

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Opventi 100 mg/10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg sitagliptínu (ako monohydrát sitagliptínium-chloridu) a 10 mg dapagliflozínu (ako amorfnú bázu dapagliflozínu).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 91 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Svetlohnedá, okrúhla, filmom obalená tableta s vyrytým nápisom „101“ na jednej strane a s priemerom 9,9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Opventi, fixná kombinácia sitagliptínu a dapagliflozínu, je indikované ako doplnok k diéte a cvičeniu dospelým pacientom vo veku 18 rokov a starším s diabetom mellitus 2. typu:

- na zlepšenie kontroly glykémie, ak metformín a sitagliptín neposkytujú dostatočnú kontrolu glykémie,
- ak už sú liečení voľnou kombináciou sitagliptínu a dapagliflozínu podávanou súbežne, v rovnakej dávke ako vo fixnej kombinácii, ale vo forme samostatných liekov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Opventi je jedna tableta jedenkrát denne.

Vynechaná dávka

Ak sa dávka vynechá a do ďalšej dávky zostáva ≥ 12 hodín, dávka sa má užiť. Ak sa dávka vynechá a do ďalšej dávky zostáva < 12 hodín, vynechaná dávka sa má preskočiť a ďalšia dávka sa má užiť v obvyklom čase.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Keďže u pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebná úprava dávkovania sitagliptínu, pred

začatím liečby liekom Opventi a následne v pravidelných intervaloch sa odporúča vyšetrenie funkcie obličiek.

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie [GFR] ≥ 60 až < 90 ml/min) alebo u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR ≥ 45 až < 60 ml/min) nie je potrebná úprava dávky.

Opventi sa nemá používať u pacientov s glomerulárnou filtráciou (GFR) trvalo < 45 ml/min ani u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (*end-stage renal disease*, ESRD).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa Opventi neodporúča.

Staršie osoby

Úprava dávky v závislosti od veku nie je potrebná (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť tohto lieku u detí a dospelých vo veku 0 až < 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Opventi sa užíva perorálne jedenkrát denne.

Aby sa zabezpečilo presné dávkovanie a vyhlo sa nepríjemnej chuti, filmom obalené tablety sa majú prehĺtať celé a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Opventi sa nemá používať u pacientov s diabetom 1. typu alebo na liečbu diabetickej ketoacidózy (pozri „Diabetická ketoacidóza“).

Akútna pankreatitída

Použitie inhibítorov DPP-4 bolo spojené s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. Pacienti majú byť informovaní o typickom príznaku akútnej pankreatitídy: pretrvávajúca silná bolesť brucha. Po vysadení tohto lieku (s podpornou liečbou alebo bez nej) sa pozoroval ústup pankreatitídy, boli však hlásené veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej alebo hemoragickej pankreatitídy a/alebo úmrtie. Ak existuje podozrenie na pankreatitídu, tento liek a ostatné potenciálne podozrivé lieky sa majú vysadiť; ak je akútna pankreatitída potvrdená, Opventi sa nemá začať znova podávať. U pacientov s pankreatitídou v anamnéze je potrebná opatrnosť.

Hypoglykémia pri použití v kombinácii s inými antihyperglykemickými liekmi

V klinických skúšaní so sitagliptínom ako monoterapiou aj ako súčasťou kombinovanej liečby s liekmi, o ktorých nie je známe, že spôsobujú hypoglykémiu (t. j. metformín a/alebo PPAR γ agonista), bol výskyt hypoglykémie hlásenej pri sitagliptíne podobný výskytu u pacientov užívajúcich placebo. Hypoglykémia sa pozorovala, keď sa sitagliptín použil v kombinácii s inzulínom alebo

derivátom sulfonylmočoviny. Z dôvodu zníženia rizika hypoglykémie sa preto môže zväžiť nižšia dávka derivátu sulfonylmočoviny alebo inzulínu.

Porucha funkcie obličiek

Opventi sa nemá používať u pacientov s glomerulárnou filtráciou (GFR) trvalo < 45 ml/min ani u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (ESRD).

Účinnosť dapagliflozínu na zníženie hladiny glukózy závisí od funkcie obličiek a je znížená u pacientov s GFR < 45 ml/min a pravdepodobne chýba u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2, 5.1 a 5.2). V jednom skúšaní u pacientov s diabetom mellitus 2. typu so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min) mal vyšší podiel pacientov liečených dapagliflozínom v porovnaní s placebom nežiaduce reakcie ako zvýšenie kreatinínu, fosforu, parathormónu (PTH) a hypotenzia.

Reakcie z precitlivenosti

U pacientov liečených sitagliptínom boli po uvedení lieku na trh hlásené závažné reakcie z precitlivenosti. Tieto reakcie zahŕňajú anafylaxiu, angioedém a exfoliatívne kožné ochorenia vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu. Nástup týchto reakcií sa objavil v priebehu prvých 3 mesiacov po začatí liečby, pričom niektoré hlásenia sa vyskytli po prvej dávke. Ak je podozrenie na reakciu z precitlivenosti, liečba liekom Opventi sa má ukončiť. Majú sa vyhodnotiť iné možné príčiny udalosti a má sa začať alternatívna liečba diabetu (pozri časť 4.8).

Bulózny pemfigoid

U pacientov užívajúcich inhibítory DPP-4 vrátane sitagliptínu, boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady bulózneho pemfigoidu. Ak je podozrenie na bulózny pemfigoid, liečba liekom Opventi sa má ukončiť.

Porucha funkcie pečene

Opventi sa nemá podávať pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Použitie u pacientov s rizikom deplécie objemu a/alebo hypotenziou

Vzhľadom na mechanizmus účinku dapagliflozínu tento liek zvyšuje diurézu, ktorá môže viesť k miernemu poklesu krvného tlaku pozorovanému v klinických skúšaniach (pozri časť 5.1). Toto môže byť výraznejšie u pacientov s veľmi vysokou koncentráciou glukózy v krvi.

Opatrnosť je potrebná u pacientov, u ktorých by dapagliflozínom privedený pokles krvného tlaku mohol predstavovať riziko, ako sú pacienti na antihypertenznej liečbe s anamnézou hypotenzie alebo starší pacienti.

V prípade pridružených stavov, ktoré môžu viesť k deplécii objemu (napr. gastrointestinálne ochorenie), sa odporúča starostlivo sledovať stav objemu (napr. fyzikálne vyšetrenie, meranie krvného tlaku, laboratórne testy vrátane hematokritu a elektrolytov). U pacientov, u ktorých sa vyvinie deplécia objemu, sa odporúča dočasné prerušenie liečby týmto liekom, pokiaľ sa neupraví deplécia (pozri časť 4.8).

Diabetická ketoacidóza

U pacientov liečených inhibítormi kotransportéra sodíka/glukózy 2 (SGLT2), vrátane dapagliflozínu, boli hlásené zriedkavé prípady diabetickej ketoacidózy (DKA), vrátane život ohrožujúcich a fatálnych prípadov. V mnohých prípadoch bol prejav tohto stavu atypický, len s mierne zvýšenými hodnotami glukózy v krvi, menej ako 14 mmol/l (250 mg/dl).

Riziko výskytu diabetickej ketoacidózy sa musí zväžiť v prípade nešpecifických symptómov ako sú nauzea, vracanie, anorexia, bolesť brucha, nadmerný smäd, ťažkosti s dýchaním, zmätenosť, neobvyklá únava alebo ospalosť. Ak sa vyskytnú tieto príznaky, pacienti majú byť okamžite vyšetrení na ketoacidózu, bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi.

U pacientov so suspektnou alebo diagnostikovanou DKA sa má liečba dapagliflozínom okamžite

prerušit'.

Liečba sa má prerušit' u pacientov hospitalizovaných kvôli veľkým chirurgickým zákrokom alebo závažným akútnym ochoreniam. U týchto pacientov sa odporúča sledovať hladinu ketónov. Uprednostňuje sa meranie hladiny ketónov v krvi namiesto moču. Liečba dapagliflozínom sa môže opäť začať, ak je hladina ketónov normálna a stav pacienta je stabilizovaný.

Pred začatím liečby týmto liekom sa majú v anamnéze pacienta zväžiť faktory, ktoré by ho mohli predisponovať ku ketoacidóze.

Pacienti, u ktorých môže byť vyššie riziko DKA, zahŕňajú pacientov s nízkou funkčnou rezervou beta-buniiek (napr. pacienti s diabetom 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu alebo s latentným autoimunitným diabetom u dospelých (*latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) alebo pacienti s pankreatitídou v anamnéze), pacientov so stavmi vedúcimi k obmedzenému príjmu potravy alebo závažnej dehydratácii, pacientov, u ktorých sú dávky inzulínu znížené a pacientov so zvýšenou potrebou inzulínu z dôvodu akútneho ochorenia, chirurgického zákroku alebo nadmerného požívania alkoholu. U týchto pacientov sa majú inhibítory SGLT2 používať opatrne.

Obnovenie liečby inhibítorom SGLT2 u pacientov s anamnézou DKA prítomnou počas liečby inhibítorom SGLT2 sa neodporúča, pokiaľ nebol identifikovaný a odstránený iný jednoznačný spúšťač faktor.

Bezpečnosť a účinnosť fixnej kombinácie sitagliptín/dapagliflozín u pacientov s diabetom 1. typu neboli stanovené a nemá sa preto používať na liečbu pacientov s diabetom 1. typu. V skúšaniach s dapagliflozínom u pacientov s diabetom mellitus 1. typu bola DKA hlásená s častou frekvenciou.

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

U pacientov a pacientok užívajúcich inhibítory SGLT2 boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady nekrotizujúcej fasciitídy perinea (známej tiež ako Fournierova gangréna) (pozri časť 4.8). Ide o zriedkavú, ale závažnú a potenciálne život ohrozujúcu udalosť, ktorá vyžaduje urgentný chirurgický zákrok a antibiotickú liečbu.

Pacientov je potrebné upozorniť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, erytém alebo opuch v oblasti genitálií alebo perinea spolu s horúčkou alebo malátnosťou. Lekár si má byť vedomý, že nekrotizujúcej fasciitíde môže predchádzať urogenitálna infekcia alebo perineálny absces. V prípade podozrenia na Fournierovu gangrénu sa má podávanie lieku Opventi prerušit' a má sa urýchlene začať liečba (zahŕňajúca antibiotiká a chirurgickú excíziu a vyčistenie rany).

Infekcie močových ciest

Vylučovanie glukózy močom môže súvisieť so zvýšeným rizikom infekcie močových ciest; preto sa má počas liečby pyelonefritídy alebo urosepsy zväžiť dočasné prerušenie liečby týmto liekom.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Starší pacienti môžu mať zvýšené riziko vzniku deplécie objemu a je u nich väčšia pravdepodobnosť, že sú liečení diuretikami.

U starších pacientov je väčšia pravdepodobnosť, že majú poruchu funkcie obličiek a/alebo sú liečení antihypertenzívnymi liekmi, ktoré môžu spôsobiť zmeny renálnych funkcií, ako sú inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (*angiotensin converting enzyme inhibitors*, ACE-I) a blokátory receptorov typu 1 pre angiotenzín II (*angiotensin II type 1 receptor blockers*, ARB). Na starších pacientov sa vzťahujú tie isté odporúčania s ohľadom na funkciu obličiek ako na ostatných pacientov (pozri časti 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

Srdcové zlyhávanie

Skúsenosti s dapagliflozínom u pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy IV podľa klasifikácie NYHA sú obmedzené.

Infiltratívna kardiomyopatia

Podávanie dapagliflozínu pacientom s infiltratívnou kardiomyopatiou sa neskúmalo.

Zvýšený hematokrit

Pri liečbe dapagliflozínom sa pozoroval zvýšený hematokrit (pozri časť 4.8). Pacienti s výrazným zvýšením hematokritu sa majú sledovať a vyšetriť na základné hematologické ochorenie.

Amputácie dolných končatín

V dlhodobých klinických skúšaníach diabetu mellitus 2. typu s inhibítormi SGLT2 sa pozoroval zvýšený počet prípadov amputácie dolných končatín (hlavne prstov). Nie je známe, či sa jedná o skupinový účinok. Je dôležité odporučiť pacientom s diabetom pravidelnú preventívnu starostlivosť o chodidlá.

Laboratórne vyšetrenie moču

Vzhľadom na mechanizmu účinku dapagliflozínu budú mať pacienti užívajúci tento liek pozitívny test na glukózu v moči.

Laktóza

Filmom obalené tablety Opventi obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Opventi obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Diuretiká

Dapagliflozín sa môže pridať k diuretickému účinku tiazidu a slučkových diuretík a môže zvýšiť riziko dehydratácie a hypotenzie (pozri časť 4.4).

Inzulín a látky stimulujúce sekréciu inzulínu

Inzulín a látky stimulujúce sekréciu inzulínu, ako sú deriváty sulfonylmočoviny, spôsobujú hypoglykémiu. Preto sa môže vyžadovať nižšia dávka inzulínu alebo látok stimulujúcich sekréciu inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie pri použití v kombinácii s týmto liekom u pacientov s diabetom mellitus 2. typu (pozri časti 4.2 a 4.8).

