă de dapagliflozin predispune la un risc, cum sunt pacienţii aflaţi sub tratament cu medicamente anti-hipertensive cu antecedente de hipotensiune arterială sau pacienţii vârstnici.

În cazul unor afecţiuni intercurente care pot duce la depleţie volemică (de exemplu, afecțiuni gastrointestinale), se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu prin examen clinic, măsurători ale tensiunii arteriale, teste de laborator inclusiv hematocrit şi electroliţi). Întreruperea temporară a tratamentului cu acest medicament se recomandă la pacienţii care dezvoltă depleţie volemică

până la corectarea acesteia (vezi pct. 4.8).

Cetoacidoza diabetică
Cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri amenințătoare de viață și cazuri letale, au fost raportate la pacienții aflați în timpul tratamentui cu inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2), inclusiv dapagliflozin. Într-un număr de cazuri, manifestarea a fost atipică cu doar o creștere moderată a valorilor glucozei în sânge, sub 14 mmol/l (250 mg/dl). Nu există date dacă CAD este mai susceptibilă să apară la doze mai mari de dapagliflozin.

Riscul cetoacidozei diabetice trebuie luat în considerare în cazul simptomelor nespecifice cum sunt greață, vărsături, anorexie, durere abdominală, senzație de sete intensă, dificultate de 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 unde CAD a fost suspectată sau diagnosticată, tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt imediat.

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

Înaintea inițierii tratamentului cu dapagliflozin, antecedentele pacientului care pot predispune la cetoacidoză trebuie luate în considerare.
În cazul administrării dapagliflozin s-au observat cetoacidoză prelungită și glicozurie prelungită. Cetoacidoza poate dura mai mult după întreruperea administrării dapagliflozin decât se anticipează din timpul de înjumătățire plasmatică (vezi pct. 5.2). În perioadele prelungite de cetoacidoză ar putea fi implicați factori independenți de dapagliflozin, cum ar fi deficitul de insulină.

Pacienții care pot prezenta un risc mai mare de CAD sunt pacienții cu funcție beta-celulară scăzută, (de exemplu pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu nivele scăzute ale peptidului C sau diabet autoimun latent la adulți (LADA) sau pacienți cu antecedente de pancreatită), pacienții cu afecțiuni care limitează aportul alimentar sau deshidratare severă, pacienții pentru care dozele de insulină sunt reduse și pacienții cu necesar crescut de insulină din cauza afecțiunilor medicale acute, intervenției chirurgicale sau abuzului de alcool etilic. Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizați cu precauție la acești pacienți.

La pacienții cu CAD în antecedente aflați în timpul tratamentului cu inhibitor de SGLT2 reînceperea tratamentului cu inhibitor SGLT2 nu este recomandată, în cazul în care un alt factor clar de precipitare a fost identificat și rezolvat.

Siguranța și eficacitatea Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy’s la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 nu au fost stabilite iar Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy’s nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 1. În studiile de diabet zaharat de tip 1, CAD a fost raportat 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 gangrena 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 Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

Infecţii ale tractului urinar
Excreţia urinară a glucozei se poate asocia cu un risc crescut de infecţii ale tractului urinar; de aceea, întreruperea temporară a tratamentului trebuie luată în considerare 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 tratații cu diuretice.

Pacienţii vârstnici au o probabilitate mai mare de a avea disfuncţie renală şi/sau de a fi trataţi cu medicamente anti-hipertensive care pot cauza modificări ale funcţiei renale, cum sunt inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) şi antagoniştii receptorilor de tip 1 pentru angiotensina II (ARA).
Aceleaşi recomandări, referitoare la funcţia renală sunt valabile pentru pacienţii vârstnici ca în cazul tuturor pacienţilor (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.8 şi 5.1).

Insuficienţă cardiacă
Experienţa cu dapagliflozin administrat în insuficienţa cardiacă clasa IV conform Asociației Inimii din New York (NYHA) este limitată.

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 afecțiunea hematologică de bază.

Amputaţii ale membrelor inferioare
O creștere a cazurilor de amputație a membrelor inferioare (în principal, a degetului de la picior) a fost observată în studiile clinice pe termen lung în curs de desfășurare, cu un alt inhibitor al SGLT2. Nu se cunoaște dacă acest lucru constituie un efect de clasă. Este importantă consilierea tuturor pacienților diabetici în ceea ce privește îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

Determinări urinare de laborator
Testul glucozei în urină va fi pozitiv pentru pacienţii care iau acest medicament, din cauza mecanismului de acţiune al medicamentului.

Administrarea de substanţe de contrast iodate
Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformin și creșterea riscului de acidoză lactică.
Administrarea Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Intervenţie chirurgicală
Administrarea Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

Modificări ale stării clinice a pacienţilor cu diabet zaharat tip 2 anterior controlat
Deoarece acest medicament conţine metformin, un pacient cu diabet zaharat tip 2 anterior bine controlat

cu el, care dezvoltă anomalii de laborator sau afecţiune clinică (mai ales o afecţiune vagă şi slab definită) trebuie să fie prompt evaluat cu căutarea semnelor de cetoacidoză sau acidoză lactică. Evaluarea trebuie să includă electroliţii şi cetonele serice, glicemia şi, dacă este indicat, pH-ul sanguin şi concentraţiile plasmatice de lactat, piruvat şi metformin. Dacă este prezentă acidoza sub oricare formă, tratamentul trebuie oprit imediat şi trebuie iniţiate măsurile corective adecvate.

Scăderea/deficitul de vitamină B12
Metformin poate reduce concentrațiile serice ale vitaminei B12. Riscul concentrațiilor scăzute ale vitaminei B12 crește odată cu creșterea dozei de metformin, durata tratamentului și/sau la pacienții care prezintă factori de risc pentru deficitul de vitamină B12. În cazul suspiciunii deficitului de vitamină B12 (cum ar fi anemia sau neuropatia), concentrațiile serice ale vitaminei B12 trebuie monitorizate. Monitorizarea periodică a vitaminei B12 poate fi necesară la pacienții cu factori de risc pentru deficit al vitaminei B12. Terapia cu metformin trebuie continuată atât timp cât este tolerată și nu este contraindicată, iar tratamentul corectiv adecvat al deficitului vitaminei B12 trebuie să respecte recomandările din ghidurile clinice actuale.

Sodiu
Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic ”nu conține sodiu”.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Administrarea concomitentă a unor doze multiple de dapagliflozin şi metformin nu a modificat în mod semnificativ nici farmacocinetica dapagliflozin, nici pe cea a metformin la subiecţii sănătoşi.

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile pentru Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy’s. Următoarele afirmaţii reflectă informaţiile disponibile pentru fiecare substanţă activă în parte.

Dapagliflozin
Interacţiuni farmacodinamice
Diuretice
Acest medicament poate potenţa efectul diuretic al tiazidei şi diureticelor de ansă şi poate creşte riscul de deshidratare şi hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4).

Insulina şi secretagogi ai insulinei
Insulina şi 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 dapagliflozin (vezi pct. 4.2 şi 4.8).

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

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

Efectul altor medicamente asupra dapagliflozin
Studiile privind interacţiunile efectuate la subiecţi sănătoşi, care au utilizat în principal o schemă de tratament cu doză unică, sugerează că farmacocinetica dapagliflozin nu este modificată de către pioglitazonă, sitagliptin, glimepirid, voglibоză, hidroclorotiazidă, bumetanid, valsartan sau simvastatină.

După administrarea dapagliflozin concomitent cu rifampicină (un inductor al mai multor transportori activi şi 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 excreţiei urinare a glucozei în 24 ore. Nu se recomandă ajustarea dozelor. Nu se aşteaptă un efect clinic relevant cu alţi inductori (de exemplu carbamazepină, fenitoină, fenobarbital).

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

Efectul dapagliflozin asupra altor medicamente
Dapagliflozin poate crește excreția renală de litiu și concentrațiile plasmatice ale litiului pot fi scăzute. Concentrația plasmatică a litiului trebuie monitorizată mai frecvent după inițierea administrării dapagliflozin. Se recomandă ca pacientul să se adreseze medicului care prescrie litiul, în vederea monitorizării concentrației plasmatice a litiului.

În studiile privind interacţiunile efectuate la subiecţi sănătoşi, care au utilizat în principal o schemă de tratament cu doză unică, dapagliflozin nu a modificat farmacocinetica pioglitazonei, sitagliptinei, glimepiridei, hidroclorotiazidei, bumetanidei, valsartanului, digoxinei (un substrat al P-gp) sau warfarinei (S-warfarină, un substrat al izoenzimei CYP2C9), dar nici efectele anticoagulante ale warfarinei, măsurate prin INR. Administrarea asociată a unei singure doze de dapagliflozin 20 mg şi simvastatină (un substrat al izoenzimei CYP3A4) a determinat o creştere de 19% a ASC pentru simvastatină şi o creştere de 31% a ASC pentru simvastatină acidă. Creşterea expunerilor la simvastatină şi simvastatină acidă 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 şi adolescenţi
Studii privind interacţiunile au fost efectuate numai la adulţi.

Metformin
Utilizarea concomitentă nu este recomandată
Substanţele cationice care se elimină prin secreţie tubulară renală (de exemplu cimetidină) pot interacţiona cu metformin prin competiţie la nivelul sistemelor de transport tubular renal. Un studiu efectuat la şapte voluntari sănătoşi a arătat că citmetidina, administrată în doză de 400 mg de două ori pe zi, a crescut expunerea sistemică la metformin (ASC) cu 50% şi C_{max} cu 81%. De aceea, atunci când sunt administrate concomitent medicamente cationice care se elimină prin secreţie renală tubulară, trebuie luate în considerare monitorizarea atentă a controlului glicemic, ajustarea dozei în cadrul schemei terapeutice recomandate şi modificări ale tratamentului antidiabetic.

Alcool etilic
Intoxicația cu alcool etilic se asociază cu un risc crescut de acidoză lactică, mai ales în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică din cauza substanţei active metformin din acest medicament (vezi pct. 4.4). Consumul de alcool etilic şi de medicamente care conţin alcool etilic trebuie evitat.

Substanțe de contrast iodate
Administrarea intravasculară a substanţelor de contrast iodate poate determina nefropatie indusă de substanțele de contrast, ducând la acumularea de metformin și creșterea riscului acidozei lactice.

Administrarea de Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Asocieri care necesită prudență la utilizare
Glucocorticoizii (administraţi pe cale sistemică şi locală), beta-2-agoniştii şi diureticele au activitate hiperglicemiantă intrinsecă. Pacientul trebuie informat şi controlul glicemic trebuie monitorizat mai frecvent, mai ales la începutul tratamentului cu astfel de medicamente. Dacă este necesar, doza de medicament antidiabetic trebuie ajustată în timpul terapiei cu celălalt medicament şi la oprirea acestuia.

