

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dibaglep 100 mg/10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține sitagliptin 100 mg (sub formă de clorhidrat de sitagliptin monohidrat) și dapagliflozin 10 mg (sub formă de dapagliflozin bază amorfă).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 91 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate filmate rotunde, de culoare maro deschis, marcate cu „101” pe o față și cu diametrul de 9,9 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dibaglep, combinația în doză fixă de sitagliptin și dapagliflozin, este indicat ca tratament adăugat la dietă și exerciții fizice la pacienți adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2:

- pentru îmbunătățirea controlului glicemic atunci când metforminul și sitagliptinul nu asigură un control glicemic adecvat,
- la pacienții deja tratați cu combinația liberă de sitagliptin și dapagliflozin administrate concomitent, în același nivel de doză ca în combinația cu doză fixă, dar sub formă de medicamente separate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de un comprimat Dibaglep o dată pe zi.

Doza omisă

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Deoarece este necesară ajustarea dozei de sitagliptin la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă evaluarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu Dabaglep și periodic ulterior.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (rată de filtrare glomerulară [GFR] ≥ 60 până la < 90 mL/minut) sau insuficiență renală moderată (GFR ≥ 45 până la < 60 mL/minut) nu este necesară ajustarea dozei.

Dabaglep nu trebuie utilizat la pacienții cu rata filtrării glomerulare (RFG) aflate persistent sub 45 ml/minut. De asemenea, nu trebuie utilizat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Dabaglep nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Dabaglep se administrează pe cale orală, o dată pe zi.

Pentru a asigura o dozare corectă și pentru a evita gustul neplăcut, comprimatele filmate trebuie înghițite întregi și pot fi administrate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

General

Dabaglep nu trebuie utilizat de pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice (vezi „Cetoacidoza diabetică”).

Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor DPP4 a fost asociată cu un risc de dezvoltare a pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele caracteristice pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă. S-a observat remiterea pancreatitei după întreruperea tratamentului cu acest medicament (cu sau fără tratament de susținere), dar au fost raportate cazuri foarte rare de pancreatită necrozantă sau hemoragică și/sau deces. În cazul în care se suspectează pancreatita, trebuie întreruptă administrarea acestui medicament și a altor medicamente potențial suspecte; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul nu trebuie reînceput. Trebuie manifestată prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

Hipoglicemie în cazul utilizării în combinație cu alte medicamente antihyperglicemice

În studiile clinice în care s-a administrat sitagliptin în monoterapie și în cadrul tratamentului asociat cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin și/sau un agonist PPAR γ), frecvențele de apariție a hipoglicemiei raportate pentru sitagliptin au fost similare cu cele raportate la pacienții la care s-a administrat placebo. Hipoglicemia a fost observată atunci când sitagliptina a fost utilizată în asociere cu insulină sau cu o sulfoniluree. Prin urmare, pentru reducerea riscului de hipoglicemie, poate fi luată în considerare o doză mai mică de sulfoniluree sau de insulină.

Insuficiență renală

Dibaglep nu trebuie utilizat la pacienții cu rata filtrării glomerulare (RFG) aflate persistent sub 45 ml/minut. De asemenea, nu trebuie utilizat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST).

Eficacitatea de reducere a glicemiei a dapagliflozin este dependentă de funcția renală, și este redusă la pacienții cu RFG < 45 mL/minut, iar la pacienții cu insuficiență renală severă este probabil absentă (vezi pct. 4.2, 5.1 și 5.2). Într-un studiu efectuat la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală moderată (RFG < 60 mL/minut), un procent mai mare de pacienți tratați cu dapagliflozină a prezentat reacții adverse precum creșteri ale creatininei, fosforului, hormonului paratiroidian (PTH) și hipotensiune arterială, comparativ cu placebo.

Reacții de hipersensibilitate

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

Pemfigoid bulos

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

Insuficiență hepatică

Dibaglep nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

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

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

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

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

Cetoacidoză diabetică

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

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

La pacienții cu suspiciune sau diagnostic de CAD, tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt imediat.

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

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

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

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

Siguranța și eficacitatea combinației în doză fixă sitagliptin/dapagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 nu au fost stabilite, iar aceasta nu trebuie utilizată pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 1. În studiile cu dapagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, CAD a fost raportată în mod frecvent.

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

După punerea pe piață, s-au raportat cazuri de fasceită necrozantă care afectează perineul (afecțiune cunoscută și ca gangrenă Fournier) la pacienți de sex feminin și masculin, tratați cu inhibitori de SGLT2 (vezi pct. 4.8). Acesta 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 Dabaglep și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

Infecții ale tractului urinar

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

Vârstnici (≥ 65 ani)

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

Pacienții vârstnici au o probabilitate mai mare de a avea disfuncție renală și/sau de a fi tratați cu medicamente antihipertensive care pot cauza modificări ale funcției renale, cum sunt inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și antagoniștii receptorilor de tip 1 pentru angiotensina II (ARA). Aceleași recomandări, referitoare la funcția renală, sunt valabile pentru pacienții vârstnici ca și în cazul tuturor pacienților (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.8 și 5.1).

Insuficiență cardiacă

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

Cardiomiopatie infiltrativă

Administrarea dapagliflozinei nu a fost studiată la pacienții cu cardiomiopatie infiltrativă.

Valori crescute ale hematocritului

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

Amputații ale membrilor inferioare

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

Determinări urinare de laborator

Din cauza mecanismului de acțiune a dapagliflozinului, testul glucozei în urină va fi pozitiv pentru pacienții care iau acest medicament.

Lactoză

Dibaglep comprimate filmate conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Dibaglep conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice

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

Insulina și secretagogii ai insulinei

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

Interacțiuni farmacocinetice

Absența unei interacțiuni farmacocinetice între dapagliflozin și sitagliptin a fost demonstrată la subiecți sănătoși după administrarea unei doze unice de dapagliflozin și sitagliptin în coadministrare.

Studiile privind interacțiunile farmacocinetice ale medicamentului Dibaglep nu au fost efectuate; totuși, astfel de studii au fost realizate cu substanțele active individuale, sitagliptin și dapagliflozin.

Sitagliptin

Studiile *in vitro* au indicat că enzima principală responsabilă pentru metabolizarea limitată a sitagliptinei este CYP3A4, cu o contribuție din partea CYP2C8.

Dapagliflozin

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

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

Efectul altor medicamente asupra sitagliptin

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

Studiile *in vitro* au arătat că principala enzimă responsabilă pentru metabolizarea limitată a sitagliptinului este CYP3A4, cu contribuția CYP2C8. La pacienții cu funcție renală normală, metabolizarea, inclusiv prin CYP3A4, joacă doar un rol mic în clearance-ul sitagliptinului. În insuficiența renală severă sau boală renală în stadiu terminal (BRST) metabolizarea poate juca un rol mai important în eliminarea sitagliptinului. Din acest motiv, este posibil ca inhibitorii puternici ai CYP3A4 (adică, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicină) să influențeze negativ farmacocinetica sitagliptinului la pacienții cu insuficiență renală severă sau BRST. Efectele inhibitorilor puternici ai CYP3A4 în insuficiența renală nu au fost evaluate în studii clinice.

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

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

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

Efectul altor medicamente asupra dapagliflozinului

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

După administrarea dapagliflozin concomitent cu rifampicină (un inductor al mai multor transportori activi și al unor enzime care contribuie la metabolizarea medicamentelor) s-a observat o scădere cu 22% a expunerii sistemice la dapagliflozin (ASC), dar fără efect semnificativ clinic asupra excreției urinare a glucozei în 24 ore. Nu se recomandă ajustarea dozelor. Nu se așteaptă un efect clinic relevant cu alți inductori (de exemplu carbamazepină, fenitoină, fenobarbital).