Farmakokinetické interakcie

U zdravých ľudí sa po súbežne podanej jednorazovej dávke dapagliflozínu a sitagliptínu nepreukázala žiadna farmakokinetická interakcia.

Farmakokinetické štúdie liekových interakcií s liekom Opventi sa neuskutočnili; takéto štúdie sa však uskutočnili s jednotlivými liečivami, sitagliptínom a dapagliflozínom.

Sitagliptín

Štúdie *in vitro* ukázali, že primárnym enzýmom zodpovedným za limitovaný metabolizmus sitagliptínu je CYP3A4 s prispáním CYP2C8.

Dapagliflozín

Dapagliflozín sa metabolizuje hlavne konjugáciou na glukuronid sprostredkovanou UDP-glukuronozyltransferázou 1A9 (UGT1A9).

V štúdiách *in vitro* dapagliflozín ani neinhiboval cytochróm P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani neindukoval CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4. Preto sa nepredpokladá, že by dapagliflozín menil metabolický klírens súbežne podávaných liekov, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami.

Účinky iných liekov na sitagliptín

Klinické údaje uvedené nižšie poukazujú na to, že riziko klinicky významných interakcií pri súbežnom podávaní iných liekov je nízke.

Štúdie *in vitro* ukázali, že primárnym enzýmom zodpovedným za limitovaný metabolizmus sitagliptínu je CYP3A4 s príspevom CYP2C8. U pacientov s normálnou funkciou obličiek hrá metabolizmus, vrátane cesty cez CYP3A4, iba malú úlohu v klírense sitagliptínu. Metabolizmus môže zohrať významnejšiu úlohu v eliminácii sitagliptínu v podmienkach ťažkej poruchy funkcie obličiek alebo ESRD. Z tohto dôvodu je možné, že silné inhibítory CYP3A4 (napr. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromycín) môžu meniť farmakokinetiku sitagliptínu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo ESRD. Účinky silných inhibítorov CYP3A4 sa v podmienkach poruchy funkcie obličiek nehodnotili v klinickom skúšaní.

Transportné štúdie *in vitro* preukázali, že sitagliptín je substrátom pre p-glykoproteín a organický aniónový transportér-3 (OAT3). Transport sitagliptínu sprostredkovaný OAT3 bol *in vitro* inhibovaný probenecidom, hoci riziko klinicky významných interakcií sa považuje za nízke. Súbežné podávanie inhibítorov OAT3 sa *in vivo* nehodnotilo.

Metformín: Súbežné podanie opakovaných dávok 1 000 mg metformínu dvakrát denne a 50 mg sitagliptínu významne nezmenilo farmakokinetiku sitagliptínu u pacientov s diabetom 2. typu.

Cyklosporín: Uskutočnila sa štúdia na zhodnotenie účinku cyklosporínu, silného inhibítora p-glykoproteínu, na farmakokinetiku sitagliptínu. Súbežné podanie jednorazovej 100 mg perorálnej dávky sitagliptínu a jednorazovej 600 mg perorálnej dávky cyklosporínu zvýšilo AUC sitagliptínu približne o 29 % a c_{max} sitagliptínu o 68 %. Tieto zmeny vo farmakokinetike sitagliptínu sa nepovažovali za klinicky významné. Renálny klírens sitagliptínu sa významne nezmenil. Preto nie je predpoklad, že by došlo k významným interakciám s inými inhibítormi p-glykoproteínu.

Účinok iných liekov na dapagliflozín

Interakčné štúdie vykonané u zdravých osôb, väčšinou s jednodávkovým režimom užívania, naznačujú, že farmakokinetika dapagliflozínu nie je ovplyvnená metformínom, pioglitazónom, glimepiridom, voglibózou, hydrochlórtiazidom, bumetanidom, valsartanom ani simvastatínom.

Po súbežnom podaní dapagliflozínu s rifampicínom (induktor rôznych aktívnych transportérov a enzýmov metabolizujúcich liečivá) sa pozorovalo 22 % zníženie systémovej expozície dapagliflozínu (AUC), ale bez klinicky významného účinku na 24-hodinové vylučovanie glukózy močom. Úprava dávky sa neodporúča. Klinicky významný účinok s inými induktormi (napr. karbamazepín, fenytoín, fenobarbital) sa neočakáva.

Po súbežnom podávaní dapagliflozínu s kyselinou mefenámovou (inhibítor UGT1A9) sa pozorovalo 55 % zvýšenie systémovej expozície dapagliflozínu, ale bez klinicky významného účinku na 24-hodinové vylučovanie glukózy močom. Úprava dávkovania sa neodporúča.

Účinky sitagliptínu na iné lieky

Digoxín: Sitagliptín mal malý účinok na plazmatické koncentrácie digoxínu. Po podávaní 0,25 mg digoxínu súbežne so 100 mg sitagliptínu denne po dobu 10 dní sa plazmatická AUC digoxínu zvýšila

priemerne o 11 % a plazmatická $c_{\max}$ priemerne o 18 %. Neodporúča sa žiadna úprava dávky digoxínu. Ak sa však sitagliptín a digoxín podávajú súbežne, pacienti s rizikom digoxínovej toxicity majú byť na ňu sledovaní.

Údaje *in vitro* naznačujú, že sitagliptín neinhibuje ani neindukuje izoenzýmy CYP450. V klinických štúdiách sitagliptín významne nezmenil farmakokinetiku metformínu, glyburidu, simvastatínu, rosiglitazónu, warfarínu alebo perorálnych kontraceptív a poskytol *in vivo* dôkaz o slabej tendencii k spôsobeniu interakcií so substrátmi CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 a organického kationového transportéra (OCT). Sitagliptín môže byť miernym inhibítorom p-glykoproteínu *in vivo*.

Účinok dapagliflozínu na iné lieky

Dapagliflozín môže zvýšiť vylučovanie lítia obličkami a hladiny lítia v krvi môžu byť znížené. Sérová koncentrácia lítia sa má po začatí liečby dapagliflozínom a po zmenách dávky sledovať častejšie. Pacient má byť odkázaný k lekárovi predpisujúcemu lítium, aby sledoval koncentráciu lítia v sére.

V interakčných štúdiách vykonaných u zdravých osôb, väčšinou s jednodávkovým režimom užívania, dapagliflozín nezmenil farmakokinetiku metformínu, pioglitazónu, sitagliptínu, glimepiridu, hydrochlórtiazidu, bumetanidu, valsartanu, digoxínu (substrát P-gp) ani warfarínu (S-warfarínu, substrátu CYP2C9), ani antikoagulačné vlastnosti warfarínu stanovené medzinárodným normalizovaným pomerom (*International Normalized Ratio*, INR). Kombinácia jednorazovej dávky dapagliflozínu 20 mg a simvastatínu (substrátu CYP3A4) viedla k 19 % zvýšeniu AUC simvastatínu a 31 % zvýšeniu AUC kyseliny simvastatínovej. Zvýšenia expozícií simvastatínu a kyseliny simvastatínovej sa nepovažujú za klinicky významné.

Interferencia so stanovením 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Monitorovanie glykemickej kontroly testom s 1,5-AG sa neodporúča, pretože merania 1,5-AG sú nespoľahlivé pri hodnotení glykemickej kontroly u pacientov užívajúcich inhibítory SGLT2. Na monitorovanie glykemickej kontroly sa odporúča použiť alternatívne metódy.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití sitagliptínu a dapagliflozínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach sitagliptínu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe. Štúdie na potkanoch preukázali toxicitu dapagliflozínu na vývin obličiek v období, ktoré sa zhoduje s druhým a tretím trimestrom ľudskej gravidity (pozri časť 5.3). Vzhľadom na nedostatok údajov u ľudí sa Opventi neodporúča užívať počas gravidity.

Ak sa zistí gravidita, liečba liekom Opventi sa má ukončiť.

Dojčenie

Nie je známe, či sa sitagliptín a dapagliflozín a/alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí. V štúdiách na zvieratách sa zistilo vylučovanie sitagliptínu do materského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie dapagliflozínu/metabolitov do mlieka, ako aj farmakologicky sprostredkované účinky u dojčených potomkov (pozri časti 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Opventi sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Účinky sitagliptínu a dapagliflozínu na fertilitu u ľudí sa nesledovali. Údaje u zvierat nenaznačujú vplyv liečby sitagliptínom alebo dapagliflozínom na fertilitu mužov a žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Opventi nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov však treba vziať do úvahy, že pri užívaní sitagliptínu sa hlásili závrat a somnolencia. Okrem toho majú byť pacienti upozornení na riziko hypoglykémie pri užívaní tohto lieku v kombinácii s derivátom sulfonylmočoviny alebo inzulínom.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Kombinácia sitagliptín/dapagliflozín

Preukázalo sa, že Opventi je bioekvivalentné so súbežne podávaným sitagliptínom a dapagliflozínom (pozri časť 5.2). S filmom obalenými tabletami Opventi sa neuskutočnili žiadne terapeutické klinické skúšania.

Sitagliptín: Boli hlásené závažné nežiaduce reakcie zahŕňajúce pankreatitídu a reakcie z precitlivenosti. Pri kombinácii s derivátom sulfonylmočoviny (4,7 % - 13,8 %) a inzulínom (9,6 %) sa hlásila hypoglykémia (pozri časť 4.4).

Dapagliflozín: V klinických skúšaniach s diabetom mellitus 2. typu bolo dapagliflozínom liečených viac ako 15 000 pacientov.

Primárne hodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti sa vykonalo vo vopred špecifikovanej súhrnnej analýze 13 krátkodobých (do 24 týždňov) placebom kontrovaných skúšaní s 2 360 osobami liečenými dapagliflozínom 10 mg a s 2 295 osobami dostávajúcimi placebo.

V skúšaní s dapagliflozínom sledujúcom kardiovaskulárne udalosti pri liečbe diabetu mellitus 2. typu (skúšanie DECLARE, pozri časť 5.1) dostávalo 8 574 pacientov dapagliflozín 10 mg a 8 569 pacientov dostávalo placebo s mediánom času expozície 48 mesiacov. Celkovo to bolo 30 623 pacientorokov expozície dapagliflozínu.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami vo všetkých klinických skúšaniach boli genitálne infekcie.

Chronické ochorenie obličiek

V skúšaní s dapagliflozínom sledujúcom renálne účinky liečby u pacientov s chronickým ochorením obličiek (skúšanie DAPA-CKD) bolo 2 149 pacientov liečených 10 mg dapagliflozínu a 2 149 pacientov dostávalo placebo s mediánom času expozície 27 mesiacov. Populácia pacientov zahŕňala pacientov s diabetom mellitus 2. typu a pacientov bez diabetu, s eGFR ≥ 25 až ≤ 75 ml/min/1,73 m² a albuminúriou (pomer albumínu/kreatinínu v moči [*urine albumin creatinine ratio*, UACR] ≥ 200 a $\leq 5\,000$ mg/g). V liečbe sa pokračovalo, aj keď eGFR klesla k hladinám pod 25 ml/min/1,73 m². Celkový bezpečnostný profil dapagliflozínu u pacientov s chronickým ochorením obličiek bol v súlade so známym bezpečnostným profilom dapagliflozínu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnostný profil je založený na klinických skúšaniach a skúsenostiach s jednotlivými liečivami po ich uvedení na trh. Nežiaduce reakcie sú vymenované nižšie (tabuľka 1) podľa tried orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie zistené v placebom kontrolovaných klinických skúšaní^a a zo skúseností po uvedení jednotlivých liečiv na trh

Trieda orgánových systémov	Frekvencia nežiaducich reakcií					
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie ^{1,*,b} Infekcia močových ciest ^{*,c}	Plesňová infekcia ^{1, **}		Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna) ¹	
Poruchy krvi a lymfatického systému				Trombocytopénia ²		
Poruchy imunitného systému						Reakcie z precitlivosti vrátane anafylaktických odpovedí ^{2,3}
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia (pri použití s derivátom sulfonylmočoviny alebo inzulínom) ^{1,2}		Deplécia objemu ^{1, d} Smäd ^{1, **}	Diabetická ketoacidóza (pri diabete mellitus 2. typu) ^{1, i}		
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy ² Závrat ^{1,2}				
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína						Intersticiálne ochorenie pľúc ³
Poruchy gastrointestinálneho traktu			Zápcha ^{1,2,**} Sucho v ústach ^{1,**}			Vracanie ^{2,3} Akútna pankreatitída ^{2,3} Hemoragická a nekrotizujúca pankreatitída s fatálnym koncom alebo bez neho ^{2,3}
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka ^{1,h,2,3}	Pruritus ^{2,3}		Angioedém ¹	Urtikária ^{2,3} Kožná vaskulitída ^{2,3} Exfoliatívne kožné ochorenia vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu ^{2,3} Bulózne pemfigoid ^{2,3}

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť chrbta ^{1,2,3,*}				Artralgia ^{2,3} Myalgia ^{2,3} Artropatia ^{2,3}
Poruchy obličiek a močových ciest		Dyzúria Polyúria ^{1,*e}	Noktúria ^{1,**}		Tubulointersticiálna nefritída ¹	Porucha funkcie obličiek ^{2,3} Akútne zlyhanie obličiek ^{2,3}
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Vulvovaginálny pruritus ^{1,**} Genitálny pruritus ^{1,**}			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie hematokritu ^{1,f} Zníženie renálneho klirensu kreatinínu počas úvodnej liečby ¹ Dyslipidémia ^{1,g}	Zvýšenie kreatinínu v krvi počas úvodnej liečby ^{1,**} Zvýšenie močoviny v krvi ^{1,**} Zníženie telesnej hmotnosti ^{1,**}			