Unele medicamente pot avea efecte adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază (COX) II, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu metformin este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

Insulina şi secretagogi ai insulinei
Insulina şi secretagogii insulinei de tipul sulfonilureicelor, provoacă hipoglicemie. De aceea, poate fi necesară o doză mai mică de insulină sau un secretagog al insulinei pentru reducerea riscului de hipoglicemie, în cazul administrării în asociere cu metformin (vezi pct. 4.2 şi 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Nu există date despre utilizarea Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's sau dapagliflozin la gravide. Studiile efectuate la şobolani trataţi cu dapagliflozin au evidenţiat efect toxic asupra dezvoltării rinichilor în intervalul de timp care corespunde trimestrelor al doilea şi al treilea de sarcină la om (vezi pct. 5.3). De aceea, utilizarea acestui medicament nu este recomandată în cel de-al doilea şi al treilea trimestru de sarcină. O cantitate limitată de date provenite din utilizarea metformin la gravide nu indică un risc crescut de malformaţii congenitale. Studiile efectuate cu metformin la animale nu indică efecte toxice dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrionare sau fetale, parturiţiei sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Atunci când pacienta dorește să rămână gravidă și în timpul sarcinii este recomandat ca diabetul zaharat să nu fie tratat cu acest medicament, dar să fie utilizată insulina pentru a menține concentrațiile glucozei din sânge cât mai aproape de limitele normale pentru a reduce riscul malformațiilor la făt asociate cu concentrațiile anormale ale glucozei din sânge.

Alăptarea
Nu se cunoaşte dacă acest medicament sau dapagliflozin (şi/sau metaboliţii săi) se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidenţiat eliminarea dapagliflozin/metaboliţilor în lapte, precum şi existenţa unor efecte mediate farmacologic asupra puilor alăptaţi (vezi pct. 5.3). Metformin se excretă în cantităţi mici în laptele uman. Riscul pentru nou-născuţi/sugari nu poate fi exclus.

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea
Efectul acestui medicament sau dapagliflozin asupra fertilităţii nu a fost studiat la om. La şobolani masculi şi femele, dapagliflozin nu a demonstrat niciun efect asupra fertilităţii la niciuna dintre dozele testate. Pentru metformin, studiile la animale nu au demonstrat toxicitate asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienţii trebuie preveniţi în legătură cu riscul de hipoglicemie atunci când acest medicament este utilizat în asociere cu alte medicamente antidiabetice cu efect hipoglicemiant recunoscut.

4.8 Reacţii adverse

S-a demonstrat bioechivalenţa Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's cu dapagliflozin şi metformin administrate concomitent (vezi pct. 5.2). Nu au fost efectuate studii clinice terapeutice cu comprimatele de Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's.

Dapagliflozin plus metformin

Rezumatul profilului de siguranţă

Într-o analiză ce a inclus 5 studii controlate cu placebo, ca terapie adjuvantă în asociere cu metformin, rezultatele privind siguranţa au fost similare celor ale analizei cumulate specificată anterior ce a inclus 13 studii cu dapagliflozin controlate cu placebo (vezi mai jos Dapagliflozin, *Rezumatul profilului de siguranţă*). Nu au fost identificate reacţii adverse suplimentare pentru grupul tratat cu dapagliflozin plus metformin comparativ cu cele raportate pentru componentele individuale. În analiza cumulată separată cu dapagliflozin ca terapie adjuvantă în asociere cu metformin, 623 subiecţi au fost trataţi cu dapagliflozin 10 mg ca terapie adjuvantă la metformin, iar 523 au fost trataţi cu placebo plus metformin.

Dapagliflozin

Rezumatul profilului de siguranţă

În studiile clinice efectuate la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, peste 15000 de pacienți au fost tratați cu dapagliflozin.

Evaluarea principală a profilului de siguranță și tolerabilitate a fost efectuată într-o analiză cumulativă prestabilită care a inclus 13 studii de scurtă durată (până la 24 de săptămâni) controlate cu placebo, efectuate la 2360 subiecți tratați cu dapagliflozin 10 mg și 2295 subiecți la care s-a administrat placebo.

În studiul efectuat cu dapagliflozin pentru evaluarea obiectivelor cardiovasculare (DECLARE, vezi pct. 5.1), la 8574 pacienți s-a administrat dapagliflozin 10 mg și la 8569 s-a administrat placebo, pe durata unui interval median de expunere de 48 de luni. În total, au fost 30623 pacienți-ani de expunere la dapagliflozin.

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

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacţii adverse au fost identificate în studiile clinice cu dapagliflozin plus metformin controlate cu placebo, studiile clinice cu dapagliflozin, studiile clinice cu metformin şi în experienţa după punerea pe piaţă. Niciuna dintre acestea nu a fost legată de doza administrată. Reacţiile adverse enumerate în continuare sunt clasificate în funcţie de frecvenţă şi clasa de aparate, sisteme şi organe. Categoriile de frecvenţă sunt definite folosind următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000), foarte rare (< 1/10000), și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2. Reacţii adverse în studiul clinic cu dapagliflozin şi metformin cu eliberare imediată şi date după punerea pe piaţă[a]

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puţin frecvente	Rare	Foarte rare
		Vulvo-vaginită, balanită şi infecţii genitale corelate[*,b,c] Infecţie a tractului urinar[*,b,d]	Infecţie fungică[**]		Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)[b,j]
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Hipoglicemie (când este utilizat împreună cu sulfoniluree sau insulină)[b]	Scăderea /deficitul[j,§] vitaminei B12	Depleţie volemică[b,e] Sete[**]	Cetoacidoza diabetică[b,j,k]	Acidoză lactică
Tulburări ale sistemului nervos		Tulburări ale gustului [§] Ameţeală			
Tulburări gastro-intestinale	Simptome gastro-intestinale[h,§]		Constipaţie[**] Xerostomie[**]		
Tulburări hepatobiliare					Tulburări ale funcţiei hepatice[§] Hepatită[§]
Afecţiuni cutanate şi ţesutului subcutanat		Erupţie cutanată tranzitorie[l]			Urticarie[§] Eritem[§] Prurit[§]
Tulburări muscoscheletice şi ale ţesutului conjunctiv		Dorsalgie[*]			
Tulburări renale şi ale căilor urinare		Disurie Poliurie[*,f]	Nicturie[**]		Nefrită tubulointerstițială
Tulburări ale sistemului de reproducere şi ale sânului			Prurit vulvo-vaginal[**] Prurit genital[**]		
Investigaţii diagnostice		Creştere a valorii hematocritului[g] Scăderea clearance-ului creatininei în timpul fazei inițiale de tratament[b] Dislipidemie[i]	Creştere a concentraţiei plasmatice a creatininei în timpul fazei inițiale de tratament[**,b] Creştere a concentraţiei plasmatice a ureei[**] Scădere în greutate[**]		

[a]Tabelul prezintă reacţiile adverse identificate din datele până la 24 săptămâni (pe termen scurt) indiferent de tratamentul de salvare pentru menţinerea glicemiei, cu excepţia celor marcate cu § (vezi mai jos).

[b]Vezi subpunctele corespunzătoare de mai jos pentru informaţii suplimentare.
[c]Vulvo-vaginita, balanita şi infecţiile genitale asociate includ, de exemplu, termenii preferaţi predefiniţi: infecţie micotică vulvo-vaginală, infecţie vaginală, balanită, infecţie genitală fungică, candidoză vulvo-vaginală, vulvo-vaginită, balanita candidozică, candidoză genitală, infecţie genitală, infecţie genitală masculină, infecţie peniană, vulvită, vaginită bacteriană, abces vulvar.
[d]Infecţia tractului urinar include următorii termenii preferaţi, listaţi în ordinea frecvenţei raportate: infecţie a tractului urinar, cistită, infecţie a tractului urinar cu Escherichia, infecţie a tractului genito-urinar, pielonefrită, trigonită, uretrită, infecţie renală şi prostatită.
[e]Depleţia volemică include, de ex. termenii preferaţi predefiniţi: deshidratare, hipovolemie, hipotensiune arterială.
[f]Poliuria include termenii preferaţi: polachiurie, poliurie, creştere a cantităţii de urină.
[g]Modificările medii ale hematocritului faţă de nivelul iniţial 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 subiecţii trataţi cu dapagliflozin 10 mg versus 0,4% pentru subiecţii trataţi cu placebo.
[h]Simptomele gastro-intestinale, precum greaţa, vărsăturile, diareea, durerile abdominale şi scăderea apetitului alimentar apar cel mai frecvent în cursul iniţierii tratamentului şi se remit spontan în majoritatea cazurilor.
[i]Modificarea medie procentuală faţă de momentul iniţial pentru dapagliflozin 10 mg comparativ cu placebo, respectiv, 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%.
[j]Vezi pct 4.4.
[k]Raportate în studiul cu privire la obiective cardiovasculare la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (DECLARE). Frecvența se bazează pe rata anuală.
[l]Reacția adversă a fost identificată în timpul supravegherii 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 pruriginoasa, erupţie cutanată maculară, erupţie cutanată maculo-papulară, erupţie cutanată pustuloasă, erupţie cutanată veziculară, erupţie cutanată eritematoasă. În studiile active și placebo-controlate (dapagliflozin, N=5936, control, N=3403), frecvența erupției cutanate tranzitorii a fost similară pentru dapagliflozin (1,4%) și brațele de control (1,4%).
[*]Raportate la ≥ 2% din subiecţii şi ≥ 1% mai mult şi la cel puţin 3 subiecţi în plus trataţi cu dapagliflozin 10 mg comparativ cu placebo.
[**]Raportate de investigator ca fiind posibil legate, probabil legate sau legate de tratamentul studiului şi raportate la ≥ 0,2% din subiecţi şi cu ≥ 0,1% mai mult şi la cel puţin 3 subiecţi în plus trataţi cu dapagliflozin 10 mg comparativ cu placebo.
[§]Reacțiile adverse și categoriile de frecvență pentru metformin se bazează pe informațiile din Rezumatul caracteristicilor pentru metformin disponibil în Uniunea Europeană.

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Dapagliflozin plus metformin

Hipoglicemie

În studiile cu dapagliflozin ca tratament adjuvant asociat cu metformin, episoade minore de hipoglicemie au fost raportate la frecvenţe similare în grupul tratat cu dapagliflozin 10 mg plus metformin (6,9 %) şi în grupul placebo plus metformin (5,5 %). Nu s-au raportat episoade majore de hipoglicemie. Date similare au fost observate pentru combinația dapagliflozin plus metformin la pacienți fără tratament anterior.

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

Dapagliflozin

Vulvo-vaginita, balanita și infecțiile genitale înrudite

În cele 13 studii de evaluare a profilului de siguranță, vulvo-vaginita, balanita și infecțiile genitale înrudite 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 severe 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 cu dapagliflozin 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 17160 subiecți cu diabet zaharat de tip 2 și o perioadă mediană de expunere de 48 de 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
Frecvenţa hipoglicemiei a depins de tipul de terapie de fond utilizată în fiecare studiu.