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

Efectele sitagliptinului asupra altor medicamente

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

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

Efectul dapagliflozin asupra altor medicamente

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

În studiile privind interacțiunile efectuate la subiecți sănătoși, care au utilizat în principal un design cu doză unică, dapagliflozin nu a modificat farmacocinetica metforminului, pioglitazonei, sitagliptinului, glinepiridei, hidroclorotiazidei, bumetanidului, valsartanului, digoxinului (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 și simvastatină (un substrat al izoenzimei CYP3A4) a determinat o creștere de 19% a ASC pentru simvastatină și o creștere de 31% a ASC pentru simvastatină acidă. Creșterea expunerilor la simvastatină și 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 și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea dapagliflozinului și sitagliptinului la gravide.

Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari de sitagliptin (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Studiile cu dapagliflozin efectuate la șobolan au evidențiat un efect toxic asupra dezvoltării rinichilor în intervalul de timp care corespunde trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină la om (vezi pct. 5.3). Din cauza lipsei de date la om, utilizarea Dabaglep nu este recomandată în timpul sarcinii.

După identificarea unei sarcini, tratamentul cu Dibaglep trebuie întrerupt.

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

Dibaglep nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor trebuie avut în vedere faptul că au fost raportate amețeli și somnolență în timpul tratamentului cu sitagliptin. De asemenea, pacienții trebuie avertizați cu privire la riscul de hipoglicemie atunci când sitagliptinul este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Combinatia sitagliptin/dapagliflozin

Dibaglep s-a dovedit a fi bioechivalent cu administrarea concomitentă de sitagliptin și dapagliflozin (vezi pct. 2.5.2). Nu au fost efectuate studii clinice terapeutice cu Dibaglep comprimate filmate.

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

Dapagliflozin: 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 la care s-a administrat placebo.

În studiul efectuat cu dapagliflozin pentru evaluarea obiectivelor cardiovasculare la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (studiul 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.

Boală cronică de rinichi

În studiul cu obiectiv renal, cu dapagliflozin la pacienți cu boală cronică de rinichi (DAPA-CKD), 2149 de pacienți au fost tratați cu dapagliflozin 10 mg și la 2149 de pacienți s-a administrat placebo, cu o perioadă medie de expunere de 27 de luni. Populația de studiu a inclus pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și pacienți fără diabet zaharat, cu RFG ≥ 25 și ≤ 75 ml/minut/1,73 m² și albuminurie (raportul albumină/creatinină în urină [RACU] ≥ 200 și ≤ 5000 mg/g). Tratamentul a continuat dacă RFG a scăzut la valori sub 25 ml/minut/1,73 m². Profilul general de siguranță pentru dapagliflozin la

pacienții cu boală cronică de rinichi a fost în acord cu profilul de siguranță cunoscut pentru dapagliflozin.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Profilul de siguranță se bazează pe studiile clinice și pe experiența de după punerea pe piață cu mono-componentele. Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos (Tabelul 1) și sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarelor convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ până la $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1. Reacțiile adverse din studiile clinice controlate cu placebo^a și din experiența după punerea pe piață

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Vulvovaginită, balanită și infecții genitale înrudite ^{1,*} , ^b Infecție a tractului urinar ^{*,c}	Infecție Fungică ^{1,**}		Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrenă Fournier) ¹	
Tulburări hematologice și limfatice				Trombocitopenie ²		
Tulburări ale sistemului imunitar						Reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice ^{2,3}
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie (atunci când s-a utilizat împreună cu SU sau insulină) ^{1,2}		Depleție volemică ^{1,d} ; Sete ^{1,**}	Cetoacidoză diabetică (atunci când s-a utilizat în diabet zaharat de tip 2) ^{1,i}		
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee ² ; Amețeli ^{1,2}				
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale						Boală pulmonară interstițială ³
Tulburări gastrointestinale			Constipație ^{1,2,**} ; Xerostomie ^{1,**}			Vărsături ^{2,3} ; Pancreatită acută ^{2,3} ; Pancreatită hemoragică și necrotică

						letală și non letală ^{2,3}
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie ^{1,h,2,3}	Prurit ^{2,3}		Angioedem ¹	Urticarie ^{2,3} ; Vasculită cutanată ^{2,3} ; Afecțiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson ^{2,3} ; Pemfigoid bulos ^{2,3}
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dorsalgie ^{1,2,3,*}				Artralgie ^{2,3} Mialgie ^{2,3} Artropatie ^{2,3}
Tulburări renale și ale căilor urinare		Disurie; Poliurie ^{1,*e}	Nicturie ^{1,*}		Nefrită tubulo-interstițială ¹	Afectare a funcției renale ^{2,3} Insuficiență renală acută ^{2,3}
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			Prurit vulvovaginal ^{1,**} ; Prurit genital ^{1,**}			
Investigații diagnostice		Creșterea hematocritului ^{1,f} ; Scăderea clearance-ului creatininei în timpul fazei inițiale de tratament ¹ ; Dislipidemie ¹	Creșterea concentrației plasmaticice a creatininei în timpul fazei inițiale de tratament ^{1,**} ; Creșterea concentrației plasmaticice a ureei ^{1,**} Scăderea în greutate ^{1,**}			

¹ Aferent DAPA

² Aferent SITA

³ Reacțiile adverse au fost identificate prin supravegherea după punerea pe piață, pentru SITA.

^a Tabelul prezintă datele obținute într-un interval de maxim 24 săptămâni (pe termen scurt) indiferent de tratamentul de salvare pentru menținerea glicemiei.

^b Vulvovaginita, balanita și infecțiile genitale înrudite includ, de exemplu, următorii termeni preferați predefiniți: infecție micotică vulvovaginală, infecție vaginală, balanită, infecție genitală fungică,

candidoză vulvovaginală, vulvovaginită, balanită candidozică, candidoză genitală, infecție genitală, infecție genitală masculină, infecție peniană, vulvită, vaginită bacteriană, abces vulvar.

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

^d Depleția volemică include, de exemplu, termeni preferați predefiniți: deshidratare, hipovolemie, hipotensiune arterială.

^e Poliuria include termeni preferați: polachiurie, poliurie, creștere a cantității de urină.

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

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

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

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

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

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sitagliptin

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

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

Studiul TECOS privind siguranța cardiovasculară

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

adverse grave la pacienții cărora li s-a administrat sitagliptin a fost similară cu cea în cazul pacienților care au utilizat placebo.

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

Dapagliflozin

Vulvovaginită, balanită și infecțiile genitale asociate

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

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

În studiul DAPA-CKD, au fost 3 pacienți (0,1%) în grupul de tratament cu dapagliflozin cu evenimente adverse grave asociate infecțiilor genitale și niciun pacient în grupul cu administrare de placebo. Au fost 3 pacienți (0,1%) în grupul de tratament cu dapagliflozin cu evenimente adverse care au dus la întreruperea tratamentului din cauza infecțiilor genitale și niciun pacient în grupul cu administrare de placebo. Pentru niciun pacient fără diabet zaharat nu au fost raportate evenimente adverse grave asociate infecțiilor genitale sau evenimente adverse care să ducă la întreruperea tratamentului din cauza infecțiilor genitale.

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

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

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

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

Hipoglicemie

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

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

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

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

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

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

În studiul DAPA-CKD au fost raportate episoade de hipoglicemie severă la 14 pacienți (0,7%) din grupul de tratament cu dapagliflozin și 28 de pacienți (1,3%) din grupul cu administrare de placebo și acestea au fost observate doar la pacienți cu diabet zaharat de tip 2.