¹ Súvisiace s dapagliflozínom² Súvisiace so sitagliptínom³ Nežiaduce reakcie boli identifikované počas sledovania sitagliptínu po uvedení na trh.^a Tabuľka ukazuje až 24-týždňové (krátkodobé) údaje bez ohľadu na záchrannú liečbu glykémie pri nežiaducich reakciách dapagliflozínu.^b Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie zahŕňajú napr. preferované termíny: vulvovaginálna mykotická infekcia, vaginálna infekcia, balanitída, genitálna plesňová infekcia, vulvovaginálna kandidóza, vulvovaginitída, kandidová balanitída, genitálna kandidóza, genitálna infekcia, genitálna infekcia u mužov, infekcia penisu, vulvitída, bakteriálna vaginitída a absces vulvy.^c Infekcia močových ciest zahŕňa nasledujúce preferované termíny uvedené v poradí hlásenej frekvencie: infekcia močových ciest, cystitída, infekcia močových ciest zapríčinená baktériami *Escherichia*, infekcie urogenitálneho traktu, pyelonefritída, trigonitída, uretritída, infekcia obličiek a prostatitída.^d Deplécia objemu zahŕňa napr. preferované termíny: dehydratácia, hypovolémia, hypotenzia.^e Polyúria zahŕňa preferované termíny: polakizúria, polyúria, zvýšená tvorba moču.^f Priemerná zmena hematokritu oproti východiskovej hodnote bola 2,30 % pri dapagliflozíne 10 mg oproti -0,33 % pri placebe. Hodnoty hematokritu > 55 % boli hlásené u 1,3 % osôb liečených dapagliflozínom 10 mg oproti 0,4 % u osôb s placebom.^g Priemerná percentuálna zmena z východiskovej hodnoty pre dapagliflozín 10 mg oproti placebo bola v uvedenom poradí: celkový cholesterol 2,5 % oproti 0,0 %; HDL cholesterol 6,0 % oproti 2,7 %; LDL cholesterol 2,9 % oproti -1,0 %; triglyceridy -2,7 % oproti -0,7 %.^h Nežiaduca reakcia sa zistila po uvedení lieku na trh. Vyrážka zahŕňa nasledujúce preferované termíny uvedené v poradí podľa frekvencie v klinických skúšaní: vyrážka, generalizovaná vyrážka, pruritická vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, pustulárna vyrážka, vezikulárna vyrážka a erytematózna vyrážka. V aktívne a placebom kontrolovaných klinických skúšaní (dapagliflozín, n = 5 936, všetky kontroly, n = 3 403), frekvencia vyrážky bola podobná pre dapagliflozín (1,4 %) a všetky kontroly (1,4 %), v uvedenom poradí.ⁱ Hlásené v skúšaní sledujúcom kardiovaskulárne udalosti pri liečbe pacientov s diabetom 2. typu (DECLARE). Frekvencia je uvedená na základe ročného výskytu.^{*} Hlásené u ≥ 2 % osôb a o ≥ 1 % častejšie a minimálne u viac ako u 3 osôb liečených s dapagliflozínom 10 mg v porovnaní s placebom.

** Hlásené skúšajúcim ako možno súvisiace, pravdepodobne súvisiace alebo súvisiace so skúšanou liečbou a hlásené u $\geq 0,2$ % osôb a $\geq 0,1$ % častejšie a minimálne u viac ako u 3 osôb liečených dapagliflozínom 10 mg v porovnaní s placebom.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Sitagliptín

Okrem vyššie popísaných nežiaducich účinkov súvisiacich s liekom, nežiaduce účinky hlásené bez ohľadu na kauzálnu súvislosť s liečbou a vyskytujúce sa u najmenej 5 % a častejšie u pacientov liečených sitagliptínom zahŕňali infekciu horných dýchacích ciest a nazofaryngitídu. Ďalšie nežiaduce účinky hlásené bez ohľadu na kauzálnu súvislosť s liečbou, ktoré sa vyskytli častejšie u pacientov liečených sitagliptínom (nedosahujúce hodnotu 5 %, ale vyskytujúce sa s incidenciou $> 0,5$ % vyššou v skupine so sitagliptínom ako v kontrolnej skupine), zahŕňali osteoartrózu a bolesť v končatine.

Niektoré nežiaduce reakcie boli pozorované častejšie v skúšaní kombinovaného používania sitagliptínu s inými antidiabetickými liekmi v porovnaní so skúšaniami sitagliptínu v monoterapii. Tieto reakcie zahŕňali hypoglykémiu (frekvencia veľmi časté v kombinácii s derivátom sulfonylmočoviny a metformínom), chrípku (časté s inzulínom (s metformínom alebo bez neho)), nauzeu a vracanie (časté s metformínom), plynatosť (časté s metformínom alebo pioglitazónom), zápchu (časté v kombinácii s derivátom sulfonylmočoviny a metformínom), periférny edém (časté s pioglitazónom alebo v kombinácii s pioglitazónom a metformínom), somnolenciu a hnačku (menej časté s metformínom) a sucho v ústach (menej časté s inzulínom (s metformínom alebo bez neho)).

Skúšanie kardiovaskulárnej bezpečnosti TECOS

Skúšanie hodnotiace kardiovaskulárne výsledky pri sitagliptíne (*The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*, TECOS) zahŕňalo 7 332 pacientov liečených sitagliptínom 100 mg denne (alebo 50 mg denne ak východisková eGFR bola ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m²) a 7 339 pacientov, ktorí užívali placebo v populácii podľa liečebného zámeru (*intention-to-treat*).

Obidve liečby sa pridali k bežnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardné hodnoty pre HbA_{1c} a KV rizikové faktory. Celkový výskyt závažných nežiaducich udalostí u pacientov užívajúcich sitagliptín bol podobný ako u pacientov užívajúcich placebo.

V populácii podľa liečebného zámeru bol medzi pacientmi, ktorí na začiatku používali inzulín a/alebo užívali derivát sulfonylmočoviny, výskyt ťažkej hypoglykémie u pacientov užívajúcich sitagliptín 2,7 % a u pacientov užívajúcich placebo 2,5 %; medzi pacientmi, ktorí na začiatku nepoužívali inzulín a/alebo neužívali derivát sulfonylmočoviny bol výskyt ťažkej hypoglykémie u pacientov užívajúcich sitagliptín 1,0 % a u pacientov užívajúcich placebo 0,7 %. Výskyt potvrdených udalostí pankreatitídy bol u pacientov užívajúcich sitagliptín 0,3 % a u pacientov užívajúcich placebo 0,2 %.

Dapagliflozín

Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie

V súhrnnej analýze z 13 bezpečnostných skúšaní boli vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie hlásené u 5,5 % osôb užívajúcich dapagliflozín 10 mg a u 0,6 % osôb, ktorí dostávali placebo. Väčšina infekcií bola ľahká až stredne ťažká a osoby odpovedali na začiatočnú štandardnú liečbu a zriedkavo viedli k ukončeniu liečby dapagliflozínom. Tieto infekcie boli častejšie u žien (8,4 % a 1,2 % pre dapagliflozín a placebo, v uvedenom poradí) a u osôb s infekciami v anamnéze bola pravdepodobnosť rekurentných infekcií väčšia.

V skúšaní DECLARE boli počty pacientov so závažnými udalosťami genitálnych infekcií nízke a vyvážené: 2 pacienti v skupine s dapagliflozínom a 2 v skupine s placebom.

V skúšaní DAPA-CKD sa závažné nežiaduce udalosti genitálnych infekcií vyskytli u 3 (0,1 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom a nevyskytli sa u žiadneho pacienta v skupine s placebom. 3 (0,1 %) pacienti v skupine s dapagliflozínom mali nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby

v dôsledku genitálnych infekcií, pričom v skupine s placebom nemal tieto udalosti žiadny pacient. Závažné nežiaduce udalosti genitálnych infekcií alebo nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku genitálnych infekcií sa nehlásili u žiadneho z pacientov bez diabetu.

Súbežne s infekciami pohlavných orgánov boli pri dapagliflozínovej liečbe hlásené prípady fimózy/získanej fimózy a v niektorých prípadoch bola potrebná obriezka.

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

U pacientov užívajúcich inhibitory SGLT2, vrátane dapagliflozínu, boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady Fournierovej gangrény (pozri časť 4.4).

V skúšaní DECLARE zahŕňajúcom 17 160 pacientov s diabetom mellitus 2. typu, s mediánom trvania expozície 48 mesiacov sa zaznamenalo celkovo 6 prípadov Fournierovej gangrény, jeden v skupine liečenej dapagliflozínom a 5 v skupine s placebom.

Hypoglykémia

Frekvencia výskytu hypoglykémie závisela od typu základnej liečby použitej v klinických skúšaníach diabetu mellitus.

V skúšaníach s dapagliflozínom v monoterapii, po pridaní k metformínu alebo po pridaní k sitagliptínu (s metformínom alebo bez metformínu) bola frekvencia menej významných epizód hypoglykémie v liečebných skupinách, vrátane placeba, podobná (< 5 %) až do 102 týždňov liečby. Vo všetkých skúšaníach bol výskyt významných epizód hypoglykémie menej častý a porovnateľný v skupinách liečených dapagliflozínom alebo placebom. V skúšaníach prídavnej liečby k derivátu sulfonylmočoviny a prídavnej liečby k inzulínu bol výskyt hypoglykémie vyšší (pozri časť 4.5).

V skúšaní prídavnej liečby ku glimepiridu boli v 24. a 48. týždni menej významné epizódy hypoglykémie hlásené častejšie v skupine liečenej dapagliflozínom 10 mg a glimepiridom (6,0 % a 7,9 % v uvedenom poradí) ako v skupine s placebom a glimepiridom (2,1 % a 2,1 %, v uvedenom poradí).

V skúšaní prídavnej liečby k inzulínu boli významné epizódy hypoglykémie hlásené u 0,5 % a 1,0 % osôb liečených dapagliflozínom 10 mg s inzulínom po 24 a 104 týždňoch, v uvedenom poradí, a u 0,5 % osôb v skupine liečenej placebom s inzulínom po 24 a 104 týždňoch. Po 24 a 104 týždňoch boli menej významné epizódy hypoglykémie hlásené v uvedenom poradí u 40,3 % a 53,1 % osôb, ktoré dostávali dapagliflozín 10 mg s inzulínom a u 34,0 % a 41,6 % osôb, ktoré dostávali placebo s inzulínom.

V skúšaní prídavnej liečby k metformínu a derivátu sulfonylmočoviny neboli hlásené žiadne významné epizódy hypoglykémie až do 24 týždňov. Menej významné epizódy hypoglykémie boli hlásené u 12,8 % osôb, ktoré dostávali dapagliflozín 10 mg s metformínom a derivátom sulfonylmočoviny a u 3,7 % osôb, ktoré dostávali placebo s metformínom a derivátom sulfonylmočoviny.

V skúšaní DECLARE sa pri dapagliflozínovej v porovnaní s placebom nepozorovalo zvýšené riziko významných epizód hypoglykémie. Významné epizódy hypoglykémie sa hlásili u 58 (0,7 %) pacientov liečených dapagliflozínom a u 83 (1,0 %) pacientov dostávajúcich placebo.

V skúšaní DAPA-CKD sa významné udalosti hypoglykémie hlásili u 14 (0,7 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom a u 28 (1,3 %) pacientov v skupine s placebom a pozorovali sa iba u pacientov s diabetom mellitus 2. typu.

Deplécia objemu

V súhrnnej analýze z 13 bezpečnostných skúšaní boli hlásené reakcie naznačujúce depléciu objemu (vrátane hlásení dehydratácie, hypovolémie alebo hypotenzie) u 1,1 % osôb užívajúcich dapagliflozín 10 mg a u 0,7 % osôb užívajúcich placebo; závažné reakcie sa vyskytli u < 0,2 % osôb a ich výskyt pri použití dapagliflozínu 10 mg a placeba bol vyrovnaný (pozri časť 4.4).

V skúšaní DECLARE boli počty pacientov s udalosťami naznačujúcimi depléciu objemu vyrovnané medzi oboma liečebnými skupinami: 213 (2,5 %) v skupine s dapagliflozínom a 207 (2,4 %) v skupine s placebom. Závažné nežiaduce udalosti sa hlásili u 81 (0,9 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom a u 70 (0,8 %) pacientov v skupine s placebom. Výskyt udalostí bol vo všeobecnosti vyrovnaný medzi oboma liečebnými skupinami vo všetkých podskupinách zahŕňajúcich vek, užívanie diuretik, krvný tlak a užívanie inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE-I)/blokátorov receptorov typu 1 pre angiotenzín II (ARB). U pacientov s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² na začiatku bolo v skupine s dapagliflozínom 19 závažných nežiaducich udalostí naznačujúcich depléciu objemu a 13 udalostí v skupine s placebom.