Pentru studiile cu dapagliflozin ca tratament adjuvant la metformin sau ca tratament adjuvant la sitagliptin (cu sau fără metformin), frecvenţa 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 puţin frecvente şi comparabile între grupurile tratate cu dapagliflozin şi cele la care s-a administrat placebo. În studiile în care a fost utilizat tratamentul adjuvant asociat cu insulină, au fost observate incidenţe mai mari ale hipoglicemiei (vezi pct. 4.5).

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

În studiul DECLARE, nu s-a observat un risc crescut de hipoglicemie majoră în cazul tratamentul 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 depleție volemică (inclusiv cazurile de deshidratare, hipovolemie sau hipotensiune arterială) au fost raportate la 1,1% şi 0,7% dintre subiecţii cărora li s-a administrat dapagliflozin 10 mg şi, respectiv, placebo; reacţii grave au apărut la < 0,2% din subiecţi, cu o distribuţie echilibrată între grupurile la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg şi 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 de studiu indiferent de subgrupurile stabilite în funcție de vârstă, utilizarea de diuretice, valorile tensiunii arteriale și utilizarea de IECA/ARA. La pacienții cu valori inițiale ale RFGe < 60 ml/minut/1,73 m^2, s-au înregistrat 19 evenimente de tip evenimente

adverse severe sugestive pentru depleție volemică în grupul de tratament cu dapagliflozin și 13 evenimente în grupul cu administrare de placebo.

Cetoacidoză diabetică
În studiul DECLARE, cu o perioadă mediană de expunere de 48 de luni, evenimente de tip CAD au fost raportate la 27 de 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 de 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 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.4).

Infecţii ale tractului urinar
În cele 13 studii de evaluare a profilului de siguranță, infecțiile tractului urinar au fost raportate mai frecvent pentru dapagliflozin în comparaţie cu placebo (4,7% față de 3,5%; vezi pct. 4.4). Majoritatea infecţiilor au fost uşoare până la moderate, iar subiecţii au răspuns la tratamentul standard administrat iniţial, şi au determinat numai în cazuri rare întreruperea tratamentului cu dapagliflozin. Aceste infecţii au fost mai frecvente la femei, iar subiecţii cu antecedente au fost mai susceptibili de a avea o infecţie recurentă.

În studiul DECLARE, evenimente severe 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.

Creşterea creatininei
Reacţiile adverse referitoare la creşterea concentraţiei creatininei au fost grupate (de exemplu scăderea clearance-ului creatininei renale, insuficienţă renală, creşterea concentraţiei de creatinină serică şi scăderea ratei filtrarii glomerulare). Acest grup de reacţii a fost raportat la 3,2% şi 1,8% din pacienţii la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg şi, respectiv, placebo. La pacienţii cu funcţie renală uşoară sau insuficienţă renală moderată (RFGe la momentul iniţial ≥ 60 ml/minut/1,73 m^2) acest grup de reacţii a fost raportat la 1,3% şi 0,8% din pacienţii la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg şi, respectiv, placebo.
Aceste reacţii au fost mai frecvente la pacienţii cu RFGe la momentul iniţial ≥ 30 şi < 60 ml/minut/1,73m^2 (18,5% dapagliflozin 10 mg versus 9,3% placebo).

Evaluarea suplimentară a pacienţilor care au avut reacţii adverse legate de funcţia renală a demonstrat că cei mai mulţi dintre ei au avut modificări ale concentraţiei creatininei serice de ≤ 44 micromoli/l (≤ 0,5 mg/dl) faţă de valoarea iniţială. Creșterile valorilor creatininei au fost în general trecătoare în timpul tratamentului continuu sau reversibile după întreruperea tratamentului.

În studiul DECLARE, incluzând pacienți vârstnici și cu insuficiență renală (RFGe <60 ml/minut/1,73 m^2), RFGe s-a redus în timp în ambele grupuri din studiu. La 1 an, valoarea medie a RFGe a fost ușor mai mică, iar la 4 ani, valoarea medie a RFGe a fost ușor mai mare în grupul de tratament cu dapagliflozin, comparativ cu cel cu administrare de placebo.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi 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

Eliminarea dapagliflozin prin hemodializă nu a fost studiată. Metoda cea mai eficientă de eliminare a metformin şi a lactatului este hemodializa.

Dapagliflozin
Dapagliflozin nu a determinat efecte toxice la subiecţi sănătoşi după administrare în doze orale unice de până la 500 mg (de 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om). Aceşti subiecţi au prezentat glucoză decelabilă în urină pentru un interval de timp a cărui durată a depins de doză (cel puţin 5 zile în cazul dozei de 500 mg), fără să fie raportate episoade de deshidratare, hipotensiune arterială sau dezechilibre electrolitice, şi fără un efect semnificativ clinic asupra intervalului QTc. Incidenţa 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 subiecţi sănătoşi şi la subiecţi cu diabet zaharat de tip 2, incidenţa hipoglicemiei a fost puţin mai mare decât cea înregistrată pentru placebo şi nu a depins de doza administrată. Ratele de apariţie ale reacţiilor adverse, inclusiv a deshidratării sau hipotensiunii arteriale, au fost similare cu cele observate după administrarea placebo şi nu s-au înregistrat modificări semnificative clinic, dependente de doză, ale parametrilor de laborator, inclusiv ale electroliţilor plasmatici şi ale biomarkerilor funcţiei renale.

În cazul unui supradozaj, trebuie iniţiat un tratament suportiv adecvat, în conformitate cu starea clinică a pacientului.

Metformin
Supradozajul important sau riscurile concomitente administrării metformin pot determina acidoză lactică. Acidoza lactică constituie o urgenţă medicală şi trebuie tratată în spital.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente folosite în diabet, combinaţii de medicamente orale pentru scăderea glicemiei, codul ATC: A10BD15.

Mecanism de acţiune
Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy’s combină două medicamente antihiperglicemice cu mecanisme de acţiune diferite şi complementare, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2: dapagliflozin, un inhibitor SGLT2 şi metformin clorhidrat, un membru al clasei biguanidelor.

Dapagliflozin
Dapagliflozin este un inhibitor foarte puternic (K_i: 0,55 nM), selectiv şi reversibil al SGLT2.

Inhibarea SGLT2 de către dapagliflozin reduce reabsorbția glucozei din filtratul glomerular în tubul renal proximal, cu o reducere concomitentă a reabsorbției de sodiu, care duce la excreția urinară de glucoză și diureză osmotică. Prin urmare, dapagliflozin crește aportul de sodiu în tubul distal, ceea ce crește feedback-ul tubuloglomerular și reduce presiunea intraglomerulară.
Acest lucru, combinat cu diureza osmotică, duce la o reducere a supraîncărcării de volum, la scăderea tensiunii arteriale și la reducerea presarcinii și a postsarcinii, ceea ce poate avea efecte benefice asupra remodelării cardiace și funcției diastolice și păstrează funcția renală. Beneficiile cardiace și renale ale dapagliflozinului nu depind exclusiv de efectul de scădere a glicemiei. Alte efecte includ creșterea valorilor hematocritului și scăderea greutății corporale.

Dapagliflozin îmbunătăţeşte atât glicemia în condiţii de repaus alimentar, cât şi pe cea post-prandială prin

reducerea reabsorbţiei renale a glucozei, determinând excreţia urinară a acesteia. Această excreţie a glucozei (efect glicozuric) se observă după administrarea primei doze, continuă în întregul interval de 24 de ore dintre administrări şi este susţinută pe toată durata tratamentului. Cantitatea de glucoză eliminată de către rinichi prin acest mecanism depinde de concentraţia plasmatică a glucozei şi de RFG. Astfel, la subiecţii cu glicemie normală, dapagliflozin are o tendință mică de a provoca hipoglicemie. Dapagliflozin nu afectează producţia normală endogenă de glucoză ca răspuns la hipoglicemie. Dapagliflozin acţionează independent de secreţia şi acţiunea insulinei. Îmbunătăţirea evaluării modelului homeostatic pentru funcţia celulelor beta (HOMA beta-cell) a fost observată în studiile clinice efectuate cu dapagliflozin.

SGLT2 este exprimat selectiv în rinichi. Dapagliflozin nu inhibă alţi transportori ai glucozei importanţi pentru transportul acesteia spre ţesuturile periferice şi este de > 1400 ori mai selectiv pentru SGLT2 comparativ cu SGLT1, principalul transportor intestinal responsabil pentru absorbţia glucozei.

Metformin
Metformin este o biguanidă cu efecte antihiperglicemice, ce scade atât glicemia bazală cât şi pe cea postprandială. Nu stimulează secreţia de insulină şi de aceea nu produce hipoglicemie.

Metforminul poate acţiona prin trei mecanisme:
- prin reducerea producţiei hepatice de glucoză prin inhibarea gluconeogenezei şi glicogenolizei;
- prin creşterea modestă a sensibilităţii la insulină, ameliorând captarea şi utilizarea periferică în muşchi a glucozei;
- prin întârzierea absorbţiei intestinale a glucozei.

Metformin stimulează sinteza intracelulară de glicogen acţionând asupra glicogen-sintetazei. Metformin creşte capacitatea de transport a tipurilor specifice de transportori membranari de glucoză (GLUT-1 şi GLUT-4).

Efecte farmacodinamice
Dapagliflozin
Creşteri ale cantităţii de glucoză excretată în urină au fost observate la subiecţii sănătoşi şi la cei cu diabet zaharat de tip 2 după administrarea 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 subiecţi cu diabet zaharat de tip 2 timp de 12 săptămâni. Dovezi ale excreţiei susţinute de glucoză au fost observate la subiecţi cu diabet zaharat de tip 2 la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg/zi timp de 2 ani.

De asemenea, această excreţie urinară a glucozei indusă de dapagliflozin determină o diureză osmotică şi creşteri ale volumului urinar la subiecţi cu diabet zaharat de tip 2. Creşterile volumului urinar observate la subiecţii cu diabet zaharat de tip 2 trataţi cu dapagliflozin 10 mg s-au menţinut la 12 săptămâni şi au ajuns până la aproximativ 375 ml/zi. Creşterea volumului urinar s-a asociat cu o creştere uşoară şi tranzitorie a excreţiei urinare a sodiului, dar care nu s-a asociat cu modificarea concentraţiilor plasmatice ale acestui electrolit.

De asemenea, excreţia urinară a acidului uric a crescut tranzitor (pentru 3-7 zile) şi a fost însoţită de o reducere susţinută a concentraţiei plasmatice de acid uric. La 24 săptămâni, reducerile concentraţiilor plasmatice de acid uric au fost cuprinse între -48,3 şi -18,3 micromoli/l (-0,87 şi -0,33 mg/dl).