Depleție volemică

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

În studiul DECLARE, numărul de pacienți cu reacții adverse 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. Reacții 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 reacțiilor adverse a fost în general echilibrată între brațele din studiu, indiferent de subgrupurile stabilite în funcție de vârstă, utilizarea diureticelor, valorile tensiunii arteriale și utilizarea de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)/blocați ai receptorilor de tip I pentru angiotensina II (BRA). La pacienții cu valori inițiale ale RFG < 60 ml/minut/1,73 m², s-au înregistrat 19 reacții adverse severe sugestive pentru depleție volemică în grupul de tratament cu dapagliflozin și 13 reacții adverse în grupul cu administrare de placebo.

În studiul DAPA-CKD, numărul de pacienți cu reacții adverse sugestive pentru depleție volemică a fost 120 (5,6%) în grupul de tratament cu dapagliflozin și 84 (3,9%) în grupul cu administrare de placebo. Au fost 16 pacienți (0,7%) cu reacții adverse grave cu simptome sugestive pentru depleție volemică în grupul de tratament cu dapagliflozin și 15 pacienți (0,7%) în grupul cu administrare de placebo.

Cetoacidoză diabetică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

În studiul DECLARE, cu o perioadă mediană de expunere de 48 de luni, reacții adverse precum 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 reacțiilor adverse a fost uniformă pe durata studiului. Dintre cei 27 de pacienți cu reacții adverse precum CAD din grupul de tratament cu dapagliflozin, 22 erau tratați concomitent cu insulină la momentul apariției reacției adverse. Factorii care au precipitat CAD au fost cei așteptați la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.4).

În studiul DAPA-CKD, reacții adverse precum CAD nu au fost raportate la niciun pacient din grupul de tratament cu dapagliflozin, dar au fost raportate la 2 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 din grupul cu administrare de placebo.

Infecțiile tractului urinar

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

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

În studiul DAPA-CKD, numărul pacienților cu reacții adverse grave de tip infecții de tract urinar a fost 29 (1,3%) în grupul de tratament cu dapagliflozin și 18 (0,8%) în grupul cu administrare de placebo. Au fost 8 pacienți (0,4%) cu reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului din cauza infecțiilor de tract urinar în grupul de tratament cu dapagliflozin și 3 pacienți (0,1%) în grupul cu administrare de placebo. Numărul pacienților fără diabet pentru care s-au raportat reacții adverse grave precum infecții de tract urinar sau reacții adverse cu întreruperea tratamentului din cauza infecțiilor de tract urinar a fost similar în grupurile de studiu (6 [0,9%] versus 4 [0,6%] pentru reacții adverse grave și 1 [0,1%] versus 0 pentru reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului în grupurile de tratament cu dapagliflozin și, respectiv, cu administrare de placebo).

Creșterea creatininei

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

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

În studiul DECLARE, incluzând pacienți vârstnici și cu insuficiență renală (RFGe < 60 ml/minut/1,73 m²), 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.

În studiul DAPA-CKD, valorile RFGe au scăzut în timp, atât în grupul de tratament cu dapagliflozin, cât și în grupul cu administrarea de placebo. Reducerea inițială (ziua 14) a RFGe medie a fost -4,0 ml/minut/1,73 m² în grupul de tratament cu dapagliflozin și -0,8 ml/minut/1,73 m² în grupul cu administrare de placebo. După 28 de luni, modificarea valorilor RFGe față de momentul inițial a fost: -7,4 ml/minut/1,73 m² în grupul de tratament cu dapagliflozin și -8,6 ml/minut/1,73 m² în grupul cu administrare de placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există informații disponibile în ceea ce privește supradozajul cu combinația în doză fixă sitagliptin/dapagliflozin. În cazul unui supradozaj, trebuie inițiat un tratament de susținere adecvat, în funcție de starea clinică a pacientului. Este rezonabilă aplicarea măsurilor obișnuite de susținere, de exemplu, îndepărtarea substanței neabsorbite din tractul gastrointestinal, monitorizare clinică (inclusiv efectuarea unei electrocardiogramme) și, dacă este necesar, instituirea tratamentului de susținere.

Sitagliptin

În studii clinice controlate, cu subiecți sănătoși, au fost administrate doze unice de până la 800 mg sitagliptin. Într-unul dintre studii au fost observate, la o doză de 800 mg sitagliptin, creșteri minime ale QTc, care nu au fost considerate relevante clinic. În studiile clinice nu există experiență cu doze mai mari de 800 mg. În studii clinice de Fază 1 cu doze multiple, la administrarea sitagliptinului în doze de până la 600 mg pe zi pentru perioade de până la 10 zile și 400 mg pe zi pentru perioade de până la 28 zile nu au fost observate reacții adverse clinice având legătură cu doza.

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

Dapagliflozin

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Dibaglep asociază două medicamente antihiperglicemice cu mecanisme de acțiune complementare, pentru îmbunătățirea controlului glicemic. Sitagliptin, prin inhibarea selectivă a dipeptidil peptidazei-4 (DPP4), stimulează secreția de insulină mediată de glucoză (efect incretinic). Dapagliflozin, un inhibitor selectiv al co-transportorului 2 de sodiu/glucoză (SGLT2), inhibă independent de insulină reabsorbția renală de glucoză. Acțiunile celor două medicamente sunt reglate de concentrația plasmatică a glucozei.

Sitagliptin face parte dintr-o clasă de medicamente anti-hiperglicemice orale, denumită inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4). Ameliorarea controlului glicemic observată cu acest medicament poate fi mediată prin creșterea valorilor hormonilor incretinici activi. Hormonii incretinici, care includ peptidul 1 glucagon-like (PGL-1) și polipeptidul insulinotrop dependent de glucoză (IGT), sunt eliberați din intestin pe tot parcursul zilei, iar concentrațiile lor cresc ca răspuns la ingestia de alimente. Hormonii incretinici fac parte dintr-un sistem endogen implicat în reglarea fiziologică a homeostaziei glucozei. Când concentrațiile glucozei în sânge sunt normale sau crescute, PGL-1 și IGT cresc sinteza și eliberarea insulinei din celulele beta pancreatice, prin căi de semnalizare intracelulară care implică AMP-ul ciclic.

Dapagliflozin este un inhibitor foarte puternic ($K_i:0,55$ nM), selectiv și reversibil al SGLT2. Dapagliflozinul blochează reabsorbția glucozei filtrate la nivelul tubului renal proximal, reducând astfel eficient glicemia într-un mod dependent de glucoză și independent de insulină. Dapagliflozin îmbunătățește atât glicemia à jeun, cât și pe cea post-prandială prin reducerea reabsorbției renale a glucozei, urmată de excreția urinară a acesteia. Această excreție a glucozei (efect glicozuric) se observă după administrarea primei doze, continuă în întregul interval de 24 ore dintre administrări și este susținută pe toată durata tratamentului. Cantitatea de glucoză eliminată de către rinichi prin acest mecanism depinde de concentrația plasmatică a glucozei și de RFG. Astfel, la pacienți cu valori normale ale glicemiei, dapagliflozin prezintă un risc mic de hipoglicemie. Dapagliflozin nu afectează producția normală endogenă de glucoză ca răspuns la hipoglicemie. Dapagliflozin acționează independent de secreția și acțiunea insulinei. Îmbunătățirea evaluării modelului homeostatic pentru funcția celulelor beta (HOMA beta-cell) a fost observată în studiile clinice efectuate cu dapagliflozin. SGLT2 este exprimat selectiv în rinichi. Dapagliflozin nu inhibă alți transportori ai glucozei importanți pentru transportul acesteia spre țesuturile periferice și este de > 1 400 ori mai selectiv pentru SGLT2, comparativ cu SGLT1, principalul transportor intestinal responsabil pentru absorbția glucozei.