V skúšaní DAPA-CKD bolo 120 (5,6 %) pacientov s udalosťami naznačujúcimi depléciu objemu v skupine s dapagliflozínom a 84 (3,9 %) v skupine s placebom. V skupine s dapagliflozínom bolo 16 (0,7 %) pacientov so závažnými udalosťami príznakov naznačujúcich depléciu objemu a 15 (0,7 %) pacientov v skupine s placebom.

Diabetická ketoacidóza pri diabete mellitus 2. typu

V skúšaní DECLARE s mediánom expozície 48 mesiacov boli udalosti DKA hlásené u 27 pacientov v skupine s dapagliflozínom 10 mg a u 12 pacientov v skupine s placebom. Udalosti sa vyskytovali rovnomerne počas celého trvania skúšania. Z 27 pacientov s udalosťami DKA v skupine s dapagliflozínom bolo 22 v čase udalosti súbežne liečených inzulínom. Spúšťacie faktory pre DKA sa v populácii s diabetom mellitus typu 2. očakávali (pozri časť 4.4).

V skúšaní DAPA-CKD sa udalosti DKA nehlásili u žiadneho z pacientov v skupine s dapagliflozínom, pričom v skupine s placebom sa tieto udalosti hlásili u 2 pacientov s diabetom mellitus 2. typu.

Infekcie močových ciest

V súhrnnej analýze z 13 bezpečnostných skúšaní boli infekcie močových ciest častejšie hlásené pri dapagliflozíne 10 mg v porovnaní s placebom (4,7 % oproti 3,5 % v uvedenom poradí; pozri časť 4.4). Väčšina infekcií bola ľahká až stredne ťažká a osoby odpovedali na začiatočnú štandardnú liečbu a zriedkavo viedli k ukončeniu liečby dapagliflozínom. Tieto infekcie boli častejšie u žien a u osôb s infekciami v anamnéze bola pravdepodobnosť rekurentných infekcií väčšia.

V skúšaní DECLARE boli závažné udalosti infekcií močových ciest hlásené menej často pri dapagliflozíne 10 mg v porovnaní s placebom, 79 (0,9 %) udalostí oproti 109 (1,3 %) v uvedenom poradí.

V skúšaní DAPA-CKD bolo 29 (1,3 %) pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami infekcií močových ciest v skupine s dapagliflozínom a 18 (0,8 %) v skupine s placebom. 8 (0,4 %) pacientov v skupine s dapagliflozínom a 3 (0,1 %) pacienti v skupine s placebom mali nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku infekcií močových ciest. Počty pacientov bez diabetu, ktorí hlásili závažné nežiaduce udalosti infekcií močových ciest alebo nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby v dôsledku infekcií močových ciest, boli medzi liečebnými skupinami podobné (6 [0,9 %] oproti 4 [0,6 %] pre závažné nežiaduce udalosti a 1 [0,1 %] oproti 0 pre nežiaduce udalosti vedúce k ukončeniu liečby, v skupinách s dapagliflozínom a placebom v uvedenom poradí).

Zvýšený kreatinín

Nežiaduce reakcie týkajúce sa zvýšeného kreatinínu boli zoskupené (napr. znížený renálny klírens kreatinínu, porucha funkcie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu v krvi a znížená rýchlosť

glomerulárnej filtrácie). V bezpečnostnom súhrne 13 skúšaní bolo toto zoskupenie reakcií hlásené u 3,2 % pacientov, ktorí dostávali dapagliflozín 10 mg a u 1,8 % pacientov, ktorí dostávali placebo. U pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s ľahkou poruchou funkcie obličiek (východisková hodnota eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) bolo toto zoskupenie reakcií hlásené u 1,3 % pacientov, ktorí dostávali dapagliflozín 10 mg a u 0,8 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Tieto reakcie boli častejšie u pacientov s východiskovou hodnotou eGFR ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % pri dapagliflozíne 10 mg oproti 9,3 % pri placebe).

Ďalšie hodnotenie pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce udalosti týkajúce sa obličiek preukázalo, že väčšina z nich mala zmeny sérového kreatinínu ≤ 44 mikromolov/l ($\leq 0,5$ mg/dl) oproti východiskovej hodnote. Zvýšenia kreatinínu boli zvyčajne prechodné počas kontinuálnej liečby alebo reverzibilné po ukončení liečby.

V skúšaní DECLARE zahŕňajúcej starších pacientov a pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR nižšia ako 60 ml/min/1,73 m²) sa eGFR postupom času znižovala v oboch liečebných skupinách. Po 1. roku bola priemerná hodnota eGFR mierne nižšia a po 4 rokoch bola priemerná hodnota eGFR mierne vyššia v skupine s dapagliflozínom v porovnaní so skupinou s placebom.

V skúšaní DAPA-CKD sa eGFR v skupine s dapagliflozínom aj v skupine s placebom znižovala v priebehu času. Začiatkové zníženie (14. deň) priemernej eGFR v skupine s dapagliflozínom bolo $-4,0$ ml/min/1,73 m² a v skupine s placebom $-0,8$ ml/min/1,73 m². Po 28 mesiacoch bola zmena eGFR oproti východiskovej hodnote $-7,4$ ml/min/1,73 m² v skupine s dapagliflozínom a $-8,6$ ml/min/1,73 m² v skupine s placebom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne informácie o predávkovaní fixnou kombináciou sitagliptín/dapagliflozín. V prípade predávkovania je v závislosti od klinického stavu pacienta potrebné začať vhodnú podpornú liečbu. Odporúča sa vykonať zvyčajné podporné opatrenia, napr. odstrániť neabsorbovaný liek z gastrointestinálneho traktu, zaviesť klinické monitorovanie (vrátane EKG) a ak je to potrebné, začať podpornú liečbu.

Sitagliptín

Počas kontrolovaných klinických skúšaní u zdravých osôb sa podávali jednorazové dávky sitagliptínu až do 800 mg. V jednom skúšaní sa pri dávke 800 mg sitagliptínu pozorovalo minimálne predĺženie QTc, ktoré sa nepovažovalo za klinicky významné. S dávkami vyššími ako 800 mg nie sú v klinických skúšaníach žiadne skúsenosti. V skúšaníach I. fázy s viacnásobnými dávkami sa pri sitagliptíne v dávkach do 600 mg denne počas obdobia až 10 dní a 400 mg denne počas obdobia až 28 dní nepozorovali žiadne s dávkou súvisiace klinické nežiaduce reakcie.

Sitagliptín je mierne dialyzovateľný. V klinických skúšaníach bolo približne 13,5 % dávky odstránenej po 3- až 4-hodinovej hemodialýze. Ak je to klinicky vhodné, môže sa zvážiť predĺženie hemodialýzy. Nie je známe, či je sitagliptín dialyzovateľný peritoneálnou dialýzou.

Dapagliflozín

Dapagliflozín nepreukázal žiadnu toxicitu u zdravých osôb užívajúcich jednorazové perorálne dávky až do 500 mg (50-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí). Tieto osoby mali glukózu detegovateľnú v moči po dobu, ktorá závisela od dávky (najmenej 5 dní pri dávke 500 mg), bez

akýchkoľvek hlásení dehydratácie, hypotenzie alebo nerovnováhy elektrolytov a bez akéhokoľvek klinicky významného účinku na QTc interval. Výskyt hypoglykémie bol podobný ako pri placebe. V klinických skúšaniach s podávaním dávok jedenkrát denne až do 100 mg denne (10-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí) počas 2 týždňov zdravým osobám a osobám s diabetom mellitus 2. typu bol výskyt hypoglykémie v porovnaní s placebom mierne vyšší a nebol závislý od dávky. Výskyt nežiaducich udalostí vrátane dehydratácie alebo hypotenzie bol podobný ako pri placebe a nezistili sa žiadne klinicky významné zmeny výsledkov laboratórnych testov v závislosti od dávky vrátane hodnôt elektrolytov v sére a biomarkerov funkcie obličiek.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, kombinácie perorálnych antidiabetík, ATC kód: A10BD29.

Mechanizmus účinku

Opventi kombinuje sitagliptín a dapagliflozín s komplementárnymi mechanizmami účinku na zlepšenie kontroly glykémie. Sitagliptín zvyšuje prostredníctvom selektívnej inhibície dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4) sekréciu inzulínu sprostredkovanú glukózou (inkretínový účinok). Dapagliflozín, selektívny inhibítor kotransportéra sodíka/glukózy 2 (SGLT2), inhibuje reabsorpciu glukózy obličkami nezávisle od inzulínu. Účinok oboch liekov je regulovaný hladinou glukózy v plazme.

Sitagliptín je členom skupiny perorálnych antihyperglykemických látok nazývaných inhibitory DPP-4. Zlepšenie glykemickej kontroly pozorované pri sitagliptíne môže byť sprostredkované zvýšením hladín aktívnych inkretínových hormónov. Inkretínové hormóny, vrátane glukagónu podobného peptidu-1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) a glukózo-dependentného inzulínotropného polypeptidu (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP), sú vylučované črevom počas celého dňa a ich hladiny sa zvyšujú v reakcii na jedlo. Inkretíny sú súčasťou endogénneho systému zapojeného do fyziologickej regulácie homeostázy glukózy. Keď sú koncentrácie glukózy v krvi normálne alebo zvýšené, GLP-1 a GIP zvyšujú syntézu a uvoľňovanie inzulínu z pankreatických beta buniek intracelulárnymi signálnymi dráhami zahŕňajúcimi cyklický AMP.

Dapagliflozín je vysoko účinným (K_i : 0,55 nM), selektívnym a reverzibilným inhibítorom kotransportéra sodíka/glukózy 2 (SGLT2). Dapagliflozín blokuje reabsorpciu filtrovanej glukózy z proximálneho renálneho tubulu, čím účinne znižuje hladinu glukózy v krvi spôsobom závislým od glukózy a nezávislým od inzulínu. Dapagliflozín zlepšuje hladinu glukózy v plazme nalačno aj po jedle znižovaním reabsorpcie glukózy obličkami, čo vedie k vylučovaniu glukózy močom. Toto vylučovanie glukózy (glykózúria) je pozorované po prvej dávke, pretrváva počas 24-hodinového intervalu dávkovania a udržiava sa počas trvania liečby. Množstvo glukózy odstránenej obličkami prostredníctvom tohto spôsobu účinku závisí od koncentrácie glukózy v krvi a od GFR. V dôsledku toho má dapagliflozín u osôb s normálnou hladinou glukózy v krvi nízku tendenciu spôsobovať hypoglykémiu. V reakcii na hypoglykémiu dapagliflozín neznižuje normálnu endogénnu tvorbu glukózy. Dapagliflozín pôsobí nezávisle od sekrécie a účinku inzulínu. V klinických skúšaniach s dapagliflozínom sa pozorovalo zlepšenie funkcie beta buniek hodnotením pomocou modelu homeostázy (*Homeostasis Model Assessment beta cell*, HOMA beta cell). SGLT2 je selektívne exprimovaný v obličkách. Dapagliflozín neinhibuje iné transportéry dôležité pre transport glukózy do periférnych tkanív a je > 1 400-násobne selektívnejší pre SGLT2 ako pre SGLT1, hlavný transportér v čreve zodpovedný za absorpciu glukózy.

Inhibícia SGLT2 dapagliflozínom znižuje reabsorpciu glukózy z glomerulárneho filtrátu v proximálnom tubule obličiek za súbežného zníženia reabsorpcie sodíka, čo vedie k vylučovaniu glukózy močom a osmotickej diuréze. Dapagliflozín preto zvyšuje transport sodíka do distálneho tubulu, čo zvyšuje tubuloglomerulárnu spätnú väzbu a znižuje intraglomerulárny tlak. V kombinácii

s osmotickou diurézou to vedie k zníženiu objemového preťaženia, zníženiu krvného tlaku a nižšiemu predpätiu (*preload*) a doťaženiu (*afterload*) srdca, čo môže mať priaznivé účinky na remodeláciu a diastolickú funkciu srdca a zachovanie funkcie obličiek. Prínosy dapagliflozínu týkajúce sa srdca a obličiek nie sú výlučne závislé od účinku znižujúceho hladinu glukózy. Ďalšie účinky zahŕňajú zvýšenie hematokritu a zníženie telesnej hmotnosti.