S-a comparat farmacodinamica administrării a 5 mg dapagliflozin de două ori pe zi şi 10 mg dapagliflozin în doză unică zilnică la subiecţii sănătoşi. Inhibarea la starea de echilibru a reabsorbţiei renale a glucozei şi cantitatea de glucoză excretată în urină într-un interval de 24 ore au fost identice pentru ambele regimuri terapeutice.

Metformin
La om, independent de acţiunea sa asupra glicemiei, metformin are efecte favorabile asupra

metabolismului lipidelor. Acest efect a fost observat la doze terapeutice în studii clinice controlate, pe termen mediu sau lung: metformin scade concentraţiile plasmatice ale colesterolului total, colesterolului LDL şi trigliceridelor.

În studiile clinice, utilizarea metformin a fost asociată fie cu o greutate corporală stabilă sau cu pierderea modestă în greutate.

Eficacitate şi siguranţă clinică
Atât îmbunătățirea controlului glicemic, cât și reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare reprezintă părți integrante ale tratamentului adresat diabetului zaharat de tip 2.

Administrarea concomitentă de dapagliflozin şi metformin a fost studiată la subiecţii cu diabet zaharat tip 2, inadecvat controlați prin dietă și exercițiu fizic în monoterapie, și la subiecții inadecvat controlaţi cu metformin în monoterapie sau în asociere cu un inhibitor DPP-4 (sitagliptin), sulfoniluree sau insulină.
Tratamentul cu dapagliflozin plus metformin în toate dozele a determinat îmbunătăţiri relevante clinic şi semnificative statistic ale valorilor HbA1c şi glicemiei în condiţii de repaus alimentar (FPG) în comparaţie cu comparatorul. Efecte asupra glicemiei relevante din punct de vedere clinic au fost menţinute în perioadele de extindere pe termen lung până la 104 săptămâni. Reduceri ale HbA1c au fost observate în subgrupuri, incluzând subgrupurile clasificate în funcţie de sex, vârstă, rasă, durata afecţiunii şi valoarea de la momentul iniţial a indicelui de masă corporală (IMC). În plus, în săptămâna 24 au fost observate îmbunătăţiri relevante clinic şi semnificative statistic ale modificărilor medii faţă de nivelul iniţial ale greutăţii corporale cu tratamente care asociază dapagliflozin şi metformin comparativ cu grupul de control. Scăderea greutăţii corporale a fost menţinută în perioadele de extindere pe termen lung până la 208 săptămâni. În plus, s-a demonstrat că tratamentul cu dapagliflozin de două ori pe zi ca terapie adjuvantă la metformin este eficient şi sigur pentru subiecţii cu diabet zaharat de tip 2. În plus, două studii controlate cu placebo, cu durata de 12 săptămâni au fost efectuate la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 fără un control adecvat şi hipertensiune arterială.

În studiul DECLARE, dapagliflozin utilizat ca terapie adăugată la terapia standard a redus evenimentelor cardiovasculare și renale la pacienții cu diabet zaharat tip 2.

Controlul glicemic
Terapie combinată asociată
Într-un studiu cu durata de 52 săptămâni, cu control activ, de non-inferioritate (cu o perioadă de extindere de 52 şi 104 săptămâni) s-a evaluat utilizarea dapagliflozin 10 mg ca tratament adjuvant la metformin comparativ cu o sulfoniluree (glipizidă) ca tratament adjuvant la metformin la subiecţi cu control glicemic inadecvat (HbA1c > 6,5% şi ≤ 10%). Rezultatele au demonstrat o reducere medie similară a valorii HbA1c înregistrată între momentul iniţial şi săptămâna 52, comparativ cu glipizidă, dovedindu-se astfel non-inferioritatea (Tabelul 3). La săptămâna 104, modificarea medie ajustată faţă de valorile iniţiale a HbA1c a fost de -0,32% pentru dapagliflozin şi, respectiv, -0,14% pentru glipizidă. La săptămâna 208 modificarea medie ajustată faţă de valorile iniţiale a HbA1c a fost de -0,10% pentru dapagliflozin şi, respectiv, 0,20% pentru glipizidă. La 52, 104 şi 208 săptămâni, un procent semnificativ mai mic de subiecţi din grupul tratat cu dapagliflozin (3,5%, 4,3% şi, respectiv, 5,0 %) a prezentat cel puţin un episod de hipoglicemie comparativ cu grupul tratat cu glipizidă (40,8%, 47% şi, respectiv, 50,0%). Proporţia subiecţilor rămaşi în studiu la săptămâna 104 şi săptămâna 208 a fost de 56,2% şi 39,7% pentru grupul tratat cu dapagliflozin şi de 50,0% şi 34,6% pentru grupul tratat cu glipizidă.

Tabelul 3. Rezultatele din săptămâna 52 (LOCF[a]) ale unui studiu controlat activ care a comparat dapagliflozin cu glipizidă ca tratament adjuvant la metformin

Parameteu	Dapagliflozin + metformin	Glipizidă + metformin
N[b]	400	401

HbA1c (%)		
Valoare iniţială (medie)	7.69	7.74
Modificare faţă de valorile iniţiale[c]	-0.52	-0.52
Diferenţă faţă de glipizidă + metformin[c]	0.00[d]	
(IÎ 95%)	(-0.11, 0.11)	
Greutate corporală (kg)		
Valoare iniţială (medie)	88.44	87.60
Modificare faţă de valorile iniţiale[c]	-3.22	1.44
Diferenţă faţă de glipizidă + metformin[c]	-4.65[*]	
(IÎ 95%)	(-5.14, -4.17)	

[a]LOCF: Extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (Last observation carried forward)
[b]Subiecţi randomizaţi şi trataţi la care s-au efectuat evaluarea iniţială şi cel puţin o evaluare ulterioară a eficacităţii.
[c]Media celor mai mici pătrate ajustată în funcţie valoarea iniţială.
[d]Non-inferior comparativ cu glipizidă + metformin.
[*]valoare p < 0,0001.

Dapagliflozin administrat ca tratament adjuvant fie la metformin în monoterapie, cu metformin în combinaţie cu sitagliptin, sulfoniluree sau insulină (cu sau fără alte medicamente orale pentru scăderea glicemiei, inclusiv metformin) a determinat scăderi medii semnificative statistic ale HbA1c în săptămâna 24 comparativ cu subiecţii cărora li s-a administrat placebo (p < 0,0001; Tabelele 4, 5 şi 6). Dapagliflozin 5 mg de două ori pe zi a determinat scăderi semnificative statistic ale HbA1c în săptămâna 16 comparativ cu subiecţii cărora li s-a administrat placebo (p < 0,0001; Tabel 4).

Reducerile HbA1c observate în săptămâna 24 s-au menţinut în studiile cu tratament adjuvant în combinaţie. Pentru studiul cu tratament adjuvant la metformin, reducerile HbA1c s-au menţinut până la săptămâna 102 (modificare medie ajustată faţă de valorile iniţiale de -0,78% şi 0,02% pentru dapagliflozin 10 mg şi, respectiv, placebo). În săptămâna 48, pentru metformin plus sitagliptin, modificarea medie ajustată faţă de nivelul iniţial pentru dapagliflozin 10 mg şi placebo a fost de -0,44% şi respectiv 0,15%.
Pentru insulină (cu sau fără medicamente hipoglicemiante administrate oral, inclusiv metformin), reducerile HbA1c în săptămâna 104 au fost de -0,71% şi -0,06% modificare medie ajustată faţă de valorile iniţiale pentru dapagliflozin 10 mg şi, respectiv, placebo. La săptămânile 48 şi 104, doza de insulină a rămas stabilă în comparaţie cu valorile iniţiale la subiecţii trataţi cu dapagliflozin 10 mg la o doză medie de 76 UI/zi. În grupul la care s-a administrat placebo s-a observat o creştere de 10,5 UI/zi şi 18,3 UI/zi faţă de valorile iniţiale (doza medie 84 şi 92 UI/zi) la săptămânile 48 şi respectiv 104. Proporţia subiecţilor rămaşi în studiu la săptămâna 104 a fost de 72,4% pentru grupul tratat cu dapagliflozin 10 mg şi 54,8% pentru grupul la care s-a administrat placebo.

Într-o analiză separată a subiecţilor trataţi cu insulină plus metformin, s-au observat scăderi ale HbA1c similare celor observate în rândul populaţiei totale a studiului la subiecţii trataţi cu dapagliflozin cu insulină plus metformin. La săptămâna 24, modificarea valorii HbA1c faţă de valorile iniţiale la subiecţii trataţi cu dapagliflozin plus insulină cu metformin a fost de -0,93%.

Tabelul 4. Rezultatele (LOCF[a]) studiilor controlate cu placebo până la 24 săptămâni cu dapagliflozin ca terapie adjuvantă în asociere cu metformin sau metformin plus sitagliptină

	Terapie adjuvantă asociată					
	Metformin[1]		**Metformin**[1, b]		**Metformin**[1] **+ sitagliptină**[2]	
	Dapagliflozin 10 mg o dată pe zi	**Placebo o dată pe zi**	**Dapagliflozin 5 mg de două ori pe zi**	**Placebo de două ori pe zi**	**Dapagliflozin 10 mg o dată pe zi**	**Placebo o dată pe zi**

N[c]	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%) Valoare iniţială (medie) Modificare faţă de valorile iniţiale [d]	7,92 -0,84	8,11 -0,30	7,79 -0,65	7,94 -0,30	7,80 -0,43	7,87 -0,02
Diferenţă faţă de placebo[d] (IÎ 95%)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,35* (-0,52, -0,18)		-0,40* (-0,58, -0,23)	
Subiecţi (%) care au obţinut: HbA1c < 7% Ajustată pentru valorile iniţiale	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
Greutate corporală (kg) Valoare iniţială (medie) Modificare faţă de valorile iniţiale [d]	86,28 -2,86	87,74 -0,89	93,62 -2,74	88,82 -0,86	93,95 -2,35	94,17 -0,47
Diferenţă faţă de placebo[d] (IÎ 95%)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,88*** (-2,52, -1,24)		-1,87* (-2,61, -1,13)	

[1]Metformin ≥ 1500 mg/zi.
[2]Sitagliptin 100 mg/zi.
[a]LOCF: Extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (înainte de stabilizare pentru subiecţii stabilizaţi).
[b]Studiu de 16 săptămâni controlat cu placebo.
[c]Toţi subiecţii randomizaţi cărora li s-a administrat cel puţin o doză din medicaţia dublu-orb a studiului în timpul perioadei dublu-orb de evaluare pe termen scurt.
[d]Media celor mai mici pătrate ajustată în funcţie de valoarea iniţială.
*valoare p < 0,0001 faţă de placebo + medicament hipoglicemiant oral.
**valoare p < 0,05 faţă de placebo + medicament hipoglicemiant oral.
***Ca un obiectiv secundar cheie, s-a analizat modificarea procentuală a greutăţii corporale (p < 0,0001); modificarea absolută a greutăţii corporale (în kg) a fost analizată la o valoare nominală p (p < 0,0001).