Inhibarea SGLT2 de către dapagliflozin reduce reabsorbția glucozei din filtratul glomerular la nivelul tubilor proximali, cu reducerea concomitentă a reabsorbției de sodiu, ducând la excreția urinară a glucozei și diureză osmotică. Astfel, dapagliflozin crește transportul de sodiu la nivelul tubilor distali, ceea ce determină creșterea feedback-ului tubulo-glomerular și reducerea presiunii intraglomerulare. Acest efect, în combinație cu diureza osmotică, duce la reducerea supraîncărcării volemice, scăderea tensiunii arteriale și scăderea pre-sarcinii și post-sarcinii, ceea ce poate avea efecte benefice asupra remodelării cardiace și funcției diastolice, precum și păstrării funcției renale. Beneficiile dapagliflozin la nivel cardiovascular și renal nu depind doar de efectul hipoglicemiant. Alte efecte includ creșterea hematocritului și scăderea greutății corporale.

Efecte farmacodinamice

Tratamentul cu PGL-1 sau cu inhibitori ai DPP-4 pe modele animale de diabet zaharat tip 2 a demonstrat îmbunătățirea răspunsului celulelor beta la glucoză și stimularea biosintezei și eliberării insulinei. În cazul unor concentrații mai mari de insulină, preluarea glucozei în țesuturi este crescută. În plus, PGL-1 reduce secreția de glucagon din celulele alfa pancreatice. Concentrațiile reduse de glucagon, împreună cu concentrațiile mai mari de insulină, duc la o producție hepatică mai redusă de glucoză, determinând scăderea glicemiei. Efectele PGL-1 și IGT sunt dependente de glucoză, astfel încât atunci când concentrațiile glucozei în sânge sunt mici nu se observă stimularea eliberării de insulină și supresia secreției de glucagon de către PGL-1. Atât pentru PGL-1 cât și pentru IGT, stimularea eliberării de insulină este intensificată atunci când glucoza crește peste concentrațiile normale. În plus, PGL-1 nu

afectează răspunsul normal al glucagonului la hipoglicemie. Activitatea PGL-1 și PIG este limitată de enzima DPP-4, care hidrolizează rapid hormonii incretinici în metaboliți inactivi. Sitagliptin împiedică hidroliza hormonilor incretinici de către DPP-4, crescând astfel concentrațiile plasmatiche ale formelor active de PGL-1 și PIG. Prin creșterea valorilor hormonilor incretinici activi, sitagliptin crește eliberarea de insulină și scade valorile de glucagon, într-un mod dependent de glucoză. La pacienții cu diabet zaharat tip 2 cu hiperglicemie, aceste modificări ale valorilor insulinei și glucagonului determină scăderea hemoglobinei A1c (HbA1c) și scăderea glicemiei à jeun și postprandiale. Mecanismul dependent de glucoză al sitagliptin este diferit de mecanismul sulfonilureei, care crește secreția de insulină chiar dacă valorile glucozei sunt mici și poate determina hipoglicemie la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și la subiecții normali. Sitagliptin este un inhibitor potent și înalt selectiv al enzimei DPP-4, iar la concentrații terapeutice nu inhibă enzimele înrudite DPP-8 sau DPP-9.

Efectul glucuretic al dapagliflozinei este observat după prima doză, este continuu pe parcursul intervalului de 24 de ore dintre doze și se menține pe toată durata tratamentului. Creșteri ale cantității de glucoză excretată în urină au fost observate la subiecții sănătoși și la cei cu diabet zaharat de tip 2 după administrarea de dapagliflozin. Aproximativ 70 g glucoză au fost excretate zilnic prin urină (corespunzătoare la 280 kcal/zi) după administrarea unei doze de dapagliflozin de 10 mg/zi la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 timp de 12 săptămâni. Dovezi ale excreției susținute de glucoză au fost observate la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg/zi timp de 2 ani. De asemenea, excreția urinară a acidului uric a crescut tranzitor (pentru 3-7 zile) și a fost însoțită de o reducere susținută a concentrației plasmatiche de acid uric. La 24 săptămâni, reducerile concentrațiilor plasmatiche de acid uric au fost cuprinse între -48,3 și -18,3 micromoli/l (-0,87 și -0,33 mg/dl).

Eficacitate și siguranță clinică

Diabet zaharat de tip 2

Eficacitatea și siguranța dapagliflozinei ca terapie adjuvantă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, la care controlul glicemic era inadecvat sub tratament cu un inhibitor al dipeptidil-peptidazei 4, cu sau fără metformin, sunt susținute de un studiu publicat, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, de fază 3, cu o durată de 24 de săptămâni și o perioadă de extensie suplimentară de 24 de săptămâni.

Patru sute cincizeci și doi de pacienți au fost randomizați¹ să primească dapagliflozin 10 mg/zi sau placebo, în asociere cu sitagliptin (100 mg/zi) ± metformin (≥ 1 500 mg/zi). La săptămâna 24, dapagliflozin a determinat o reducere semnificativă a valorilor medii ale HbA1c (-0,5% [-4,9 mmol/mol]) comparativ cu placebo (0,0% [+0,4 mmol/mol]). De asemenea, dapagliflozin a redus greutatea corporală față de placebo (-2,1 vs. -0,3 kg) și a diminuat valorile HbA1c la pacienții cu valori inițiale ≥ 8,0% (-0,8% [-8,7 mmol/mol] vs. 0,0% [0,3 mmol/mol]), precum și glicemia a jeun (-24,1 mg/dL [-1,3 mmol/L] vs. 3,8 mg/dL [0,2 mmol/L]).

Rezultate similare au fost observate atunci când datele au fost analizate separat pentru fiecare stratum, în funcție de tratamentul de fond cu metformin. Beneficiile asupra controlului glicemic și greutății corporale, evidențiate la săptămâna 24, s-au menținut până la săptămâna 48.

Modificările față de valoarea inițială ale tensiunii arteriale sistolice la săptămâna 8 nu au prezentat diferențe semnificative între grupurile de tratament. Pe parcursul celor 48 de săptămâni, un număr mai mic de pacienți tratați cu dapagliflozin au necesitat întreruperea tratamentului sau terapie de salvare pentru neatingerea țintelor glicemice, comparativ cu placebo. Evenimentele adverse au fost comparabile între grupuri, iar ratele de întrerupere au fost scăzute.

La săptămâna 48, semnele și simptomele sugestive pentru infecție genitală au fost mai frecvente la pacienții tratați cu dapagliflozină (9,8%) decât la cei tratați cu placebo (0,4%). Semnele și simptomele sugestive pentru infecție urinară au fost similare între dapagliflozină (6,7%) și placebo (6,2%).

¹Dintre cei 452 de pacienți randomizați, 451 au fost tratați, iar 447 au fost incluși în analiza completă.

Studiul TECOS privind siguranța cardiovasculară

TECOS a fost un studiu randomizat care a inclus 14671 pacienți din populația în intenție de tratament cu o valoare a HbA1c ≥ 6,5 până la 8% cu boală CV confirmată care au utilizat sitagliptin (7332) 100 mg zilnic (sau 50 mg zilnic dacă valoarea la momentul inițial a RFCe a fost ≥ 30 și < 50 ml/minut/1,73

m²) sau placebo (7339) adăugate la schema terapeutică obișnuită care urmărește standardele regionale pentru valorile HbA1c și factorii de risc CV. Pacienții cu o valoare a RFCe < 30 ml/minut/1,73 m² nu au fost incluși în studiu. Populația de studiu a cuprins 2004 pacienți cu vârsta ≥ 75 ani și 3324 pacienți cu insuficiență renală (RFCe < 60 ml/minut/1,73 m²).