Farmakodynamické účinky

Liečba GLP-1 alebo inhibítormi DPP-4 na zvieracích modeloch diabetu 2. typu preukázala zlepšenie odpovede beta buniek na glukózu a stimuláciu biosyntézy a uvoľňovania inzulínu. Pri vyšších hladinách inzulínu sa zvyšuje vychytávanie glukózy tkanivami. GLP-1 navyše znižuje sekréciu glukagónu z pankreatických alfa buniek. Znížené koncentrácie glukagónu spolu s vyššími hladinami inzulínu vedú k zníženiu tvorby hepatálnej glukózy, čo vedie k zníženiu hladín glukózy v krvi. Účinky GLP-1 a GIP sú závislé od glukózy, teda keď je koncentrácia glukózy v krvi nízka, stimulácia uvoľňovania inzulínu a potlačanie sekrécie glukagónu prostredníctvom GLP-1 sa nepozoruje. Pri GLP-1 aj GIP je stimulácia sekrécie inzulínu zvýšená, keď glukóza stúpne nad normálne koncentrácie. Ďalej, GLP-1 neoslabuje normálnu glukagónovú odpoveď na hypoglykémiu. Aktivita GLP-1 a GIP je obmedzená enzýmom DPP-4, ktorý rýchlo hydrolyzuje inkretínové hormóny na inaktívne látky. Sitagliptín zabráňuje hydrolyze inkretínových hormónov enzýmom DPP-4, dôsledkom čoho zvyšuje plazmatické koncentrácie aktívnych foriem GLP-1 a GIP. Zvyšovaním hladiny aktívnych inkretínov sitagliptín zvyšuje uvoľňovanie inzulínu a znižuje hladiny glukagónu v závislosti od glukózy. U pacientov s diabetom 2. typu s hyperglykémiou viedli tieto zmeny v hladinách inzulínu a glukagónu k zníženiu hemoglobínu A_{1c} (HbA_{1c}) a zníženiu koncentrácií glukózy nalačno a po jedle. Od glukózy závislý mechanizmus sitagliptínu sa líši od mechanizmu derivátov sulfonfylmočoviny, ktoré zvyšujú sekréciu inzulínu, aj keď sú hladiny glukózy nízke, a môžu u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a u zdravých osôb viesť k hypoglykémii. Sitagliptín je silný a vysoko selektívny inhibítor enzýmu DPP-4 a pri terapeutických koncentráciách neinhibuje blízko príbuzné enzýmy DPP-8 alebo DPP-9.

Účinok dapagliflozínu na vylučovanie glukózy močom sa pozoruje po prvej dávke, pretrváva počas 24-hodinového intervalu dávkovania a udržiava sa počas trvania liečby. Po podaní dapagliflozínu sa u zdravých osôb a u osôb s diabetom mellitus 2. typu zaznamenalo zvýšené množstvo glukózy v moči. Pri dávke dapagliflozínu 10 mg denne počas 12 týždňov u osôb s diabetom mellitus 2. typu sa močom vylúčilo približne 70 g glukózy (čo zodpovedá 280 kcal/deň). Sledovalo sa trvalé vylučovanie glukózy u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, ktorým sa podával dapagliflozín 10 mg/deň až 2 roky. Prechodne (počas 3 až 7 dní) sa zvýšilo aj vylučovanie kyseliny močovej močom a bolo sprevádzané pretrvávajúcim poklesom koncentrácie kyseliny močovej v sére. Po 24 týždňoch sa pokles koncentrácie kyseliny močovej v sére pohyboval v rozmedzí -48,3 až -18,3 mikromolov/l (-0,87 až -0,33 mg/dl).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Diabetes mellitus 2. typu

Účinnosť a bezpečnosť dapagliflozínu ako prídavnej liečby u pacientov s diabetom 2. typu, ktorí neboli dostatočne kontrolovaní inhibítorom dipeptidylpeptidázy-4 s metformínom alebo bez neho, sú podporené publikovaným 24-týždňovým, multicentrickým, randomizovaným, dvojito zaslepeným, placebom kontrolovaným skúšaním III. fázy s paralelnými skupinami a 24-týždňovým zaslepeným predĺžením.

Štyristopäťdesiatdva pacientov bolo randomizovaných¹ na liečbu dapagliflozínom 10 mg/deň alebo placebom pridaným k sitagliptínu (100 mg/deň) ± metformín (≥ 1 500 mg/deň). V 24. týždni dapagliflozín významne znížil priemerné hladiny HbA_{1c} (-0,5 % [-4,9 mmol/mol]) oproti placebo (0,0 % [+0,4 mmol/mol]). Dapagliflozín v porovnaní s placebom znížil telesnú hmotnosť (-2,1 oproti -0,3 kg) a znížil hladiny HbA_{1c} u pacientov s východiskovými hodnotami ≥ 8,0 % (-0,8 % [-8,7 mmol/mol] oproti 0,0 % [0,3 mmol/mol]) a hladinami glukózy v plazme nalačno (-24,1 mg/dl [-1,3 mmol/l] oproti 3,8 mg/dl [0,2 mmol/l]). Podobné výsledky sa pozorovali aj pri samostatnej analýze údajov pre každú skupinu (pri základnej liečbe metformínom). Glykemický a hmotnostný

¹ Zo 452 randomizovaných pacientov bolo 451 liečených a 447 bolo zahrnutých do úplnej analýzy.

prínos pozorovaný v 24. týždni sa udržal až do 48. týždňa. Zmeny systolického krvného tlaku oproti východiskovej hodnote v 8. týždni sa medzi liečebnými skupinami významne nelíšili. Počas 48 týždňov bola liečba ukončená alebo podaná záchranná liečba z dôvodu nedosiahnutia glykemických cieľov u menšieho počtu pacientov užívajúcich dapagliflozín v porovnaní s placebom. Nežiaduce účinky boli medzi skupinami vyvážené a miera ukončenia liečby bola nízka. V 48. týždni boli prejavy a príznaky naznačujúce genitálnu infekciu častejšie pri dapagliflozíne (9,8 %) ako pri placebe (0,4 %). Prejavy a príznaky naznačujúce infekciu močových ciest boli medzi dapagliflozínom (6,7 %) a placebom (6,2 %) vyvážené.

Skúšanie kardiovaskulárnej bezpečnosti TECOS

TECOS bolo randomizované skúšanie u 14 671 pacientov v populácii podľa liečebného zámeru s $HbA_{1c} \geq 6,5$ až $8,0$ % so stanoveným KV ochorením, ktorí dostávali sitagliptín (7 332) 100 mg denne (alebo 50 mg denne ak východisková eGFR bola ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m²) alebo placebo (7 339) pridané k bežnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardné hodnoty pre HbA_{1c} a KV rizikové faktory. Do skúšania neboli zaradení pacienti s eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Populácia skúšania zahŕňala 2 004 pacientov vo veku ≥ 75 rokov a 3 324 pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

Počas trvania skúšania bol celkový odhadovaný priemerný (SD) rozdiel v HbA_{1c} medzi skupinou užívajúcou sitagliptín a skupinou užívajúcou placebo 0,29 % (0,01), 95 % IS (−0,32; −0,27); $p < 0,001$.

Primárny kardiovaskulárny cieľový ukazovateľ bol zložený z prvého výskytu kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej cievnej mozgovej príhody alebo hospitalizácie z dôvodu nestabilnej angíny pectoris. Sekundárne kardiovaskulárne cieľové ukazovatele zahŕňali prvý výskyt kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody; prvý výskyt jednotlivých zložiek primárneho cieľového ukazovateľa; úmrtnosť z akejkoľvek príčiny a hospitalizáciu z dôvodu kongestívneho zlyhávania srdca.

Po mediáne sledovania 3 roky nezvýšil sitagliptín pridaný k bežnej starostlivosti riziko závažných kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí ani riziko hospitalizácie z dôvodu zlyhávania srdca v porovnaní s bežnou starostlivosťou bez sitagliptínu u pacientov s diabetom 2. typu (tabuľka 2).

Tabuľka 2. Miera výskytu zložených kardiovaskulárnych cieľových ukazovateľov a kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľov

	Sitagliptín 100 mg		Placebo		Pomer rizika (95 % IS)	p- hodnota
	N (%)	Výskyt na 100 paciento- rokov*	N (%)	Výskyt na 100 paciento- rokov*		
Analýza v populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat)						
Počet pacientov	7 332		7 339		0,98 (0,89 – 1,08)	< 0,001
Primárny zložený cieľový ukazovateľ (Kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda alebo hospitalizácia z dôvodu nestabilnej angíny pektoris)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		
Sekundárny zložený cieľový ukazovateľ (Kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 – 1,10)	< 0,001

Sekundárne ukazovatele						
Kardiovaskulárne úmrtie	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 – 1,19)	0,711
Infarkt myokardu (fatálny a nefatálny)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 – 1,11)	0,487
Cievna mozgová príhoda (fatálna a nefatálna)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79 – 1,19)	0,760
Hospitalizácia z dôvodu nestabilnej angíny pectoris	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 – 1,16)	0,419
Úmrtie z akejkoľvek príčiny	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 – 1,14)	0,875
Hospitalizácia z dôvodu zlyhávania srdca [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 – 1,20)	0,983

* Výskyt na 100 pacientorokov je vypočítaný ako $100 \times$ (celkový počet pacientov s ≥ 1 udalosťou počas hodnoteného obdobia expozície na celkový počet pacientorokov počas obdobia sledovania).

[†] Na základe Coxovho modelu stratifikovaného podľa regiónu. Pre zložené cieľové ukazovatele p-hodnoty zodpovedajú testu non-inferiority s cieľom preukázať, že pomer rizika je menší ako 1,3. Pre všetky ostatné cieľové ukazovatele p-hodnoty zodpovedajú testu rozdielov v pomere rizika.

[‡] Analýza hospitalizácie z dôvodu zlyhávania srdca bola upravená na základe východiskovej anamnézy zlyhávania srdca.

Skúšanie dapagliflozínu na kardiovaskulárne udalosti (DECLARE)

Skúšanie DECLARE (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) bolo medzinárodné, multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie navrhnuté na zistenie účinku dapagliflozínu v porovnaní s placebom na kardiovaskulárne udalosti po pridaní k aktuálnej základnej liečbe. Všetci pacienti mali diabetes mellitus 2. typu a minimálne dva ďalšie kardiovaskulárne rizikové faktory (vek ≥ 55 rokov u mužov, alebo ≥ 60 rokov u žien a jeden alebo viac z nasledujúcich: dyslipidémia, hypertenzia alebo fajčenie v súčasnosti) alebo potvrdené kardiovaskulárne ochorenie.

6 974 (40,6 %) zo 17 160 randomizovaných pacientov malo potvrdené kardiovaskulárne ochorenie a 10 186 (59,4 %) nemalo potvrdené kardiovaskulárne ochorenie. 8 582 pacientov bolo randomizovaných do skupiny dapagliflozínu 10 mg a 8 578 do skupiny placebo s mediánom sledovania 4,2 roka.

Priemerný vek populácie v skúšaní bol 63,9 roka, 37,4 % boli ženy. Celkovo 22,4 % malo diabetes ≤ 5 rokov, priemerná dĺžka trvania diabetu bola 11,9 roka. Priemerná hodnota HbA_{1c} bola 8,3 % a priemerný BMI (*Body Mass Index*) bol 32,1 kg/m².

Na začiatku malo 10,0 % pacientov srdcové zlyhávania v anamnéze. Priemerná eGFR bola 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4 % pacientov malo eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a 30,3 % pacientov malo mikro- alebo makroalbuminúriu (pomer albumín/kreatinín v moči, UACR ≥ 30 až ≤ 300 mg/g alebo > 300 mg/g, v uvedenom poradí).

Väčšina pacientov (98 %) na začiatku užívala jedno alebo viac antidiabetík, vrátane metformínu (82 %), inzulínu (41 %) a derivátu sulfonylmočoviny (43 %).

Primárnymi cieľovými ukazovateľmi boli čas do prvého výskytu príhody zloženej zo smrti z kardiovaskulárnych príčin, infarktu myokardu alebo ischemickej cievnej mozgovej príhody (MACE) a čas do prvého výskytu príhody zloženej z hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin. Sekundárne cieľové ukazovatele boli združený renálny cieľový ukazovateľ a úmrtnosť zo všetkých príčin.

Závažné kardiovaskulárne udalosti (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE)

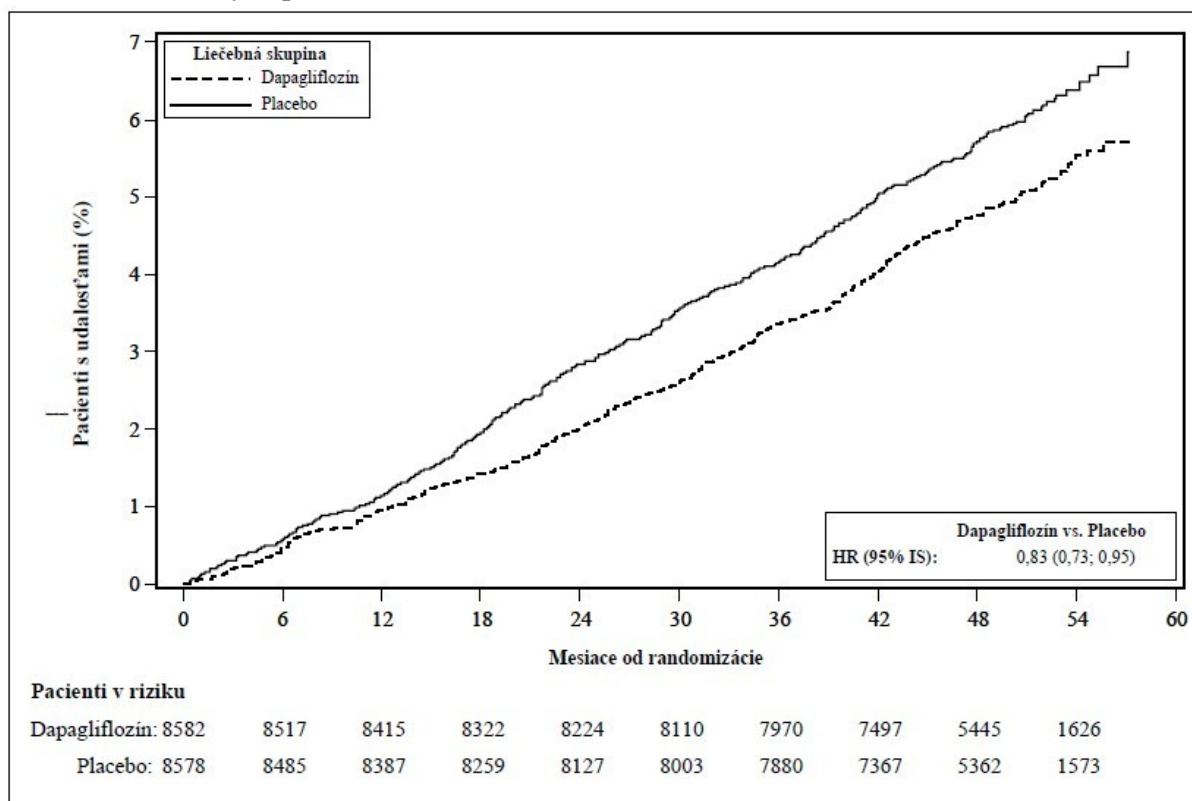
Dapagliflozín 10 mg v porovnaní s placebom preukázal non-inferioritu pre ukazovateľ zložený zo smrti z kardiovaskulárnych príčin, infarktu myokardu alebo ischemickej cievnej mozgovej príhody (jednostranná p-hodnota < 0,001).

