

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dagraduo 100 mg/10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg sitagliptínu (vo forme monohydrátu sitagliptínium-fosfátu) a 10 mg dapagliflozínu (vo forme monohydrátu dapagliflozín-propándiolu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Hnedožlté, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety. Rozmer tablety: približne 15 x 7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Dagraduo je indikovaný u dospelých vo veku 18 rokov a starších na liečbu diabetu mellitus 2. typu ako doplnok k diéte a cvičeniu ako substitučná liečba u pacientov primerane kontrolovaných dapagliflozínom a sitagliptínom podávanými súbežne v rovnakých dávkach ako sú v tejto kombinácii, ale v oddelených tabletách.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna tableta 100 mg sitagliptínu/10 mg dapagliflozínu jedenkrát denne (pozri časti 4.5 a 4.8).

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá dávka a do ďalšej dávky zostáva ≥ 12 hodín, dávka sa má užiť. Ak sa vynechá dávka a do ďalšej dávky zostáva < 12 hodín, vynechanú dávku treba preskočiť a užiť ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Liečba liekom Dagraduo sa nemá začať u pacientov s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie (glomerular filtration rate, GFR) < 60 ml/min a má sa ukončiť pri GFR trvalo pod 45 ml/min. Nemá sa používať ani u pacientov v konečnom štádiu renálneho ochorenia (end-stage renal disease, ESRD) (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Tento liek sa môže použiť u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene majú byť vyšetrení pred začatím liečby a počas liečby. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča používať (pozri časť 4.4).

Starší ľudia

Nie je odporúčaná žiadna úprava dávky v závislosti od veku. Je potrebné vziať do úvahy funkciu obličiek a riziko deplécie objemu (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Liek Dagrado sa užíva perorálne jedenkrát denne. Môže sa užívať kedykoľvek počas dňa s jedlom alebo bez jedla. Tableta sa má prehltnúť celá.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo závažná reakcia z precitlivenosti v anamnéze, vrátane anafylaktickej reakcie, anafylaktického šoku a angioedému, na ktorýkoľvek inhibítor dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4) (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liek Dagrado sa nemá používať u pacientov s diabetom mellitus 1. typu (pozri „Diabetická ketoacidóza“ v časti 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Glykemická účinnosť dapagliflozínu závisí od funkcie obličiek a účinnosť je znížená u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a pravdepodobne chýba u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2). U jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min) mal vyšší podiel jedincov liečených dapagliflozínom nežiaduce reakcie zvýšeného kreatinínu, fosforu, parathormónu (PTH) a hypotenziu v porovnaní s placebom. Tento liek sa nemá začať podávať pacientom s GFR < 60 ml/min a má sa vysadiť pri GFR trvalo pod 45 ml/min.

Fixná kombinácia sitagliptínu/dapagliflozínu sa neskúmala pri závažnej poruche funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min) alebo v konečnom štádiu renálneho ochorenia (ESRD).

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sú skúsenosti z klinických skúšaní obmedzené. Expozícia dapagliflozínu je zvýšená u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

Fixná kombinácia sitagliptínu/dapagliflozínu sa môže použiť u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa majú vyšetriť pred začatím liečby a počas liečby. Tento liek sa neodporúča používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Akútna pankreatitída

Použitie inhibítorov DPP-4 sa spája s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy (pozri časť 4.8). Pacientov treba informovať o typickom príznaku akútnej pankreatitídy: pretrvávajúca silná bolesť brucha. Po vysadení sitagliptínu (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, liek Dagrado a ostatné potenciálne podozrivé lieky sa majú vysadiť; ak je akútna pankreatitída potvrdená, liek Dagrado sa nemá začať znova podávať. U pacientov s pankreatitídou v anamnéze je potrebná opatrnosť.

Deplécia objemu a/alebo hypotenzia

Dapagliflozín zvyšuje diurézu, ktorá môže viesť k miernemu poklesu krvného tlaku pozorovanému v klinických štúdiách (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 vyvinula deplécia objemu, sa odporúča dočasné prerušenie liečby dapagliflozínom, 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 ohrozujúcich a fatálnych prípadov (pozri časť 4.8). 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 zvážiť 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 týmto liekom okamžite vysadiť.

Liečba sa má prerušiť u pacientov hospitalizovaných kvôli závažným chirurgickým výkonom alebo akútnym závažným 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 s týmto liekom sa majú zvážiť faktory v anamnéze pacienta, ktoré by ho mohli predisponovať ku ketoacidóze.

Medzi pacientov, u ktorých môže byť vyššie riziko DKA, patria pacienti s nízkou funkčnou rezervou beta-buniek (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), pacienti so stavmi vedúcimi k obmedzenému príjmu potravy alebo závažnej dehydratácii, pacienti, u ktorých sú dávky inzulínu znížené a pacienti so zvýšenou potrebou inzulínu z dôvodu akútneho ochorenia, chirurgického výkonu alebo nadmerného požívania alkoholu. U týchto pacientov sa majú inhibítory SGLT2 používať s opatrnosťou.