Tabelul 5. Rezultatele studiilor controlate cu placebo, cu durata de 24 săptămâni, care au urmărit dapagliflozin în asociere cu metformin şi o sulfoniluree

	Tratament combinat Sulfoniluree + metformin[1]	
	Dapagliflozin 10 mg	**Placebo**
N[a]	108	108
HbA1c (%)[b]		
Valoare iniţială (medie)	8.08	8.24
Modificare faţă de valorile iniţiale[c]	-0.86	-0.17
Diferenţă faţă de placebo[c]	-0.69*	
(IÎ 95%)	(-0.89, -0.49)	

Subiecți (%) care au obținut:HbA1c < 7%		
Ajustați în funcție de valorile inițiale	31.8*	11.1
Greutate corporală (kg)		
Valoare inițială (medie)	88.57	90.07
Modificare față de valorile inițiale[c]	-2.65	-0.58
Diferență față de placebo)[c]	-2.07*	
(IÎ 95%)	(-2.79, -1.35)	

[1]Metformin (forme farmaceutice cu eliberare imediată sau prelungită) ≥1500 mg/zi plus doza maximă tolerată, care trebuie să fie cel puțin jumătate din doza maximă, a unei sulfoniluree pentru cel puțin 8 săptămâni înainte.
[a]Subiecți randomizați și tratați, la care s-au efectuat evaluarea inițială și cel puțin o evaluare ulterioară a eficacității.
[b]HbA1c a fost analizată utilizând LRM (Analiza măsurătorilor longitudinal repetate).
[c]Media celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială.
*valoarea p < 0,0001 față de placebo + medicament(e) hipoglicemiant(e) oral(e).

Tabelul 6. Rezultatele în săptămâna 24 (LOCF[a]) într-un studiu controlat cu placebo cu dapagliflozin în combinație cu insulină (administrată în monoterapie sau împreună cu medicamente orale pentru scăderea glicemiei, inclusiv metformin)

Parametru	**Dapagliflozin 10 mg + insulină ± medicamente orale pentru scăderea glicemiei[2]**	**Placebo + insulină ± medicamente orale pentru scăderea glicemiei[2]**
N[b]	194	193
HbA1c (%)		
Valoare inițială (medie)	8.58	8.46
Modificare față de valorile inițiale[c]	-0.90	-0.30
Diferență față de placebo[c]	-0.60*	
(IÎ 95%)	(-0.74, -0.45)	
Greutate corporală (kg)		
Valoare inițială (medie)	94.63	94.21
Modificare față de valorile inițiale[c]	-1.67	0.02
Diferență față de placebo[c]	-1.68*	
(IÎ 95%)	(-2.19, -1.18)	
Doza zilnică medie de insulină (UI)[1]	77.96	73.96
Valoare inițială (medie)	-1.16	5.08
Modificări față de valorile inițiale[c]	-6.23*	
Diferență față de placebo[c] (IÎ 95%)	(-8.84, -3.63)	
Subiecți cu o reducere a dozei zilnice medii de insulină de cel puțin 10 % (%)	19.7**	11.0

[a]LOCF: Extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (last observation carried forward) (înainte de sau la data primei creşteri a dozei de insulină, dacă a fost necesar).
[b]Toţi subiecţii randomizaţi cărora li s-a administrat cel puţin o doză din medicaţia dublu-orb a studiului în timpul perioadei dublu-orb de evaluare pe termen scurt.
[c]Media celor mai mici pătrate ajustată în funcţie de valoarea iniţială şi prezenţa medicamentului hipoglicemiant oral.
[*]valoare p < 0,0001 faţă de placebo + insulină ± medicament hipoglicemiant oral.
[**]valoare p < 0,05 faţă de placebo + insulină ± medicament hipoglicemiant oral.
[1]Creşterea dozei de insulină (inclusiv a insulinei cu durată scurtă de acţiune, intermediară şi bazală) a fost permisă doar dacă subiecţii au îndeplinit criteriile prestabilite privind glicemia à jeun.
[2]Cincizeci la sută dintre subiecţi erau trataţi iniţial cu insulină în monoterapie; 50% erau trataţi pe lângă insulină cu unul sau două medicamente hipoglicemiante orale. Din acest al doilea grup, 80% erau trataţi cu metformin în monoterapie, 12% erau trataţi cu metformin şi un medicament sulfonilureic, iar restul erau trataţi cu alte medicamente hipoglicemiante orale.

În asociere cu metformin la pacienți fără tratament anterior
Un număr total de 1236 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 fără terapie anterioară și control inadecvat (HbA1c ≥ 7,5% și ≤ 12%) au participat în două studii controlate activ, cu durată de 24 de săptămâni, pentru evaluarea eficacității și siguranței dapagliflozin (5 mg sau 10 mg) în asociere cu metformin la pacienți fără tratament anterior comparativ cu monocomponentele.

Tratamentul cu dapagliflozin 10 mg în asociere cu metformin (până la 2000 mg pe zi) a asigurat îmbunătățirea semnificativă a HbA1c în comparație componentele individuale (Tabel 7) și a condus la reduceri mai mari ale glicemiei *à jeun* (comparativ cu componentele individuale) și greutății corporale (comparativ cu metformin).

Tabel 7: Rezultatele în săptămâna 24 (LOCF[a]) dintr-un studiu controlat activ, cu dapagliflozin şi cu metformin, cu tratament combinat cu dapagliflozin și metformin la pacienți fără tratament anterior

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + metformin	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
N[b]	211[b]	219[b]	208[b]
HbA1c (%)			
Valoare iniţială (medie)	9.10	9.03	9.03
Modificări faţă de valorile iniţiale[c]	-1.98	-1.45	-1.44
Diferenţă faţă de dapagliflozin[c] (IÎ 95%)	-0.53[*] (-0.74, -0.32)		
Diferenţă faţă de metformin[c] (IÎ 95%)	-0.54[*] (-0.75, -0.33)	-0.01 (-0.22, 0.20)	

[a]LOCF: Extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (last observation carried forward) (înainte de stabilizare pentru subiecţii stabilizaţi).
[b]Toţi subiecţii randomizaţi cărora li s-a administrat cel puţin o doză din medicament dublu-orb a studiului în timpul perioadei dublu-orb de evaluare pe termen scurt.
[c]Media celor mai mici pătrate ajustată în funcţie de valoarea iniţială.
[*]Valoarea p <0,0001.

Tratament de asociere cu exenatidă cu eliberare prelungită
Într-un studiu clinic cu design dublu-orb, controlat cu comparator activ, cu durata de 28 de săptămâni, tratamentul asociat cu dapagliflozin și exenatidă cu eliberare prelungită (un agonist al receptorilor GLP-1) a fost comparat cu dapagliflozin și exenatidă cu eliberare prelungită, la pacienți cu control glicemic inadecvat cu metformin în monoterapie (HbA1c ≥ 8% și ≤ 12%). În toate grupele de tratament a fost observată reducerea HbA1c față de momentul inițial. Grupul cu tratament de asociere cu dapagliflozin 10 mg și exenatidă cu eliberare prelungită a prezentat reducere mai mare a valorilor HbA1c față de momentul inițial comparativ cu grupurile cu dapagliflozin și exenatidă cu eliberare prelungită administrate individual

(Tabelul 8).

Tabelul 8. Rezultatele unui studiu cu durata de 28 de săptămâni cu dapagliflozin şi exenatidă cu eliberare prelungită administrate individual comparativ cu dapagliflozin și exenatidă cu eliberare prelungită, în asociere la metformin (populația cu intenție de tratament)

Parametru	Dapagliflozin 10 mg QD + exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg QW	Dapagliflozin 10 mg QD + placebo QW	Exenatidă cu eliberare prelungită 2 mg QW + placebo QD
N	**228**	**230**	**227**
HbA1c (%)			
Valoare iniţială (medie)	9.29	9.25	9.26
Modificări faţă de valorile iniţiale[c]	-1.98	-1.39	-1.60
Diferența medie în modificarea față de valorile inițiale între tratamentul combinat și fiecare comparator activ (IÎ 95%)		-0.59* (-0.84, -0.34)	-0.38** (-0.63, -0.13)
Subiecți (%) care au atins HbA1c < 7%	44.7	19.1	26.9
Greutate corporală (kg)			
Valoare iniţială (medie)	92.13	90.87	89.12
Modificări faţă de valorile iniţiale[c]	-3.55	-2.22	-1.56
Diferența medie în modificarea față de valorile inițiale între tratamentul combinat și fiecare comparator activ (IÎ 95%)		-1.33* (-2.12, -0.55)	-2.00* (-2.79, -1.20)

QD=o dată pe zi, QW=o dată pe săptămână, N=număr de pacienți, IÎ=interval de încredere.

[a]Media celor mai mici pătrate ajustată și diferența(ele) între grupurile de tratament în ceea ce privește modificarea față de valorile inițiale în săptămâna 28 sunt modelate utilizând un model mixt cu măsurători repetate (MMRM) care a inclus tratamentul, regiunea, stratificarea în funcție de HbA1c la momentul inițial (< 9,0% sau ≥ 9,0%), săptămâna și tratamentul în funcție de interacțiunea săptămânală ca factori ficși și valorile inițiale covariate.

*p < 0,001, **p < 0,01.

Toate valorile p sunt ajustate pentru multiplicitate.

Analizele au exclus măsurătorile după terapia de salvare și după întreruperea precoce a medicamentului de investigație clinică.

Glicemia în condiţii de repaus alimentar

Tratamentul cu dapagliflozin ca tratament adjuvant fie la metformin în monoterapie (dapagliflozin 10 mg doză unică zilnică sau dapagliflozin 5 mg de două ori pe zi) sau metformin plus sitagliptin, sulfoniluree sau insulină a determinat reduceri semnificative statistic ale FPG (între -1,90 şi -1,20 mmol/l [între -34,2 şi -21,7 mg/dl]) comparativ cu placebo (între -0,58 şi 0,18 mmol/l [între -10,4 şi 3,3 mg/dl]) în săptămâna 16 (5 mg de două ori pe zi) sau săptămâna 24. Acest efect a fost observat în săptămâna 1 de tratament şi s-a menţinut în studiile care s-au prelungit până în săptămâna 104.

Tratamentul asociat cu dapagliflozin 10 mg și exenatidă cu eliberare prelungită a determinat reduceri semnificativ mai mari ale FPG în săptămâna 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), comparativ cu -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) pentru dapagliflozin ($p < 0,001$) și -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) pentru exenatidă ($p < 0,001$).