Pe parcursul studiului, diferența globală medie estimată a valorii HbA1c între grupurile care au utilizat sitagliptin și placebo a fost de 0,29% (0,01), 95% ÎÎ (-0,32, -0,27); p < 0,001.

Criteriul final principal de evaluare cardiovasculară a fost o asociere a primei apariții de deces cardiovascular, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru angină instabilă. Criteriile finale secundare de evaluare cardiovasculară au inclus prima apariție de deces cardiovascular, infarct miocardic neletal sau accident vascular cerebral neletal; prima apariție a componentelor individuale ale obiectivului primar compus; mortalitatea determinată de toate cauzele; internări în spital pentru insuficiența cardiacă congestivă.

După o perioadă mediană de urmărire de 3 ani, atunci când a fost adăugată la schema terapeutică obișnuită, sitagliptinul, nu a crescut riscul de evenimente adverse cardiovasculare majore sau riscul de spitalizare pentru insuficiența cardiacă comparativ cu schema terapeutică obișnuită fără sitagliptin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (Tabelul 2).

Tabelul 2: Ratele de apariție a efectelor cardiovasculare compuse și efectele secundare cheie

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Indice de risc (95 % ÎÎ)	valoarea-p [†]
	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient-ani*	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient-ani*		
Analiza în populația în intenție de tratament						
Număr de pacienți	7 332		7 339			
Criterii finale principale compuse (Deces cardiovascular, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal, sau spitalizare pentru angină instabilă)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	< 0,001
Criterii finale secundare compuse (Deces cardiovascular, infarct miocardic neletal, sau accident vascular cerebral neletal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001
Efecte secundare						
Deces cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Toate tipurile de infarct miocardic (letal și neletal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Toate tipurile de accident vascular cerebral (letal și neletal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Spitalizare pentru angină instabilă	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Indice de risc (95 % Î)	valoarea-p [†]
	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient-ani*	N (%)	Rata incidenței la 100 pacient-ani*		
Deces din alte cauze	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Rata incidenței la 100 pacient-ani este calculată ca $100 \times$ (numărul total de pacienți care prezintă ≥ 1 eveniment pe parcursul perioadei de expunere eligibile pe numărul total de pacient-ani de urmărire).

† Bazat pe modelul Cox stratificat în funcție de regiune. Pentru criteriile finale de evaluare compuse, valorile p corespund unui test de non-inferioritate care încearcă să demonstreze că indicele de risc este mai mic de 1,3. Pentru toate celelalte criterii finale de evaluare, valorile p corespund unui test al diferențelor privind indicii de risc.

‡ Analiza spitalizării pentru insuficiență cardiacă a fost ajustată pentru pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă la momentul initial.

Efectul dapagliflozinului asupra evenimentelor cardiovasculare (DECLARE)

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 durată diabetului zaharat a fost de ≤ 5 ani, durată 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/m².

La momentul inițial, 10,0% dintre pacienți au prezentat insuficiență cardiacă în antecedente. Valoarea medie a RFG e a fost de 85,2 ml/minut/1,73 m², 7,4% dintre pacienți au avut o valoare a RFG e < 60 ml/minut/1,73 m², iar 30,3% dintre pacienți au prezentat micro- sau macroalbuminurie (UACR ≥ 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 (82,0%), 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

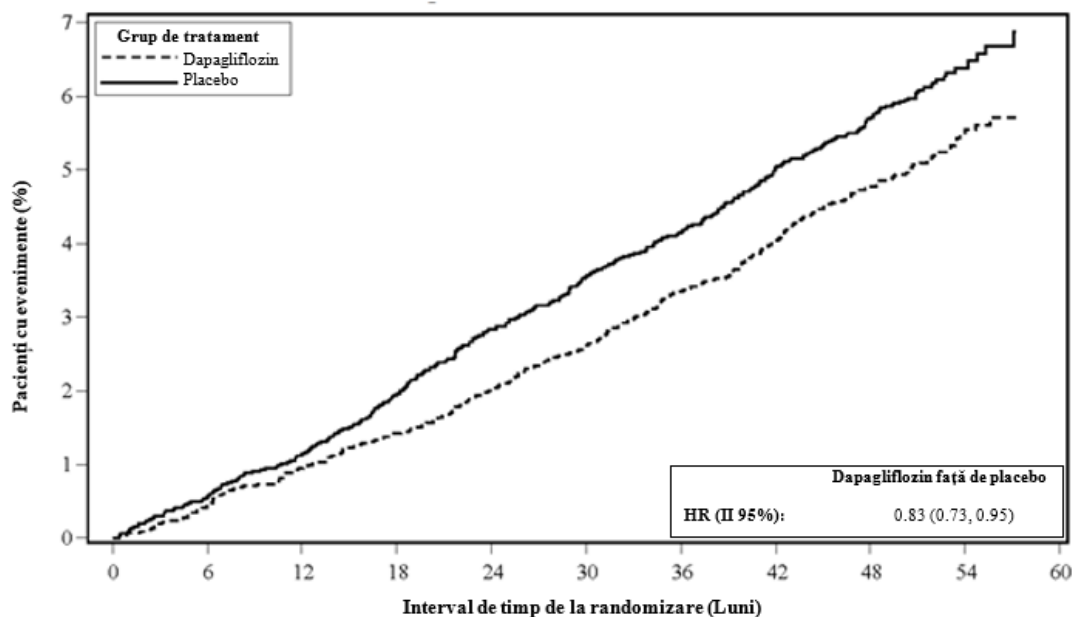
Dapagliflozin 10 mg a demonstrat non-inferioritate comparativ cu placebo în ceea ce privește criteriul compozit de tip deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral ischemic (valoarea p unidirecțională $< 0,001$).

Insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară

Dapagliflozin 10 mg 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

Dapagliflozin:	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) ÎÎ= 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 deci evaluate în cadrul testelor de confirmare.

Figura 2: Efectele tratamentului în ceea ce privește obiectivele primare compuse și componentele acestora și pentru obiectivele secundare și componentele acestora

	Dapagliflozin n (%) (N=8582)	Placebo n (%) (N=8578)	Risc relativ (ÎI 95%)	Valoarea p
Criterii principale				
Eveniment compozit de tip spitalizare pentru insuficiență cardiacă/deces de cauză cardiovasculară	417 (4.9)	496 (5.8)	0.83 (0.73, 0.95)	0.005
Eveniment compozit de tip deces de cauză cardiovasculară/infarct miocardic/accident vascular cerebral ischemic	756 (8.8)	803 (9.4)	0.93 (0.84, 1.03)	0.172
Componentele criteriilor compozite				
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă	212 (2.5)	286 (3.6)	0.73 (0.61, 0.88)	<0.001
Deces de cauză cardiovasculară	245 (2.9)	249 (2.9)	0.98 (0.82, 1.17)	0.830
Infarct miocardic	393 (4.6)	441 (5.1)	0.89 (0.77, 1.01)	0.080
Accident vascular cerebral ischemic	235 (2.7)	231 (2.7)	1.01 (0.84, 1.21)	0.916
Criterii secundare				
Criteriu compozit renal				
Componente renale:				
Reducere persistentă a RFGc	120 (1.4)	221 (2.6)	0.54 (0.43, 0.67)	<0.001
Boală renală în stadiu terminal	6 (<0.1)	19 (0.2)	0.31 (0.13, 0.79)	0.013
Deces de cauză renală	6 (<0.1)	10 (0.1)	0.60 (0.22, 1.65)	0.324
Mortalitate de orice cauză	529 (6.2)	570 (6.6)	0.93 (0.82, 1.04)	0.198

Obiectivul renal compus definit ca: scădere persistentă confirmată $\geq 40\%$ a RFGc la RFGc

< 60 ml/minut/1,73 m² și/sau boală renală în stadiu terminal (dializă ≥ 90 de zile sau transplant renal, valoare persistentă confirmată a RFGc < 15 ml/minut/1,73 m²) și/sau deces de cauză renală sau cardiovasculară.