Srdcové zlyhávanie alebo smrť z kardiovaskulárnych príčin

Dapagliflozín 10 mg v porovnaní s placebom preukázal superioritu v prevencii ukazovateľa zloženého z hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin (obrázok 1). Rozdiel v liečebnom účinku bol ovplyvnený hospitalizáciou z dôvodu srdcového zlyhávania a žiaden rozdiel sa nepozoroval pri smrti z kardiovaskulárnych príčin (obrázok 2).

Prínos liečby dapagliflozínom v porovnaní s placebom sa pozoroval u pacientov s potvrdeným kardiovaskulárnym ochorením aj u pacientov bez neho, u pacientov so srdcovým zlyhávaním aj u pacientov bez neho na začiatku liečby a bol konzistentný vo všetkých podskupinách zahŕňajúcich vek, pohlavie, funkciu obličiek (eGFR) a región.

Obrázok 1: Čas do prvého výskytu hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin

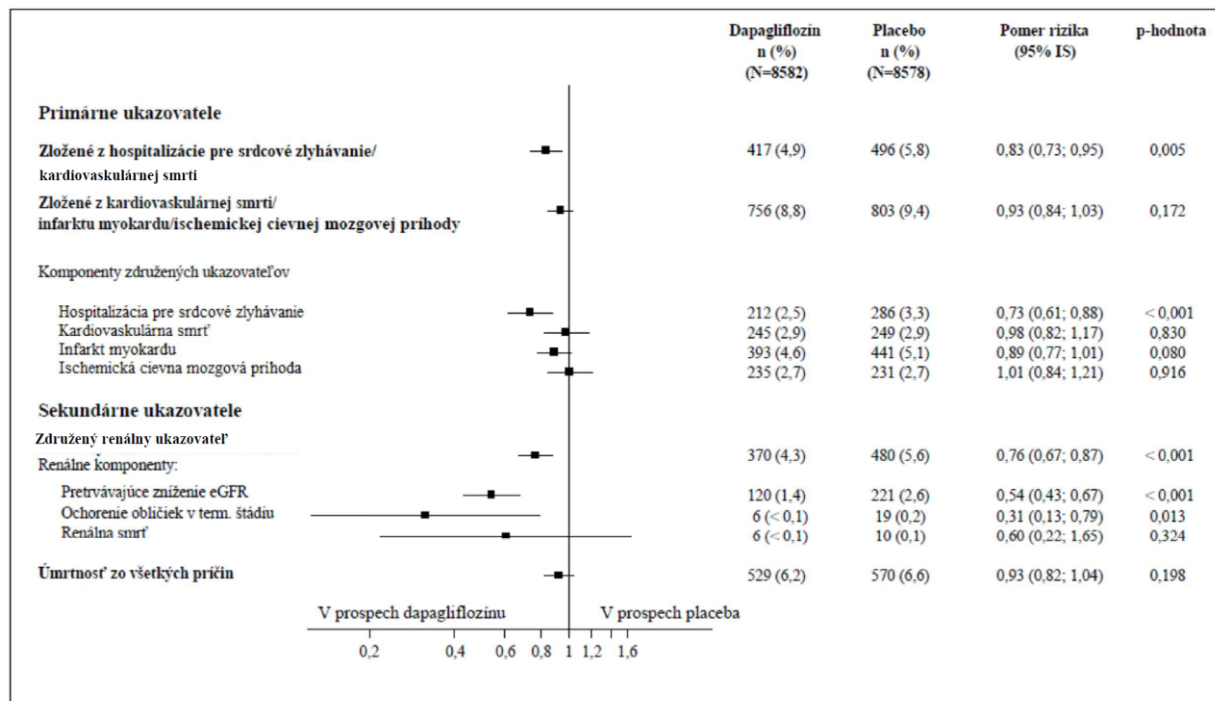


Pacienti v riziku je počet pacientov v riziku na začiatku obdobia

HR = Pomer rizika, IS = Interval spoľahlivosti

Výsledky primárnych a sekundárnych cieľových ukazovateľov sú zobrazené na obrázku 2. Superiorita dapagliflozínu v porovnaní s placebom nebola preukázaná pre MACE ($p = 0,172$). Združený cieľový renálny ukazovateľ a úmrtnosť zo všetkých príčin preto neboli súčasťou testovania na potvrdenie výsledkov.

Obrázok 2: Účinky liečby na primárne združené cieľové ukazovatele a ich komponenty a na sekundárne cieľové ukazovatele a komponenty



Združený renálny cieľový ukazovateľ definovaný ako: pretrvávajúci potvrdený pokles eGFR ≥ 40 % na eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a/alebo ochorenie obličiek v terminálnom štádiu (dialýza ≥ 90 dní alebo transplantácia obličiek, potvrdené pretrvávajúce eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) a/alebo smrť z renálnych alebo kardiovaskulárnych príčin.

p-hodnoty sú dvojstranné. p-hodnoty pre sekundárny cieľový ukazovateľ a pre jednotlivé komponenty sú nominálne. Čas do prvej udalosti bol analyzovaný použitím Coxovho modelu proporcionálneho rizika. Počet prvých udalostí pre jednotlivé komponenty je skutočný počet prvých udalostí pre každý komponent a nezohľadňuje počet udalostí v združenom cieľovom ukazovateli.

IS = interval spoľahlivosti.

Nefropatia

Dapagliflozín znížil výskyt udalostí ukazovateľa zloženého z potvrdeného pretrvávajúceho zníženia eGFR, ochorenia obličiek v terminálnom štádiu, smrti z renálnych alebo kardiovaskulárnych príčin. Rozdiel medzi skupinami bol ovplyvnený znížením v počte udalostí jednotlivých renálnych komponentov; pretrvávajúce zníženie eGFR, ochorenie obličiek v terminálnom štádiu a smrť z renálnych príčin (obrázok 2).

Pomer rizika (*hazard ratio*, HR) pre čas do nefropatie (pretrvávajúce zníženie eGFR, ochorenie obličiek v terminálnom štádiu a smrť z renálnych príčin) bol 0,53 (95 % IS 0,43; 0,66) pre dapagliflozín oproti placebo.

Dapagliflozín okrem toho znížil aj nový nástup pretrvávajúcej albuminúrie (HR 0,79 [95 % IS 0,72; 0,87]) a viedol k väčšej regresii makroalbuminúrie (HR 1,82 [95 % IS 1,51; 2,20]) v porovnaní s placebom.

Porucha funkcie obličiek

Stredne ťažká porucha funkcie obličiek, štádium 3A chronického ochorenia obličiek (eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m²)

Dapagliflozín

Účinnosť dapagliflozínu sa hodnotila v skúšaní zameranom na diabetických pacientov s $\text{eGFR} \geq 45$ až $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ s neadekvátnou glykemickou kontrolou pri bežnej liečbe. Liečba dapagliflozínom viedla k zníženiu HbA_{1c} a telesnej hmotnosti v porovnaní s placebom (tabuľka 3).

Tabuľka 3. Výsledky placebom kontrolovaného skúšania s dapagliflozínom v 24. týždni u diabetických pacientov s $\text{eGFR} \geq 45$ až $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

	Dapagliflozín ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA_{1c} (%)		
Východisková hodnota (priemer)	8,35	8,03
Zmena oproti východiskovej hodnote ^b	-0,37	-0,03
Rozdiel oproti placebu ^b	-0,34*	
(95 % IS)	(-0,53; -0,15)	
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota (priemer)	92,51	88,30
Percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote ^c	-3,42	-2,02
Rozdiel v percentuálnej zmene oproti placebu ^c	-1,43*	
(95 % IS)	(-2,15; -0,69)	

^a Metformín alebo metformínium-chlorid boli súčasťou bežnej liečby u 69,4 % pacientov s dapagliflozínom a u 64,0 % s placebom.

^b Priemer najmenších štvorcov upravený na východiskovú hodnotu.

^c Odvožené od priemeru najmenších štvorcov upraveného na východiskovú hodnotu

* $p < 0,001$

Účinky dapagliflozínu na renálne a kardiovaskulárne výsledky u pacientov s chronickým ochorením obličiek

Skúšanie DAPA-CKD (*Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease*) bolo medzinárodné, multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované skúšanie u pacientov s chronickým ochorením obličiek (*chronic kidney disease*, CKD) s $\text{eGFR} \geq 25$ až $\leq 75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a albuminúriou ($\text{UACR} \geq 200$ a $\leq 5\,000 \text{ mg/g}$) navrhnuté na stanovenie účinku dapagliflozínu v porovnaní s placebom, po pridaní k základnej štandardnej liečbe, na výskyt združeného cieľového ukazovateľa pozostávajúceho z ≥ 50 % trvalého poklesu eGFR , ochorenia obličiek v terminálnom štádiu (*end stage kidney disease*, ESKD) (definované ako pretrvávajúca hodnota $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, chronická dialyzačná liečba alebo transplantácia obličiek), smrti z kardiovaskulárnych alebo renálnych príčin.

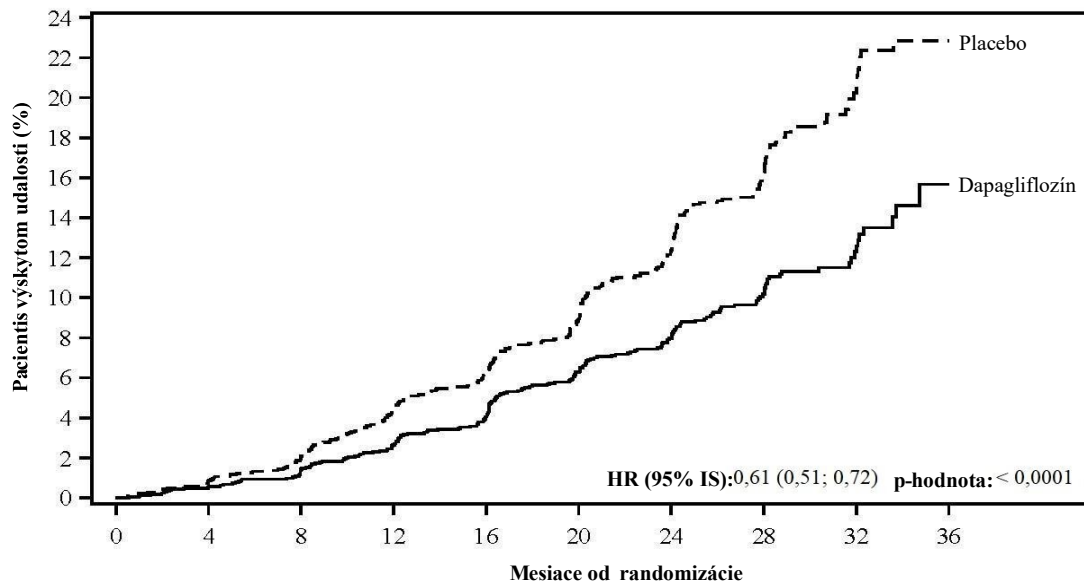
2 152 zo 4 304 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s 10 mg dapagliflozínu a 2 152 do skupiny s placebom a boli sledovaní počas mediánu 28,5 mesiaca. V liečbe sa pokračovalo, ak počas skúšania eGFR poklesla k hladinám pod $25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a liečba mohla pokračovať v prípadoch, keď bola potrebná dialýza.

Priemerný vek populácie skúšania bol 61,8 roka, 66,9 % bolo mužov. Na začiatku skúšania bola priemerná eGFR $43,1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a medián UACR bol $949,3 \text{ mg/g}$, 44,1 % pacientov malo eGFR 30 až $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a 14,5 % pacientov malo $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. 67,5 % pacientov malo diabetes mellitus 2. typu. Pacienti sa liečili štandardnou liečbou (*standard of care*, SOC); 97,0 % pacientov bolo liečených inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE-I) alebo blokátorom receptorov pre angiotenzín (ARB).