Într-un studiu dedicat care a inclus subiecți diabetici cu o eRFG ≥ 45 până la < 60 ml/minut/1,73 m^2, tratamentul cu dapagliflozin a demonstrat reduceri în ceea ce privește FPG în săptămâna 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) comparativ cu -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) pentru placebo (p=0,001).

Glicemia post-prandială
Tratamentul cu dapagliflozin 10 mg ca tratament adjuvant la sitagliptin plus metformin a determinat reduceri ale glicemiei înregistrate la 2 ore post-prandial, la 24 săptămâni, care s-au menţinut până în săptămâna 48.

Tratamentul asociat cu dapagliflozin 10 mg și exenatidă cu eliberare prelungită a determinat reduceri semnificativ mai mari ale glicemiei post-prandiale la 2 ore în săptămâna 28, comparativ cu fiecare agent în parte.

Greutatea corporală
Dapagliflozin ca tratament adjuvant la metformin în monoterapie sau metformin plus sitagliptină, sulfoniluree sau insulină (cu sau fără medicamente hipoglicemiante orale, inclusiv metformin) a dus la reduceri semnificative statistic ale greutăţii corporale până la 24 săptămâni ($p < 0,0001$, Tabelele 4,5 şi 6). Aceste efecte au fost menţinute în studiile desfăşurate pe termen lung. La 48 săptămâni, diferenţa pentru dapagliflozin administrat ca tratament adjuvant la metformin plus sitagliptină comparativ cu placebo a fost de -2,07 kg. La 102 săptămâni, diferenţa pentru dapagliflozin administrat ca tratament adjuvant la metformin comparativ cu placebo sau administrat ca tratament adjuvant la insulină comparativ cu placebo a fost de -2,14 şi, respectiv, -2,88 kg.

Ca tratament adjuvant cu metformin într-un studiu controlat activ, de non-inferioritate, dapagliflozin a determinat o modificare semnificativă statistic a greutăţii corporale comparativ cu glipizidă de -4,65 kg la 52 săptămâni ($p<0,0001$, Tabelul 3) care s-a menţinut la 104 şi 208 săptămâni (-5,06 kg şi, respectiv -4,38 kg).

Tratamentul asociat cu dapagliflozin 10 mg și exenatidă cu eliberare prelungită a determinat reduceri semnificativ mai mari ale greutății corporale comparativ cu fiecare agent în parte (Tabelul 8).

Un studiu cu durata de 24 săptămâni care a inclus 182 subiecţi diabetici care utilizau absorbţiometria dual cu raze X (DXA) pentru evaluarea compoziţiei organismului a demonstrat, la utilizarea dapagliflozin 10 mg plus metformin comparativ cu placebo plus metformin, mai degrabă scăderi ale greutăţii corporale şi masei de ţesut adipos conform măsurătorilor efectuate cu DXA decât reducerea masei musculare sau pierderile de fluide. Tratamentul cu dapagliflozin 10 mg plus metformin a demonstrat o reducere numerică a ţesutului adipos visceral faţă de tratamentul cu placebo plus metformin într-un substudiu care a folosit imagistica prin rezonanţă magnetică nucleară.

Tensiunea arterială
Într-o analiză pre-specificată cumulată a 13 studii clinice controlate cu placebo, tratamentul cu dapagliflozin 10 mg a dus la o variaţie a tensiunii arteriale sistolice faţă de valorile iniţiale de -3,7 mmHg, iar a celei diastolice de -1,8 mmHg, comparativ cu modificările observate în grupul la care s-a administrat placebo, de -0,5 mmHg pentru tensiunea arterială sistolică şi -0,5 mmHg pentru cea diastolică, în săptămâna 24. Reduceri similare au fost observate până la 104 săptămâni.

Tratamentul asociat cu dapagliflozin 10 mg și exenatidă cu eliberare prelungită a determinat reduceri semnificativ mai mari ale tensiunii arteriale sistolice în săptămâna 28 (-4,3 mmHg) comparativ cu

dapagliflozin (-1,8 mmHg, p < 0,05) şi exenatidă cu eliberare prelungită (-1,2 mmHg, p < 0,01).

În două studii controlate cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, un total de 1062 pacienţi cu diabet zaharat de tip 2 fără un control adecvat şi hipertensiune arterială (în ciuda tratamentului stabil preexistent cu un ACE-I sau ARB într-unul din studii şi un ACE-I sau ARB plus tratament antihipertensiv suplimentar în celălalt studiu) au fost trataţi cu dapagliflozin 10 mg sau placebo. În săptămâna 12 pentru ambele studii, dapagliflozin 10 mg plus tratamentul antidiabetic obişnuit a determinat îmbunătăţirea HbA1c şi reducerea tensiunii sistolice controlate cu placebo cu o medie de 3,1 mmHg şi, respectiv 4,3 mmHg.

Într-un studiu dedicat care a inclus subiecți diabetici cu o eRFG ≥ 45 până la < 60 ml/minut/1,73 m^2, tratamentul cu dapagliflozin a demonstrat reduceri în ceea ce privește tensiunea arterială sistolică în săptămâna 24: -4,8 mmol/l comparativ cu -1.7 mmol/l pentru placebo (p<0,05).

Pacienţi cu o valoare iniţială a HbA1c ≥9%

Într-o analiză pre-specificată a subiecţilor cu o valoare iniţială a HbA1c ≥9,0%, tratamentul cu dapagliflozin 10 mg a dus la reduceri semnificative statistic ale HbA1c la săptămâna 24 ca tratament asociat la metformin (modificare medie ajustată faţă de momentul iniţial: -1,32% şi -0,53% pentru dapagliflozin şi, respectiv, placebo).

Controlul glicemic la pacienți cu insuficiență renală moderată BCR 3A (eRFG ≥ 45 to < 60 ml/minut/1,73 m^2)

Eficacitatea dapagliflozin a fost evaluată într-un studiu dedicat care a inclus subiecți diabetici cu o eRFG ≥ 45 până la < 60 ml/minut/1,73 m^2 care au avut un control glicemic pentru îngrijirea obișnuită. Tratamentul cu dapagliflozin a dus la reduceri ale HbA1c și greutății corporale comparativ cu placebo (Tabelul 9).

Tabelul 9. Rezultatele în săptămâna 24 într-un studiu controlat cu placebo cu dapagliflozin la pacienții diabetici cu o eRFG ≥ 45 până la < 60 ml/minut/1,73 m^2

	Dapagliflozin[a] 10 mg	**Placebo[a]**
N[b]	**159**	**161**
HbA1c (%)		
Valoare inițială (medie)	8.35	8.03
Modificare față de valorile inițiale[b]	-0.37	-0.03
Diferență față de placebo[b] (95% IÎ)	-0.34* (-0.53, -0.15)	
Valoare inițială (medie)		
Greutate corporală (kg)		
Valoare inițială (medie)	92.51	88.30
Procent față de valoarea inițială[c]	-3.42	-2.02
Diferența procentuală față de placebo[c] (95% IÎ)	-1.43* (-2,15, -0,69)	

[a] Metformin sau metformin clorhidrat au fost parte din îngrijirea obișnuită la 69,4% și 64,0% dintre pacienți pentru grupurile cu dapagliflozin și respectiv placebo.
[b] Media celor mai mici pătrate ajustată în funcţie de valoarea iniţială.
[c] Derivată din media celor mai mici pătrate ajustată în funcţie de valoarea iniţială.
* p<0,001.

Obiective cardiovasculare şi renale

DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) a fost un studiu clinic internațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat efectuat pentru a determina efectul dapagliflozin comparativ cu placebo, asupra obiectivelor cardiovasculare în condițiile adăugării la terapia actuală de fond. Toți pacienții au avut diabet zaharat de tip 2 și fie cel puțin doi factori suplimentari de risc cardiovascular (vârsta ≥ 55 de ani în cazul bărbaților sau ≥ 60 de ani în cazul femeilor și unul sau mai

multe dintre următoarele: dislipidemie, hipertensiune arterială sau status de fumător actual) sau boală cardiovasculară diagnosticată.

Dintre cei 17160 de pacienți randomizați, 6974 (40,6%) au avut boală cardiovasculară diagnosticată și 10186 (59,4%) nu au avut astfel de boală. Un număr de 8582 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra tratament cu dapagliflozin 10 mg și 8578 pentru a li se administra placebo, urmărirea mediană fiind de 4,2 ani.

Vârsta medie a populației înrolate a fost de 63,9 ani, 37,4% au fost femei. Per total, la 22,4% dintre pacienți durata diabetului zaharat a fost de ≤ 5 ani, durata medie a diabetului zaharat fiind de 11,9 ani. Valoarea medie a HbA1c a fost de 8,3%, iar valoarea medie a IMC a fost de 32,1 kg/m^2.

La momentul inițial, 10,0% dintre pacienți au prezentat insuficiență cardiacă în antecedente. Valoarea medie a RFGe a fost de 85,2 ml/minut/1,73 m^2, 7,4% dintre pacienți au avut o valoare a RFGe < 60 ml/minut/1,73 m^2, iar 30,3% dintre pacienți au prezentat micro- sau macroalbuminurie (raport urinar albumină - creatinină [RUAC] între ≥ 30 și ≤ 300 mg/g sau, respectiv, > 300 mg/g).

Majoritatea pacienților (98%) utiliza unul sau mai multe medicamente antidiabetice la momentul inițial, incluzând metformin (82%), insulină (41%) și sulfoniluree (43%).