Valorile p sunt bidirecționale. Valorile p pentru obiectivele secundare compuse 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 obiectivul compus.

ÎI= interval de încredere.

Nefropatie

Dapagliflozin a redus incidența evenimentelor criteriului compozit de scădere persistentă confirmată a RFGc, 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 RFGc, boală renală în stadiu terminal și deces de cauză renală (Figura 2).

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

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

Insuficiență renală

Controlul glicemic la pacienți cu insuficiență renală moderată BCR 3A (RFGc ≥ 45 și < 60 ml/minut/1,73 m²)

Dapagliflozin

Eficacitatea dapagliflozin a fost evaluată într-un studiu dedicat care a inclus subiecți diabetici cu o RFG_e ≥ 45 până la < 60 ml/minut/1,73 m² care a avut un control glicemic inadecvat pentru îngrijirea obișnuită. Tratatamentul cu dapagliflozin a dus la reduceri ale HbA_{1c} și greutateii corporale comparativ cu placebo (Tabelul 3).

Tabelul 3. Rezultatele în săptămâna 24 într-un studiu controlat cu placebo cu dapagliflozin la pacienții diabetici cu o RFG_e ≥ 45 până la < 60 ml/minut/1,73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA_{1c} (%)		
Valoare inițială (medie)	8,35	8,03
Modificare față de valorile inițiale ^b	-0,37	-0,03
Diferență față de placebo ^b (Î 95%)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
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 (Î 95%)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^aMetformin sau metformin clorhidrat au fost parte din îngrijirea obișnuită la 69,4% și 64,0% dintre pacienți pentru grupurile cu dapagliflozin și respectiv placebo.

^bMedia celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială

^cDerivată din media celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială

* p < 0,001

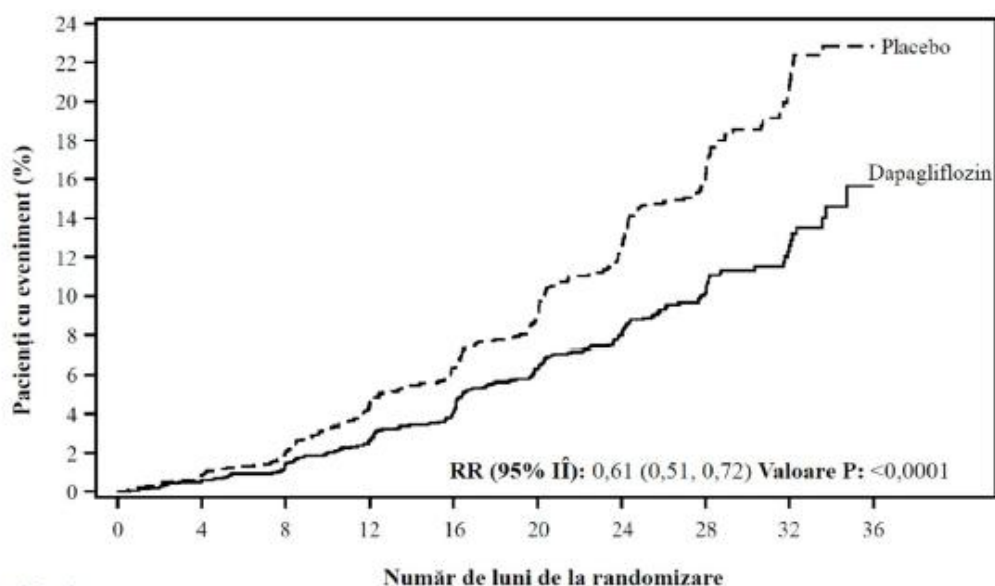
Efectele dapagliflozinei asupra rezultatelor renale și cardiovasculare la pacienții cu boală cronică de rinichi.

Studiul care a evaluat efectul dapagliflozin asupra evoluției renale și mortalității cardiovasculare la pacienții cu boală cronică de rinichi (DAPA-CKD) a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, internațional, multicentric, la pacienți cu boală cronică de rinichi (BCR) cu RFG_e ≥ 25 și ≤ 75 ml/minut/1,73 m² și albuminurie (RACU ≥ 200 și ≤ 5000 mg/g), realizat pentru a determina efectul dapagliflozin comparativ cu placebo, în asociere cu terapia standard de fond, asupra incidenței evenimentelor din cadrul obiectivului compus de reducerea persistentă ≥ 50% a RFG, boala renală în stadiu terminal (BRST) (definită prin valori persistente ale RFG_e < 15 ml/minut/1,73 m², dializă cronică sau transplant renal) sau decesul de cauză cardiovasculară sau renală.

Din cei 4304 pacienți, 2152 au fost randomizați la dapagliflozin 10 mg și 2152 la placebo și au fost urmăriți pe o perioadă mediană de 28,5 luni. Tratatamentul a continuat dacă RFG_e a scăzut la valori sub 25 ml/minut/1,73 m² în timpul studiului și a putut fi continuat în cazurile care au necesitat dializă. Vârsta medie a populației de studiu a fost 61,8 ani, 66,9% au fost bărbați. La momentul inițial, RFG_e medie a fost 43,1 ml/minut/1,73 m² și RACU mediană a fost 949,3 mg/g, 44,1% dintre pacienți au avut RFG_e de 30 până la < 45 ml/minut/1,73 m² și 14,5% au avut RFG_e < 30 ml/minut/1,73 m². 67,5% dintre pacienți au avut diabet zaharat de tip 2. Pacienții aveau tratament standard de fond; 97,0% dintre pacienți erau tratați cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau cu un blocant al receptorilor angiotensinei (BRA).

Studiul a fost oprit precoce din motive de eficacitate, înainte de analiza planificată, pe baza unei recomandări din partea comitetului independent de monitorizare a datelor. Dapagliflozin a fost superior față de placebo în prevenția evenimentelor din obiectivul primar compus din reducerea susținută ≥ 50% a RFG_e, progresia la boală renală în stadiu terminal sau decesul de cauză cardiovasculară sau renală. Pe baza graficului Kaplan-Meier pentru timpul până la apariția primului eveniment din obiectivul primar compus, efectul tratamentului a fost evident începând din luna a 4-a și s-a menținut până la finalul studiului (Figura 3).