Skúšanie bolo z dôvodu účinnosti ukončené predčasne pred plánovanou analýzou na základe odporúčania nezávislej komisie pre monitorovanie údajov. Dapagliflozín v porovnaní s placebom preukázal superioritu v prevencii primárneho združeného cieľového ukazovateľa ≥ 50 % trvalého poklesu eGFR , dosiahnutia terminálneho štádia ochorenia obličiek, smrti z kardiovaskulárnych alebo renálnych príčin. Na základe Kaplanovej-Meierovej krivky času do prvého výskytu primárneho združeného cieľového ukazovateľa bol liečebný účinok viditeľný so začiatkom v 4. mesiaci

a pretrvával až do konca skúšania (obrázok 3).

Obrázok 3: Čas do prvého výskytu primárneho združeného cieľového ukazovateľa ≥ 50 % trvalého poklesu eGFR, ochorenia obličiek v terminálnom štádiu, smrti z kardiovaskulárnych alebo renálnych príčin

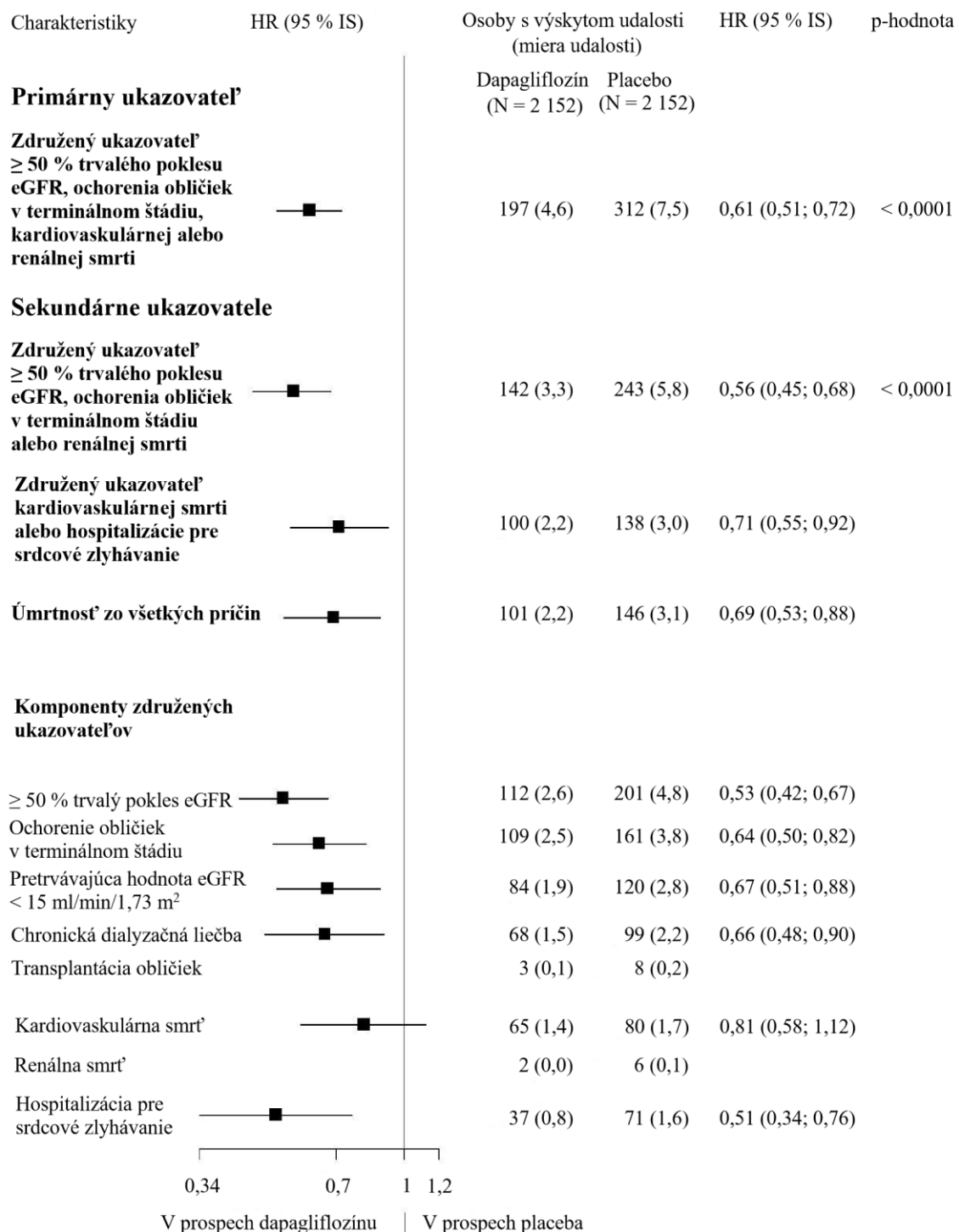


Pacientiv riziku

Dapagliflozín:	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31
Placebo:	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24

Pacienti v riziku predstavujú počet pacientov v riziku na začiatku obdobia.

Všetky štyri komponenty primárneho združeného cieľového ukazovateľa individuálne prispeli k účinku liečby. Dapagliflozín tiež znížil výskyt združeného cieľového ukazovateľa ≥ 50 % trvalého poklesu eGFR, ochorenia obličiek v terminálnom štádiu alebo smrti z renálnych príčin a združeného cieľového ukazovateľa smrti z kardiovaskulárnych príčin a hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie. Liečba dapagliflozínom zlepšila celkové prežívanie u pacientov s chronickým ochorením obličiek za významného zníženia úmrtnosti zo všetkých príčin (obrázok 4).

Obrázok 4: Účinky liečby na primárne a sekundárne združené cieľové ukazovatele, ich individuálne komponenty a na úmrtnosť zo všetkých príčin

Počet prvých udalostí pre jednotlivé komponenty je skutočný počet prvých udalostí pre každý komponent a nezapočítava sa do počtu udalostí v združenom cieľovom ukazovateli.

Miery udalostí sú uvedené ako počet osôb s výskytom udalosti na 100 pacientorokov sledovania.

Odhady pomeru rizika nie sú uvedené pre podskupiny s menej ako 15 udalosťami celkovo, spolu pre obe skupiny.

Prínos liečby dapagliflozínom bol konzistentný u pacientov s chronickým ochorením obličiek s diabetom mellitus 2. typu a bez diabetu. Dapagliflozín znížil primárny združený cieľový ukazovateľ ≥ 50 % trvalého poklesu eGFR, dosiahnutia terminálneho štádia ochorenia obličiek, smrti

z kardiovaskulárnych alebo renálnych príčin s HR 0,64 (95 % IS: 0,52; 0,79) u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a s HR 0,50 (95 % IS: 0,35; 0,72) u pacientov bez diabetu.

Prínos liečby dapagliflozínom oproti placebo na primárny cieľový ukazovateľ bol tiež konzistentný naprieč ďalšími kľúčovými podskupinami zahŕňajúcimi hladiny eGFR, vek, pohlavie a región.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Opventi vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe diabetu 2. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Bioekvivalencia medzi liekom Opventi a samostatnými tabletami sitagliptínu a dapagliflozínu sa preukázala po podaní jednorazovej dávky nalačno zdravým osobám.

Nasledujúce tvrdenia odrážajú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv lieku Opventi.

Sitagliptín

Po perorálnom podaní 100 mg dávky zdravým osobám sa sitagliptín rýchlo absorboval, pričom k maximálnym plazmatickým koncentráciám (medián t_{max}) došlo 1 až 4 hodiny po podaní dávky, priemerná plazmatická AUC sitagliptínu bola 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, c_{max} bola 950 nM. Absolútna biologická dostupnosť sitagliptínu je približne 87 %. Vzhľadom na to, že súbežné podanie sitagliptínu s jedlom obsahujúcim vysoké množstvo tukov nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku, sitagliptín sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Dapagliflozín

Dapagliflozín sa po perorálnom podaní absorboval rýchlo a dobre. Maximálne koncentrácie dapagliflozínu v plazme (c_{max}) sa zvyčajne dosiahli do 2 hodín od podania nalačno. Geometrický priemer hodnôt c_{max} a AUC_τ dapagliflozínu v rovnovážnom stave po podávaní jednej 10 mg dávky denne bol 158 ng/ml a 628 ng h/ml v uvedenom poradí. Absolútna biologická dostupnosť dapagliflozínu po podaní dávky 10 mg je 78 %. Pri podaní s jedlom s vysokým obsahom tuku v porovnaní s podaním nalačno sa c_{max} dapagliflozínu znížila do 50 % a t_{max} predĺžil približne o 1 hodinu, ale nezmenilo sa AUC. Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné. Preto sa dapagliflozín môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Sitagliptín

Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave po podaní jednorazovej 100 mg intravenózne dávky sitagliptínu zdravým osobám je približne 198 litrov. Frakcia sitagliptínu reverzibilne viazaná na plazmatické bielkoviny je nízka (38 %).

Dapagliflozín

Dapagliflozín sa približne v 91 % viaže na bielkoviny. Väzba na bielkoviny ostala pri rôznych chorobných stavoch nezmenená (napr. pri poruche funkcie obličiek alebo pečene). Priemerný distribučný objem dapagliflozínu v rovnovážnom stave bol 118 litrov.

Biotransformácia

Sitagliptín

Sitagliptín sa primárne eliminuje nezmenený v moči a metabolizmus je menej dôležitá cesta. Približne 79 % sitagliptínu sa vylúči nezmenených v moči.

Po perorálnej dávke [¹⁴C] sitagliptínu sa približne 16 % rádioaktivity vylúčilo vo forme metabolitov

sitagliptínu. Šesť metabolitov bolo zistených v stopových hladinách a nepredpokladá sa, že by prispievali k plazmatickej DPP-4 inhibičnej aktivite sitagliptínu. Štúdie *in vitro* ukazujú, že hlavný enzým zodpovedný za limitovaný metabolizmus sitagliptínu bol CYP3A4, s príspevom CYP2C8.

Údaje *in vitro* preukázali, že sitagliptín nie je inhibítorom CYP izoenzýmov CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 alebo 2B6 a nie je ani induktorom CYP3A4 a CYP1A2.

Dapagliflozín

Dapagliflozín sa značne metabolizuje, hlavne za vzniku dapagliflozín 3-O-glukuronidu, ktorý je inaktívnym metabolitom. Dapagliflozín 3-O-glukuronid alebo ďalšie metabolity sa nepodieľajú na účinkoch znižujúcich hladinu glukózy. Tvorba dapagliflozín 3-O-glukuronidu je sprostredkovaná UGT1A9, enzýmom, ktorý sa nachádza v pečeni a v obličkách, a metabolizácia sprostredkovaná CYP bola u ľudí nepodstatnou časťou klirensu.

Eliminácia

Sitagliptín

Po podaní perorálnej dávky [¹⁴C] sitagliptínu zdravým osobám sa približne 100 % podanej rádioaktivity eliminovalo v stolici (13 %) alebo v moči (87 %) počas jedného týždňa po podaní dávky. Zjavný terminálny $t_{1/2}$ po podaní 100 mg perorálnej dávky sitagliptínu bol približne 12,4 hodiny. Sitagliptín sa pri viacnásobných dávkach kumuluje iba minimálne. Renálny klírens bol približne 350 ml/min.

Eliminácia sitagliptínu sa uskutočňuje primárne prostredníctvom renálneho vylučovania a zahŕňa aktívnu tubulárnu sekréciu. Sitagliptín je substrátom pre ľudský organický aniónový transportér-3 (hOAT-3), ktorý sa môže zúčastňovať na renálnej eliminácii sitagliptínu. Klinický význam hOAT-3 pri transporte sitagliptínu nebol stanovený. Sitagliptín je aj substrátom p-glykoproteínu, ktorý sa tiež môže zúčastňovať na sprostredkovaní renálnej eliminácie sitagliptínu. Cyklosporín, inhibítor p-glykoproteínu, však neznižuje renálny klírens sitagliptínu. Sitagliptín nie je substrátom transportérov OCT2, OAT1 ani PEPT1/2. *In vitro* sitagliptín v terapeuticky relevantných plazmatických koncentráciách neinhiboval transport sprostredkovaný OAT3 ($IC_{50} = 160 \mu\text{mol/l}$) alebo p-glykoproteínom (až do $250 \mu\text{mol/l}$). V klinickom skúšaní mal sitagliptín malý účinok na plazmatické koncentrácie digoxínu, čo naznačuje, že sitagliptín môže byť miernym inhibítorom p-glykoproteínu.

Dapagliflozín

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky dapagliflozínu 10 mg zdravým osobám bol priemerný terminálny polčas dapagliflozínu v plazme ($t_{1/2}$) 12,9 hodín. Priemerný celkový systémový klírens dapagliflozínu podaného intravenózne bol 207 ml/min. Dapagliflozín a jeho metabolity sa eliminujú hlavne vylučovaním močom, s menej ako 2 % nezmeneného dapagliflozínu. Po podaní 50 mg dávky [¹⁴C] dapagliflozínu sa vylúčilo 96 %, 75 % v moči a 21 % v stolici. V stolici sa približne 15 % dávky vylúčilo v nezmenenej forme.