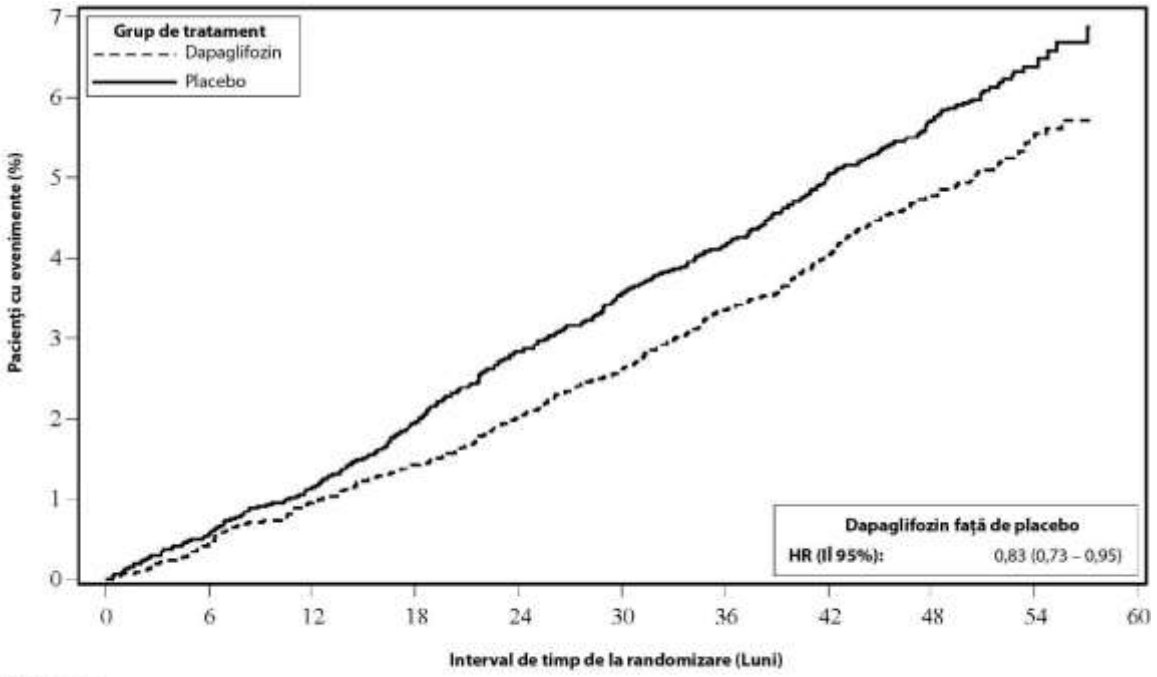
Criteriile principale au fost intervalul de timp până la primul eveniment compozit de tip deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral ischemic (evenimente adverse cardiovasculare majore) și intervalul de timp până la primul eveniment compozit de tip spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară. Criteriile secundare au fost un criteriu compozit de tip renal și mortalitate de orice cauză.

Evenimente adverse cardiovasculare majore
Dapagliflozin 10 mg a demonstrat non-inferioritate comparativ cu placebo în ceea ce privește criteriul compozit de tip deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral ischemic (valoare p unidirecțională < 0,001).

Insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară
Dapagliflozin a demonstrat superioritate comparativ cu placebo în ceea ce privește prevenirea criteriului compozit de spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară (Figura 1).
Diferența asociată efectului terapeutic a fost determinată de incidența spitalizării pentru insuficiență cardiacă, fără diferențe în ceea ce privește decesul de cauză cardiovasculară (Figura 2).

Beneficiul terapeutic al dapagliflozin comparativ cu placebo a fost observat atât la pacienții cu boală cardiovasculară diagnosticată cât și la cei fără boală cardiovasculară diagnosticată, precum și la pacienții cu sau fără insuficiență cardiacă la momentul inițial și a fost constant între subgrupurile cheie, stabilite în funcție de vârstă, sex, gradul funcției renale (RFGe) și regiune.

Figura 1: Intervalul de timp până la apariția evenimentului de tip spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară



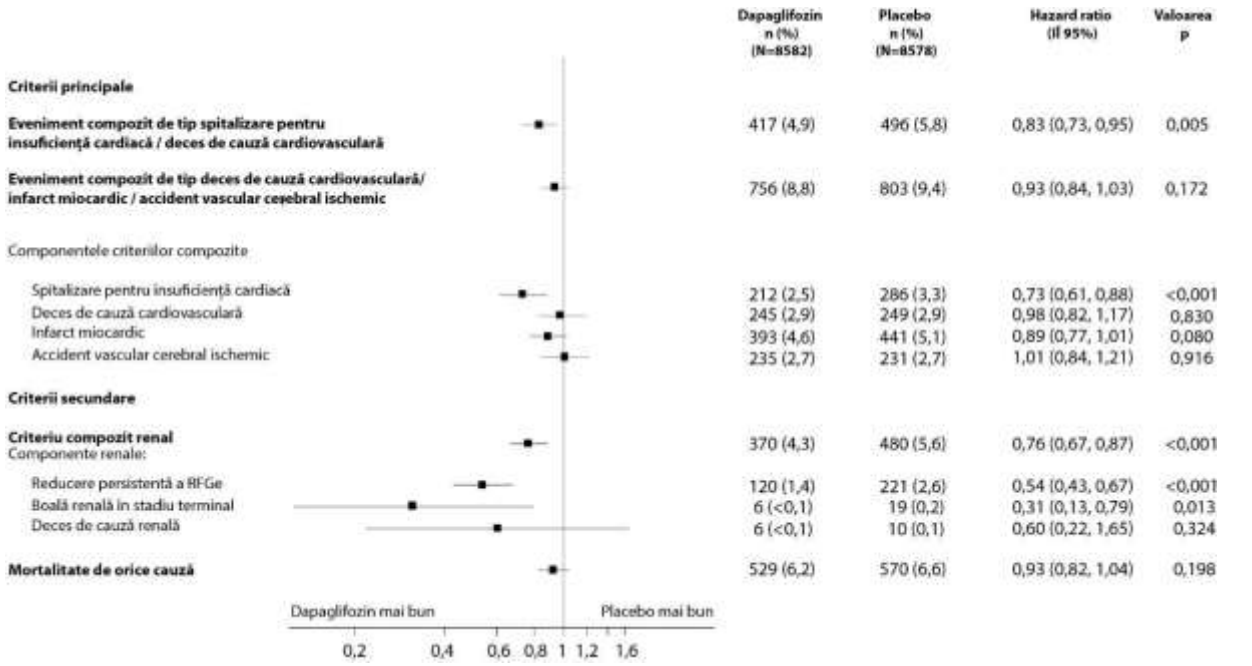
Pacienți la risc

Dapaglifozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Pacienții la risc reprezintă numărul de pacienți la risc la începutul perioadei.
HR=Hazard ratio (Rata de risc) IÎ= interval de încredere.

Rezultatele pentru obiectivele principale și secundare sunt prezentate în Figura 2. Superioritatea dapagliflozin față de placebo nu a fost demonstrată pentru evenimentele tip MACE (p=0,172). Obiectivul compozit renal și mortalitatea de orice cauză nu au fost evaluate în cadrul testelor de confirmare.

Figura 2: Efectele tratamentului în ceea ce privește criteriile compozite principale și componentele acestora și pentru criteriile secundare și componentele acestora



HR=Hazard ratio (Rata de risc)
Criteriul compozit renal definit ca: scădere persistentă confirmată ≥ 40% a RFGe la RFGe <60 ml/minut/1,73 m^2 și/sau boală renală în stadiu terminal (dializă ≥ 90 de zile sau transplant renal, valoare persistentă confirmată a RFGe < 15 ml/minut/1,73 m^2) și/sau deces de cauză renală sau cardiovasculară.

Valorile p sunt bidirecționale. Valorile p pentru criteriile compozite secundare și pentru componentele unice sunt nominale. Intervalul de timp până la primul eveniment a fost analizat într-un model Cox al hazardului proporțional. Numărul de prime evenimente pentru componentele unice reprezintă numărul real de prime evenimente pentru fiecare componentă și nu se însumează la numărul de evenimente din criteriul compozit.
IÎ= interval de încredere.

Nefropatie
Dapagliflozin a redus incidența evenimentelor criteriului compozit de scădere persistentă confirmată a RFGe, boală renală în stadiu terminal, deces de cauză renală sau cardiovasculară. Diferența între grupuri a fost determinată de reducerea incidenței evenimentelor renale: scădere persistentă a RFGe, boală renală în stadiu terminal și deces de cauză renală (Figura 2).

Rata de risc pentru intervalul de timp până la apariția nefropatiei (reducere susținută a RFGe, boală renală în stadiu terminal și deces de cauză renală) a fost de 0,53 (IÎ 95%, 0,43, 0,66) pentru dapagliflozin comparativ cu placebo.

În plus, dapagliflozin a redus apariția cazurilor noi de albuminurie susținută (rata de risc 0,79 [95% IÎ 0,72, 0,87]) și a condus la o reducere mai mare a macroalbuminuriei (rata de risc 1,82 [95% IÎ 1,51, 2,20]) comparativ cu placebo.

Metformin
Studiul randomizat prospectiv (UKPDS) a stabilit beneficiul pe termen lung al controlului glicemic intensiv în diabetul zaharat tip 2. Analiza rezultatelor pentru pacienţii supraponderali trataţi cu metformin după eşecul dietei ca unică măsură de tratament a arătat:

- reducere semnificativă a riscului absolut al oricărei complicaţii asociată diabetului zaharat în grupul tratat cu metformin (29,8 evenimente/1000 pacienţi-ani) versus doar dietă (43,3 evenimente/1000 pacienţi-ani), p=0,0023 şi versus grupurile reunite tratate cu sulfoniluree şi insulină în monoterapie

(40,1 evenimente/1000 pacienţi-ani), p=0,0034;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate de orice cauză legată de diabetul zaharat: metformin 7,5 evenimente/1000 pacienţi-ani, doar dietă 12,7 evenimente/1000 pacienţi-ani, p=0,017;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate globală: metformin 13,5 evenimente/1000 pacienţi-ani versus doar dietă 20,6 evenimente/1000 pacienţi-ani, (p=0,011) şi versus grupurile reunite tratate cu sulfoniluree şi insulină în monoterapie 18,9 evenimente/1000 pacienţi-ani (p=0,021);
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformin 11 evenimente/1000 pacienţi-ani, doar dietă 18 evenimente/1000 pacienţi-ani, (p=0,01).

Copii şi adolescenţi
Agenţia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu dapagliflozin și metformin la toate subgrupele de copii şi adolescenţi cu diabet zaharat tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Comprimatele combinate Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy's sunt considerate bioechivalente administrării concomitente a dozelor corespunzătoare de dapagliflozin şi metformin clorhidrat administrate împreună sub formă de comprimate separate.

S-a comparat farmacocinetica administrării a 5 mg dapagliflozin de două ori pe zi şi 10 mg dapagliflozin în doză unică zilnică la subiecţii sănătoşi. Administrarea a 5 mg dapagliflozin de două ori pe zi a determinat expuneri globale similare (ASC_{SS}) într-un interval de 24 ore cu cele determinate de administrarea a 10 mg dapagliflozin în doză unică zilnică. Aşa cum era de aşteptat, dapagliflozin 5 mg administrat de două ori pe zi comparativ cu 10 mg dapagliflozin în doză unică zilnică a determinat valori maxime mai mici ale concentraţiilor plasmatice de dapagliflozin (C_{max}) şi valori minime mai mari ale concentraţiilor plasmatice de dapagliflozin (C_{min}).

Interacţiunea cu alimente
Administrarea acestui medicament la subiecţii sănătoşi după o masă bogată în grăsimi comparativ cu administrarea după perioada de repaus alimentar a determinat acelaşi grad de expunere atât pentru dapagliflozin, cât şi pentru metformin. Administrarea după masă a determinat o întârziere de 1 - 2 ore a concentraţiilor de vârf şi o scădere a concentraţiei plasmatice maxime de 29% la dapagliflozin şi 17 % la metformin. Aceste modificări nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic.