Figura 3: Timpul până la apariția primului eveniment din obiectivul compus, reducerea susținută $\geq 50\%$ a RFGc, progresia la boală renală în stadiu terminal sau decesul de cauză cardiovasculară sau renală



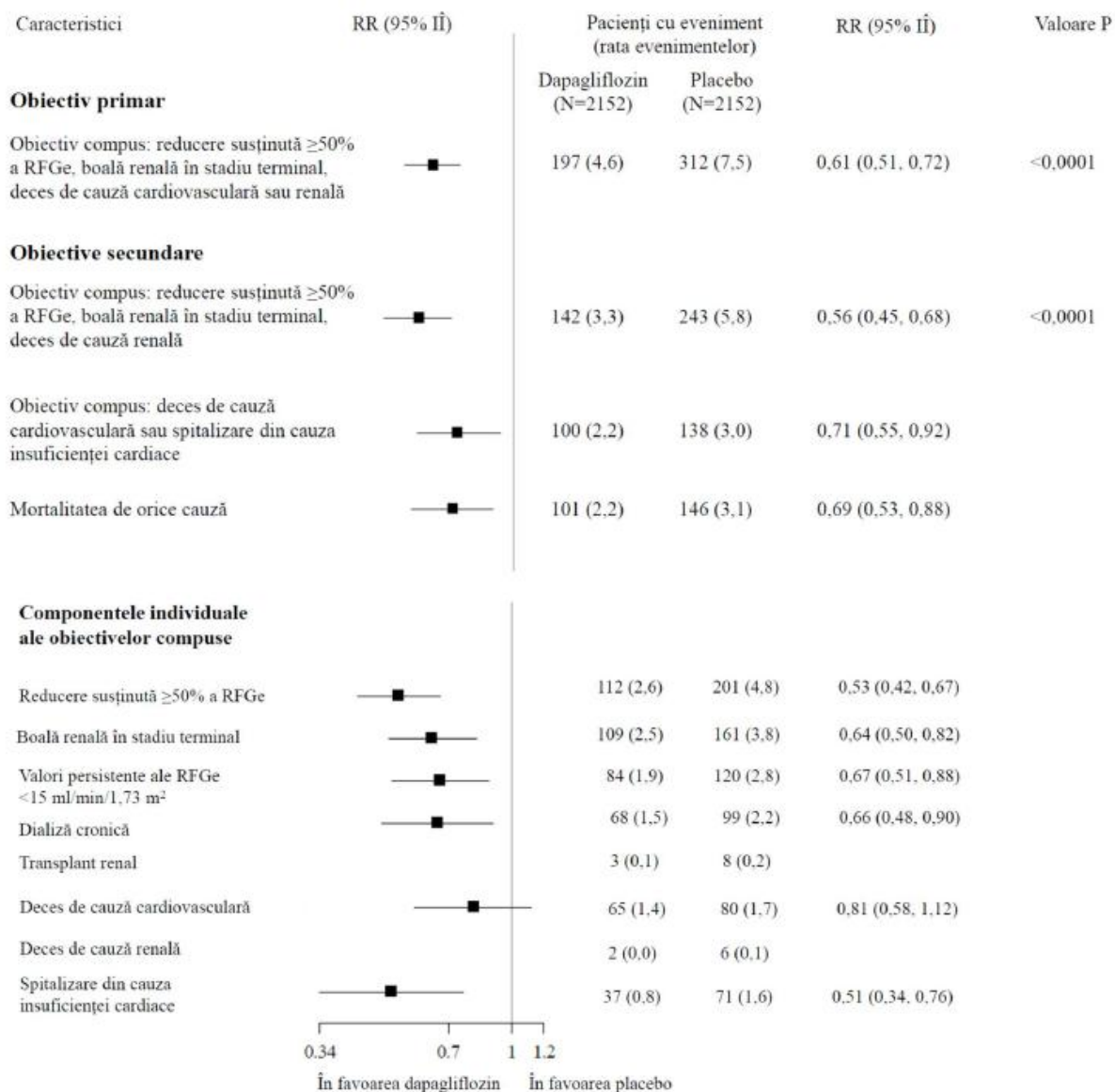
Pacienți la risc

	Număr de luni de la randomizare									
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Dapagliflozin:	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31
Placebo:	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24

Pacienții la risc reprezintă numărul pacienților la risc la începutul perioadei.

Toate cele patru componente ale obiectivului primar compus au contribuit individual la efectul tratamentului. De asemenea, dapagliflozin a redus incidența evenimentelor din obiectivul compus din reducerea susținută $\geq 50\%$ a RFGc, progresia la boală renală în stadiu terminal, decesul de cauză renală și a evenimentelor din obiectivul compus din deces de cauză cardiovasculară și spitalizare din cauza insuficienței cardiace. Tratamentul cu dapagliflozin a îmbunătățit supraviețuirea globală a pacienților cu boală cronică de rinichi, cu reducerea semnificativă a mortalității de orice cauză (Figura 4).

Figura 4: Efectele tratamentului pentru obiectivele compuse primare și secundare, componentele individuale și mortalitatea de orice cauză



Numărul de prime evenimente pentru componentele individuale reprezintă numărul real de prime evenimente pentru fiecare componentă și nu se însumează la numărul de evenimente din obiectivul compus.

Ratele evenimentelor sunt prezentate ca numărul pacienților cu evenimente la 100 de pacienți-ani de monitorizare.

Estimările ratelor de risc nu sunt prezentate pentru subgrupurile cu mai puțin de 15 evenimente în total, ambele grupuri de studiu combinate.

Beneficiul terapeutic al dapagliflozin a fost consistent la pacienții cu boală cronică de rinichi cu sau fără diabet zaharat de tip 2. Dapagliflozin a redus evenimentele din cadrul obiectivului primar compus din reducerea susținută $\geq 50\%$ a RFG_e, progresia la boală renală în stadiu terminal sau decesul de cauză cardiovasculară sau renală, cu o RR de 0,64 (95% ÎI 0,52, 0,79) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și 0,50 (95% ÎI 0,35, 0,72) la pacienții fără diabet zaharat.

Beneficiul terapeutic cu dapagliflozin față de placebo asupra obiectivului primar a fost, de asemenea, consistent în alte subgrupuri importante, inclusiv în funcție de nivelul RFG_e, vârstă, sex sau regiune geografică.

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Bioechivalența a fost demonstrată între Dabaglep și comprimatele individuale de sitagliptin și dapagliflozin, după administrarea unei doze unice în condiții de repaus alimentar la subiecți sănătoși. Următoarele afirmații reflectă proprietățile farmacocinetice ale substanțelor active individuale din Dabaglep.

Sitagliptin

După administrarea orală a unei doze de 100 mg la subiecți sănătoși, sitagliptin a fost rapid absorbit, cu concentrațiile plasmatiche maxime (T_{max} median) înregistrate între 1 și 4 ore după administrarea dozei, ASC plasmatic mediu al sitagliptin a fost de 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{oră}$, iar C_{max} a fost de 950 nM.

Biodisponibilitatea absolută a sitagliptin este de aproximativ 87%. Deoarece administrarea concomitentă cu sitagliptin a unei mese bogate în lipide nu are niciun efect asupra parametrilor farmacocinetici, sitagliptin poate fi administrat cu sau fără alimente.

Dapagliflozin

După administrarea orală, dapagliflozin a avut o absorbție bună și rapidă. Concentrațiile plasmatiche maxime (C_{max}) ale dapagliflozin au fost atinse, de regulă, în primele 2 ore după administrarea à jeun. Media geometrică a C_{max} pentru dapagliflozin la starea de echilibru și valorile ASC_{τ} obținute după dozele zilnice unice de 10 mg dapagliflozin au fost 158 ng/ml și, respectiv, 628 ng h/ml.