Linearita

Sitagliptín

Plazmatická AUC sitagliptínu stúpala úmerne dávke. Dávková proporionalita sa nestanovila pre c_{max} a $c_{24\text{h}}$ (c_{max} sa zvýšila mierne viac než úmerne dávke a $c_{24\text{h}}$ sa zvýšila o niečo menej než úmerne dávke).

Dapagliflozín

Expozícia dapagliflozínu sa zvyšovala úmerne so zvyšujúcou sa dávkou v rozmedzí od 0,1 do 500 mg a jeho farmakokinetika sa nemenila s časom pri opakovanom dennom podávaní až 24 týždňov.

Osobitné skupiny pacientov

Sitagliptín

Farmakokinetika sitagliptínu u zdravých osôb a u pacientov s diabetom 2. typu bola vo všeobecnosti

podobná.

Porucha funkcie obličiek

Sitagliptín

Uskutočnilo sa otvorené skúšanie s jednorazovými dávkami na zhodnotenie farmakokinetiky zníženej dávky sitagliptínu (50 mg) u pacientov s rôznymi stupňami chronickej poruchy funkcie obličiek v porovnaní so zdravými kontrolnými osobami. Skúšanie zahŕňalo pacientov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek, ako aj pacientov s ESRD na hemodialýze. Okrem toho sa hodnotil vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku sitagliptínu u pacientov s diabetom 2. typu a ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (vrátane ESRD) použitím populačných farmakokinetických analýz.

V porovnaní so zdravými kontrolnými osobami bola plazmatická AUC sitagliptínu zvýšená približne 1,2-násobne u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} \geq 60$ až < 90 ml/min) a 1,6-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} \geq 45$ až < 60 ml/min). Vzhľadom na to, že zvýšenia tohto rozsahu nie sú klinicky významné, nie je u týchto pacientov potrebná úprava dávkovania.

Plazmatická AUC sitagliptínu u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} \geq 30$ až < 45 ml/min) bola zvýšená približne 2-násobne a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} < 30$ ml/min), vrátane pacientov s ESRD na hemodialýze, približne 4-násobne. Sitagliptín sa mierne odstránil hemodialýzou (13,5 % počas 3- až 4-hodinovej hemodialýzy so začiatkom 4 hodiny po podaní dávky). Na dosiahnutie plazmatických koncentrácií sitagliptínu, ktoré sú podobné plazmatickým koncentráciám u pacientov s normálnou funkciou obličiek, sa u pacientov s $\text{GFR} < 45$ ml/min odporúčajú nižšie dávky (pozri časť 4.2).

Dapagliflozín

V rovnovážnom stave (20 mg dapagliflozínu jedenkrát denne počas 7 dní) bola priemerná systémová expozícia dapagliflozínu u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (určené meraním plazmatického klírensu iohexolu) o 32 %, 60 % a 87 % vyššia, v uvedenom poradí, ako u pacientov s diabetom mellitus 2. typu s normálnou funkciou obličiek. 24-hodinové vylučovanie glukózy močom v rovnovážnom stave značne záviselo od funkcie obličiek a u pacientov s diabetom mellitus 2. typu s normálnou funkciou obličiek sa vylúčilo 85 g glukózy/deň, u osôb s ľahkou poruchou funkcie obličiek 52 g/deň, so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek 18 g/deň a s ťažkou poruchou funkcie obličiek 11 g/deň. Vplyv hemodialýzy na expozíciu dapagliflozínu nie je známy. Účinok zníženej funkcie obličiek na systémovú expozíciu sa hodnotil na populačnom farmakokinetickom modeli. V súlade s predchádzajúcimi výsledkami bola modelom predpovedaná AUC vyššia u pacientov s chronickým ochorením obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek a významne sa nelíšila u pacientov s chronickým ochorením obličiek s diabetom mellitus 2. typu a bez diabetu.

Porucha funkcie pečene

Sitagliptín

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre ≤ 9) nie je potrebná úprava dávky sitagliptínu. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre > 9) nie je žiadna klinická skúsenosť. Vzhľadom na to, že sa sitagliptín vylučuje primárne obličkami, nepredpokladá sa, že by ťažká porucha funkcie pečene mala vplyv na farmakokinetiku sitagliptínu.

Dapagliflozín

U osôb s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A a B) boli priemerné hodnoty dapagliflozínu c_{max} o 12 % a AUC o 36 % vyššie ako u zdravých osôb v kontrolnej skupine. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné. U osôb s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) boli priemerné hodnoty dapagliflozínu c_{max} o 40 % a AUC

o 67 % vyššie ako u zdravých osôb v kontrolnej skupine.

Staršie osoby

Sitagliptín

Nie je potrebná úprava dávky v závislosti od veku. Vychádzajúc z farmakokinetickej analýzy údajov populácie I. a II. fázy nemal vek klinicky významný vplyv na farmakokinetiku sitagliptínu. Staršie osoby (65 až 80 rokov) mali približne o 19 % vyššie plazmatické koncentrácie sitagliptínu v porovnaní s mladšími osobami.

Dapagliflozín

U osôb do 70 rokov nie je zvýšenie expozície v závislosti od veku klinicky významné. Zvýšenú expozíciu je však možné očakávať kvôli zníženej funkcii obličiek súvisiacej s vekom. K dispozícii nie sú dostatočné údaje na vyvodenie záverov o expozícii u pacientov vo veku > 70 rokov.

Ďalšie charakteristiky pacientov

Sitagliptín

Úprava dávky v závislosti od pohlavia, rasy alebo indexu telesnej hmotnosti (*body mass index*, BMI) nie je potrebná. Tieto charakteristiky nemali klinicky významný vplyv na farmakokinetiku sitagliptínu vychádzajúc z kompozitnej analýzy farmakokinetických údajov I. fázy a z analýzy farmakokinetických údajov populácie I. a II. fázy.

Dapagliflozín

Priemerná AUC_{ss} dapagliflozínu u žien bola odhadom približne o 22 % vyššia ako u mužov. V systémovej expozícii medzi belochmi, černochochmi a aziatmi nie sú klinicky významné rozdiely. Zistilo sa, že expozícia dapagliflozínu sa znižuje so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Pacienti s nízkou telesnou hmotnosťou preto môžu mať o trochu vyššiu expozíciu a pacienti s vyššou telesnou hmotnosťou o trochu nižšiu expozíciu. Rozdiely v expozícii sa však nepovažujú za klinicky významné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nasledujúce údaje sú zisteniami zo štúdií so samostatným sitagliptínom alebo dapagliflozínom.

Sitagliptín

U hlodavcov sa pozorovala renálna a hepatálna toxicita pri systémových expozičných hodnotách 58-krát vyšších, ako je expozičná hladina u ľudí, pričom najvyššia neúčinná hladina bola zistená pri 19-násobku expozičnej hladiny u ľudí. Pri expozíciách 67-krát vyšších ako sú klinické expozičné hladiny sa u potkanov pozorovali abnormality rezákov, pričom najvyššia neúčinná hladina pre tento nález bola 58-krát vyššia vychádzajúc zo 14-dňovej štúdie u potkanov. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy. Prechodné fyzické prejavy súvisiace s liečbou, z ktorých niektoré poukazovali na nervovú toxicitu, napr. dýchanie s otvorenými ústami, slinenie, vracanie bielej peny, ataxia, triaška, znížená aktivita a/alebo zhrbený postoj, sa pozorovali u psov pri expozičných hladinách približne 23-násobne vyšších, ako je klinická expozícia. Okrem toho sa histologicky zistila veľmi mierna až mierna degenerácia kostrových svalov pri dávkach vedúcich k systémovým expozíciám približne 23-násobne vyšším, ako je expozičná hladina u ľudí. Zistilo sa, že najvyššia neúčinná hladina pre tieto nálezy je 6-násobok klinickej expozičnej hladiny.

V predklinických štúdiách sa genotoxicita sitagliptínu nepreukázala. Sitagliptín nebol karcinogénny u myší. U potkanov došlo k zvýšenej incidencii hepatálnych adenómov a karcinómov pri systémových expozičných hladinách 58-násobne vyšších, ako je expozičná hladina u ľudí. Keďže sa zistilo, že hepatotoxicita koreluje s indukciou hepatálnej neoplázie u potkanov, táto zvýšená incidencia hepatálnych tumorov u potkanov bola pravdepodobne následkom chronickej hepatálnej toxicity pri tejto vysokej dávke. Vzhľadom na vysoké bezpečnostné rozpätie (19-násobok pri najvyššej neúčinnnej hladine) sa tieto neoplastické zmeny nepovažujú v prípade ľudí za významné.

Nepozorovali sa žiadne nežiaduce účinky na fertilitu samcov a samíc potkanov, ktorým bol sitagliptín podaný pred a počas párenia.

V pre-/postnatálnej vývinovej štúdii uskutočnenej na potkanoch sa nezistili žiadne nežiaduce účinky sitagliptínu. Štúdie reprodukčnej toxicity preukázali v súvislosti s liečbou mierne zvýšenie výskytu fetálnych malformácií rebier (chýbajúce, hypoplastické a zvlnené rebrá) u potomkov potkanov vystavených systémovým expozičným hladinám vyšším ako je 29-násobok expozičných hladín u ľudí. Toxicita u matiek sa pozorovala u králikov pri viac ako 29-násobku expozičných hladín u ľudí. Vzhľadom na vysoké bezpečnostné rozpätie tieto zistenia nepoukazujú na významné riziko pre ľudskú reprodukciu. Sitagliptín sa do značnej miery vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov (pomer mlieko/plazma: 4:1).

Dapagliflozín

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a fertility neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Dapagliflozín nevyvolal nádory ani u myši ani u potkanov pri žiadnej z dávok hodnotených v rámci dvojročných štúdií karcinogenity.

Priame podávanie dapagliflozínu dojčeným mláďatám potkanov a nepriama expozícia v pokročilej breživosti (v období zodpovedajúcom druhému a tretiemu trimestru gravidity vzhľadom na dozrievanie obličiek u ľudí) a počas dojčenia sú spojené so zvýšeným výskytom a/alebo závažnosťou dilatácie obličkovej panvičky a dilatácie tubulov u potomstva.

V štúdii juvenilnej toxicity, v ktorej sa dapagliflozín podával priamo mladým potkanom od 21. do 90. dňa po narodení, sa zaznamenala dilatácia obličkovej panvičky a tubulov pri všetkých hladinách dávok, expozície mláďat pri najnižšej testovanej dávke boli ≥ 15 -násobkom maximálnej odporúčanej dávky u ľudí. Tieto zistenia súviseli so zvýšením hmotnosti obličiek závislým od dávky a s makroskopickým zväčšením obličiek pozorovaným pri všetkých dávkach. Dilatácia obličkovej panvičky a tubulov pozorovaná u mláďat v priebehu približne 1 mesiaca zotavovania sa nezvrátila úplne.

V samostatnej štúdii prenatalného a postnatalného vývinu sa dapagliflozín podával breživým samiciam potkanov od gestačného dňa 6 po postnatálny deň 21 a mláďatá boli lieku nepriamo vystavené *in utero* a počas dojčenia. (Vykonal sa satelitná štúdia na stanovenie expozície dapagliflozínu v mlieku a u mláďat). Zistil sa zvýšený výskyt alebo závažnosť dilatácie obličkovej panvičky u dospelých potomkov liečených samíc, hoci iba pri najvyšších testovaných dávkach (expozície pre samice-matky predstavovali 1 415-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí a pre mláďatá 137-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí). Ďalšia vývinová toxicita bola obmedzená na zníženie telesnej hmotnosti mláďat v závislosti od dávky a pozorovala sa iba pri dávkach ≥ 15 mg/kg/deň (expozícia mláďat ≥ 29 -násobne vyššia ako hodnoty u ľudí pri maximálnych odporúčaných dávkach). Toxicita pre breživé samice bola zrejme iba pri najvyšších testovaných dávkach a bola obmedzená na prechodné zníženie telesnej hmotnosti a spotrebu potravy pri danej dávke. Hladina, pri ktorej nebol pozorovaný žiadny nežiaduci účinok (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) na vývinovú toxicitu, najnižšia testovaná dávka, súvisí so systémovou expozíciou breživých samíc viaczásobnej dávke, ktorá je približne 19-násobkom hodnoty u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke.

V ďalších štúdiách zameraných na embryofetálny vývin potkanov a králikov sa dapagliflozín podával v obdobiach predstavujúcich hlavné obdobia organogenézy u každého z druhov. Pri žiadnej testovanej dávke sa nezistila toxicita pre breživé samice králikov ani toxicita ovplyvňujúca vývin králikov; najvyššia testovaná dávka súvisí so systémovou expozíciou pri približne 1 191-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí. U potkanov dapagliflozín nevykazoval ani embryofetálny ani teratogénny účinok pri expozícii do 1 441-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
sodná soľ karboxymetylškrobu A
stearát horečnatý

Filmový obal

čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol
žltý oxid železitý
makrogol
mastenec
červený oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC-Al blistre obsahujúce 30 alebo 60 filmom obalených tabliet. Každý blister obsahuje 10 filmom obalených tabliet. Blistre sú balené v škatuľkách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

18/0243/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2026