Copii şi adolescenţi
Nu s-au studiat parametrii farmacocinetici la copii şi adolescenţi.

Următoarele afirmaţii reflectă proprietăţile farmacocinetice ale substanţelor active individuale din acest medicament.

Dapagliflozin
Absorbţie
După administrarea orală, dapagliflozin a avut o absorbţie bună şi rapidă. Concentraţiile plasmatice maxime (C_{max}) ale dapagliflozin au fost atinse de regulă în primele 2 ore după administrare în stare de repaus alimentar. Media geometrică a C_{max} pentru dapagliflozin la starea de echilibru şi valorile ASC_{τ} obţinute după dozele zilnice unice de 10 mg dapagliflozin au fost 158 ng/ml şi, respectiv, 628 ng h/ml. Biodisponibilitatea orală absolută a dapagliflozin după administrarea unei doze de 10 mg este de 78%.

Distribuţie
Dapagliflozin se leagă de proteine în proporţie de aproximativ 91%. Legarea de proteine nu a fost

modificată în diverse afecţiuni (de exemplu insuficienţă renală sau hepatică). Volumul mediu de distribuţie a dapagliflozin la starea de echilibru a fost de 118 litri.

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 alţi metaboliţi nu contribuie la efectele hipoglicemiante. Formarea dapagliflozin 3-O-glucuronid este mediată de UGT1A9, o enzimă prezentă în ficat şi rinichi, iar metabolizarea mediată de CYP a reprezentat la om o cale minoră de eliminare.

Eliminare
Timpul mediu de înjumătăţire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) al dapagliflozin a fost 12,9 ore după o doză orală unică de dapagliflozin 10 mg administrată la subiecţi sănătoşi. Clearance-ul total sistemic mediu al dapagliflozin administrat intravenos a fost 207 ml/minut. Dapagliflozin şi metaboliţii săi se elimină în principal prin excreţie urinară, forma nemodificată a medicamentului reprezentând mai puţin de 2%. După administrarea unei doze de 50 mg de [^{14}C]-dapagliflozin, 96% a fost recuperată, 75% în urină şi 21% în materiile fecale. În materiile fecale, aproximativ 15% din doză a fost excretată sub forma medicamentului nemodificat.

Liniaritate
Expunerea la dapagliflozin a crescut direct proporţional cu creşterea dozei de dapagliflozin în intervalul dintre 0,1 şi 500 mg, iar farmacocinetica sa nu s-a modificat odată cu trecerea timpului după administrarea zilnică repetată până la 24 săptămâni.

Grupe speciale de pacienţi
Insuficienţă renală
La starea de echilibru (20 mg dapagliflozin o dată pe zi timp de 7 zile), subiecţii cu diabet zaharat de tip 2 şi insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă (determinată prin metoda clearance-ului plasmatic al iohexol) au avut expuneri sistemice medii la dapagliflozin cu 32%, 60% şi, respectiv, 87% mai mari decât cele ale subiecţilor cu diabet zaharat de tip 2 şi funcţie renală normală. La starea de echilibru, excreţia urinară a glucozei în 24 de ore a depins în foarte mare măsură de funcţia renală, iar la subiecţii cu diabet zaharat de tip 2 şi funcţie renală normală sau insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă au fost eliminate urinar 85, 52, 18 şi, respectiv, 11 g de glucoză/zi. Efectul hemodializei asupra expunerii la dapagliflozin nu este cunoscut.

Insuficienţă hepatică
La subiecţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (clase Child-Pugh A şi B), C_{max} medie şi ASC ale dapagliflozin au fost cu până la 12% şi, respectiv, 36% mai mari decât la subiecţii sănătoşi din grupul de control. Aceste diferenţe nu au fost considerate semnificative din punct de vedere clinic. La subiecţii cu insuficienţă hepatică severă (clasă Child-Pugh C) C_{max} şi ASC medii ale dapagliflozin au fost cu 40% şi, respectiv, 67% mai mari decât la subiecţii sănătoşi din grupul de control.

Vârstnici (≥ 65 ani)
Nu există o creştere semnificativă clinic a expunerii determinată doar de vârstă la subiecţii cu vârsta de până la 70 ani. Cu toate acestea, se poate anticipa o creştere a expunerii determinată de reducerea funcţiei renale asociată cu înaintarea în vârstă. Nu există suficiente date pentru formularea unor concluzii referitoare la expunerea pacienţilor cu vârsta > 70 ani.

Sex
S-a estimat că ASC_{SS} medie a dapagliflozin este cu aproximativ 22% mai mare la femei decât la bărbaţi.

Rasă
Nu au existat diferenţe semnificative din punct de vedere clinic între expunerile sistemice înregistrate la

rasa albă, populaţia de culoare sau asiatică.

Greutate corporală
S-a observat că expunerea la dapagliflozin scade odată cu creşterea greutăţii corporale. În consecinţă, pacienţii cu greutate corporală redusă pot avea o expunere mai mare şi cei cu greutate corporală crescută pot avea o expunere diminuată. Cu toate acestea, aceste diferenţe privind expunerea nu au fost considerate semnificative clinic.

Copii şi adolescenţi
Farmacocinetica și farmacodinamica (glicozuria) 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.

Metformin
Absorbţie
După o doză orală de metformin, t_{max} este atins în 2,5 h. Biodisponibilitatea absolută a comprimatului de 500 mg sau 850 mg metformin este aproximativ 50-60% la subiecţii sănătoşi. După o doză orală, fracţia neabsorbită, recuperată în materiile fecale a fost de 20-30%.

După administrarea orală, absorbţia de metformin este saturabilă şi incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbţiei metforminului este non-liniară. La dozele şi orarele obişnuite de administrare a metformin, concentraţiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în 24-48 h şi sunt în general sub 1 µg/ml. În studiile clinice controlate, concentraţiile plasmatice maxime de metformin (C_{max}) nu au depăşit 5 µg/ml, chiar şi la doze maxime.

Distribuţie
Legarea de proteinele plasmatice este neglijabilă. Metforminul se repatizează în eritrocite. Concentraţia maximă sanguină e mai mică decât concentraţia maximă plasmatică şi se ating aproximativ în acelaşi timp. Eritrocitele reprezintă cel mai probabil un compartiment secundar de distribuţie. Vd s-a încadrat între 63– 276 l.

Metabolizare
Metformin se excretă nemodificat în urină. Nu au fost identificaţi metaboliţi la oameni.

Eliminare
Clearance-ul renal al metforminului este > 400 ml/minut, indicând faptul că metformin este eliminat prin filtrare glomerulară şi secreţie tubulară. După o doză orală, timpul terminal aparent de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore.

Grupe speciale de pacienţi
Insuficienţă renală
La pacienţii cu funcţie renală scăzută (pe baza clearance-ului măsurat al creatininei), timpul de înjumătăţire plasmatic şi sanguin al metforminei este prelungit, iar clearance-ul renal scade proporţional cu scăderea clearance-ului creatininei, determinând concentraţii crescute de metformin în plasmă.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Administrarea concomitentă de dapagliflozin şi metformin
Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate.

Următoarele afirmaţii reflectă datele preclinice de siguranţă ale substanţelor active individuale din Dapagliflozin/Metformin Dr. Reddy’s.

Dapagliflozin
Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenicitatea şi fertilitatea. Dapagliflozin nu a indus tumori la şoareci sau şobolani, la niciuna dintre dozele evaluate în studii de carcinogenicitate cu durata de doi ani.

Toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării
Administrarea directă de dapagliflozin la şobolani tineri după oprirea alăptării şi expunerea indirectă în ultima perioadă de gestaţie (perioade ce corespund trimestrelor doi şi trei de sarcină raportat la maturitatea renală la om) şi alăptarea sunt, fiecare dintre ele, asociate cu o incidenţă crescută şi/sau severitate a dilataţiilor pelvisului renal şi dilataţii tubulare la descendenţi.

Într-un studiu privind toxicitatea juvenilă, atunci când dapagliflozin a fost administrat direct la şobolani tineri între zilele 21 şi 90 ale perioadei postnatale, dilataţiile tubulilor renali şi bazinetului 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 observaţii s-au asociat cu creşteri ale greutăţii rinichilor şi hipertrofie renală macroscopică, observate la toate dozele administrate şi dependente de doză. Dilataţiile bazinetului şi 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- şi post-natală, femelelor gestante de şobolan li s-a administrat medicamentul din ziua 6 a gestaţiei şi până în ziua 21 postnatal, iar puii au fost expuşi indirect *in utero* şi pe toată durata alăptării. (Un studiu satelit a fost efectuat pentru evaluarea expunerilor la dapagliflozin prin lapte şi la pui.) La descendenţii adulţi ai femelelor tratate s-a observat o creştere a incidenţei sau severităţii dilataţiilor bazinetului renal, deşi numai în cazul celei mai mari doze testate (expunerile asociate materne şi ale puilor la dapagliflozin au fost de 1415 ori şi, respectiv, 137 ori mai mari decât valorile înregistrate la om la doza maximă recomandată). Toxicitatea suplimentară asupra dezvoltării a fost limitată la reducerea greutăţilor corporale ale puilor asociată cu doza, şi 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 şi a fost limitată la reduceri pasagere ale greutăţii corporale şi consumului alimentar după administrare. Nivelul la care nu s-au observat reacţii 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.

În studiile suplimentare privind dezvoltarea embrio-fetală la şobolani şi iepuri, dapagliflozin a fost administrat în intervale corespunzătoare celor mai importante perioade de organogeneză ale fiecărei specii. La iepuri nu s-au observat nici efecte toxice materne, nici asupra dezvoltării la nicio doză testată; cea mai mare doză testată se asociază cu o expunere sistemică multiplă de aproximativ 1191 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om. La şobolani, dapagliflozin nu a fost nici letal pentru embrion, nici teratogen la expuneri de până la 1441 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om.

Metformin
Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenicitatea, toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Nucleu:
Celuloză microcristalină
Stearil fumarat de sodiu
Hidroxipropilceluloză
Amidon glicolat de sodiu

Film:
Alcool polivinilic parțial hidrolizat
Talc
Macrogol
Oxid galben de fer *doar pentru 5 mg/850 mg*
Oxid roşu de fer *doar pentru 5 mg/1000 mg*

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Blister PCTFE-PVC/Al.

Mărimi de ambalaj
14, 28, 56 şi 60 comprimate filmate în blistere.
Ambalaj multiplu ce conţine 196 (2 cutii a câte 98) comprimate filmate în blistere.

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Dr. Reddy’s Laboratories Romania SRL
Str. Daniel Danielopolu, nr. 30-32, etaj 5, spațiul 1, sector 1
București, România

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

16960/2026/01-05
16961/2026/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2026