Biodisponibilitatea orală absolută a dapagliflozin după administrarea unei doze de 10 mg este de 78%. Administrarea cu o masă bogată în grăsimi a redus C_{max} a dapagliflozin cu până la 50% și a prelungit T_{max} cu aproximativ 1 oră, dar nu a modificat ASC comparativ cu administrarea à jeun. Se consideră că aceste modificări nu sunt semnificative clinic. De aceea, dapagliflozin poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Sitagliptin

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

Dapagliflozin

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

Metabolizare

Sitagliptin

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

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

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

Dapagliflozin

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

Eliminare

Sitagliptin

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

Eliminarea sitagliptin se produce, în principal, prin excreție renală și implică mecanismul de secreție tubulară activă. Sitagliptin este un substrat al transportorului anionic organic uman 3 (human organic anion transporter-3 – hOAT-3), care ar putea fi implicat în eliminarea renală a sitagliptin. Relevanța clinică a hOAT-3 în transportul sitagliptin nu a fost stabilită. Sitagliptin este, de asemenea, un substrat al glicoproteinei-p, care ar putea fi implicată și în medierea eliminării renale a sitagliptin. Cu toate acestea, ciclosporina, un inhibitor al glicoproteinei-p, nu a redus clearance-ul renal al sitagliptin. Sitagliptin nu este un substrat pentru OCT2 sau OAT1 sau transportorii PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptin nu inhibă OAT3 (IC₅₀=160 μM) sau transportul mediat de glicoproteina-p (până la 250 μM), la concentrații plasmatiche terapeutice relevante. Într-un studiu clinic sitagliptin a avut un efect mic asupra concentrațiilor plasmatiche de digoxină, indicând faptul că sitagliptin poate fi un inhibitor ușor al glicoproteinei-p.

Dapagliflozin

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

Liniaritate

Sitagliptin

ASC plasmatică a sitagliptin a crescut într-un mod proporțional cu doza. Proporționalitatea cu doza nu a fost stabilită pentru C_{max} și C_{24h} (C_{max} a crescut într-un mod mai mult decât proporțional cu doza, iar C_{24h} a crescut într-un mod mai puțin decât proporțional cu doza).

Dapagliflozin

Expunerea la dapagliflozin a crescut proporțional cu creșterea dozei de dapagliflozin în intervalul 0,1–500 mg, iar farmacocinetica sa nu s-a modificat în timp după administrarea zilnică repetată timp de până la 24 de săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Sitagliptin

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

Insuficiența renală

Sitagliptin

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

Comparativ cu subiecții normali, sănătoși din grupul de control, la pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFG \geq 60 până la $<$ 90 ml/minut), ASC plasmatic al sitagliptinului a crescut de aproximativ 1,2 ori și, respectiv de 1,6 ori, la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG \geq 45 până la $<$ 60 ml/minut). Deoarece creșterile de această amploare nu sunt relevante clinic, la acești pacienți nu este necesară ajustarea dozei.

ASC plasmatic al sitagliptin a crescut de aproximativ 2 ori la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG \geq 30 până la $<$ 45 ml/minut), și de aproximativ 4 ori la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG $<$ 30 ml/minut), inclusiv la pacienții cu BRST care efectuează hemodializă. Sitagliptin a fost îndepărtat în proporție redusă prin hemodializă (13,5% într-o ședință de 3 până la 4 ore de hemodializă inițiată la 4 ore de la administrarea dozei). Pentru a obține concentrații plasmatice de sitagliptin similare celor observate la pacienții cu funcție renală normală, sunt recomandate doze mai mici la pacienții cu GFR $<$ 45 ml/minut (vezi pct. 4.2).

Dapagliflozin

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

Insuficiența hepatică

Sitagliptin

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

Dapagliflozin

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

Vârșnici

Sitagliptin

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

Dapagliflozin

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

Caracteristicile altor pacienți

Sitagliptin

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

Dapagliflozin

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

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Următoarele date reprezintă constatări din studiile efectuate individual cu sitagliptin sau dapagliflozin.

Sitagliptin

La valori ale expunerii sistemice de 58 ori mai mari decât valoarea de expunere la om au fost observate toxicitate renală și hepatică la șobolani, în timp ce, la valori de 19 ori mai mari decât valoarea de expunere la om, nu a fost detectat niciun efect. Anomaliile ale incisivilor au fost observate la șobolan, la valori ale expunerii de 67 ori mai mari decât valoarea clinică de expunere; valoarea la care nu s-a observat niciun efect pentru această anomalie a fost de 58 ori mai mare, pe baza unui studiu la șobolan cu durata de 14 săptămâni. Nu se cunoaște relevanța acestor date pentru specia umană. La valori ale expunerii de aproximativ 23 ori mai mari decât valoarea clinică de expunere au fost observate la câini semne fizice tranzitorii asociate tratamentului, dintre care unele sugerează o toxicitate neurologică, cum sunt respirație cu gura deschisă, salivă, vărsături spumoase, albe, ataxie, tremurături, activitate redusă și/sau postură cifotică. În plus, la valori ale expunerii sistemice de aproximativ 23 ori mai mari decât valoarea de expunere la om a fost observată histologic o foarte ușoară până la ușoară degenerare a mușchilor scheletici. Valoarea la care nu s-a observat niciun efect pentru această anomalie a fost de 6 ori valoarea clinică de expunere.

În studiile preclinice, sitagliptinul nu a demonstrat efecte genotoxice. Sitagliptinul nu a fost carcinogen la șoarece. La șobolan s-a înregistrat, la valori ale expunerii sistemice de 58 ori mai mari decât valoarea de expunere la om, o incidență crescută a adenoamelor și carcinoamelor hepatice. Deoarece s-a demonstrat că hepatotoxicitatea s-a corelat cu inducerea neoplaziilor hepatice la șobolan, este probabil ca această incidență crescută a tumorilor hepatice la șobolan să fie secundară toxicității cronice hepatice la această doză mare. Datorită limitei mari de siguranță (nivel de 19 ori mai mare decât valoarea de expunere pentru care nu s-a observat această anomalie), aceste modificări neoplazice nu sunt considerate relevante pentru om.

La masculii și femelele de șobolan, la care sitagliptinul a fost administrat înainte de, și pe durata perioadei de împerechere, nu au fost observate reacții adverse asociate tratamentului asupra fertilității.

Într-un studiu de dezvoltare pre-/postnatală efectuat la șobolan, sitagliptinul nu a demonstrat reacții adverse.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au indicat, la valori ale expunerii sistemice mai mari de 29 ori față de valorile de expunere la om, o incidență ușor crescută a malformațiilor costale fetale (absența unor coaste, hipoplazie sau coaste ondulate) asociate tratamentului, la puii de șobolan. La iepure a fost observată toxicitate maternă, la valori mai mari de 29 ori față de valorile de expunere la om. Datorită limitelor mari de siguranță, aceste rezultate nu sugerează existența unui risc relevant pentru reproducerea umană. Sitagliptinul este secretat în cantități considerabile în laptele femelelor de șobolan (raportul concentrațiilor în lapte/plasmă 4:1).

Dapagliflozin

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

Dapagliflozin nu a indus tumori la șoareci sau la șobolani la niciuna dintre dozele evaluate în studiile de carcinogenitate pe doi ani.

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

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

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

În studiile suplimentare privind dezvoltarea embrio-fetală la șobolan și iepure, dapagliflozin a fost administrat în intervale corespunzătoare celor mai importante perioade de organogeneză ale fiecărei specii. La iepure 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 șobolan, 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.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină

Lactoză monohidrat

Amidon glicolat de sodiu tip A

Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Oxid galben de fer

Macrogol

Talc

Oxid roșu de fer

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA-Al-PVC/Al (perforate sau neperforate) care conțin 28, 30 sau 98 comprimate filmate. Fiecare blister conține 10 sau 7 comprimate filmate. Blisterele sunt ambalate în cutii.

Blistere perforate doză unitară din OPA-Al-PVC/Al care conțin 28x1 sau 98x1 comprimate filmate. Fiecare blister conține 7 comprimate filmate. Blisterele sunt ambalate în cutii.

Blistere din OPA-Al-PVC/Al (tip calendar) care conțin 28 comprimate filmate. Fiecare blister conține 7 comprimate filmate. Blisterele sunt ambalate în cutii.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN

Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16557/2026/01-09

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2026.