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

Bezpečnosť a účinnosť fixnej kombinácie sitagliptínu/dapagliflozínu u pacientov s diabetom 1. typu nebola stanovená a nemá sa používať na liečbu pacientov s diabetom 1. typu. V štúdiách s diabetom mellitus 1. typu s dapagliflozínom 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. Je potrebné si uvedomiť, že nekrotizujúcej fasciitíde môže predchádzať urogenitálna infekcia alebo perineálny absces. V prípade podozrenia na Fournierovu gangrénu sa má

podávanie lieku Dagradoo prerušiť a má sa urýchlene začať liečba (zahŕňajúca antibiotiká a chirurgickú excíziu a vyčistenie rany).

Reakcie z precitlivenosti

Tento liek sa nesmie používať u pacientov, ktorí mali závažnú reakciu z precitlivenosti na akýkoľvek inhibítor DPP-4 (pozri časť 4.3).

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

Infekcie močových ciest

Vylučovanie glukózy močom môže súvisieť so zvýšeným rizikom infekcie močových ciest (pozri časť 4.8); preto sa má počas liečby pyelonefritídy alebo urosepsy zvážiť 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 budú liečení diuretikami.

U starších pacientov je väčšia pravdepodobnosť, že majú poruchu funkcie obličiek a/alebo sú liečení antihypertenzívami, ktoré môžu spôsobiť zmeny renálnych funkcií, ako sú inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (*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 monitorovanie funkcie obličiek ako na ostatných pacientov (pozri časti 4.2 a 5.2).

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 Dagradoo sa má ukončiť.

Zlyhávanie srdca

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

Infiltratívna kardiomyopatia

Pacienti s infiltratívnou kardiomyopatiou sa neskúmali.

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 štúdiách 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.

Použitie s liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu

V klinických skúškach so sitagliptínom ako monoterapiou a ako súčasťou kombinovanej liečby 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.

Sitagliptín aj dapagliflozín môžu individuálne zvýšiť riziko hypoglykémie, keď sa kombinujú s inzulínom alebo s látkami stimulujúcimi sekréciu inzulínu (pozri časť 4.8). Ak sa tento liek používa v

kombinácii s inzulínom alebo s látkami stimulujúcimi sekréciu inzulínu (deriváty sulfonylmočoviny), môže byť potrebné zníženie dávky inzulínu alebo derivátov sulfonylmočoviny, aby sa minimalizovalo riziko hypoglykémie.

Laboratórne vyšetrenie moču

Vzhľadom k mechanizmu účinku budú mať pacienti užívajúci dapagliflozín test na glukózu v moči pozitívny.

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 liekom Dagra duo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu (pozri časti 4.4 a 4.8).

Farmakokinetické interakcie

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.

Účinok iných liekov na dapagliflozín alebo sitagliptín

Dapagliflozín

Interakčné štúdie vykonané u zdravých osôb, väčšinou s jednodávkovým režimom užívania, naznačujú, že farmakokinetika dapagliflozínu sa nemení metformínom, pioglitazónom, sitagliptínom, glimepiridom, voglibózou, hydrochlórtiazidom, bumetanidom, valsartanom alebo simvastatínom.

Po súbežnom podávaní 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. Neodporúča sa žiadna úprava dávkovania. Klinicky významný účinok s inými induktormi (napr. karbamazepín, fenytoín, fenobarbital) sa neočakáva.

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

Sitagliptín

Klinické údaje uvedené nižšie poukazujú na to, že riziko klinicky významných interakcií po súbežnom podaní 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 závažnej poruchy funkcie obličiek

alebo terminálneho štádia ochorenia obličiek (end stage renal disease, ESRD). Z tohto dôvodu je možné, že silné inhibitory CYP3A4 (napr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromycín) môžu ovplyvniť farmakokinetiku sitagliptínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo ESRD. Účinky silných inhibítorov CYP3A4 sa v podmienkach poruchy funkcie obličiek nehodnotili v klinickej štúdií.

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 podanie 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 jednej 100 mg perorálnej dávky sitagliptínu a jednej 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 dapagliflozínu alebo sitagliptínu na iné lieky

Dapagliflozín

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) alebo warfarínu (S-warfarínu, substrátu CYP2C9), alebo antikoagulačné vlastnosti warfarínu stanovené INR. Kombinácia jednej dávky dapagliflozínu 20 mg a simvastatínu (substrátu CYP3A4) vyústila do 19 % zvýšenia AUC simvastatínu a 31 % zvýšenia AUC kyseliny simvastatínovej. Zvýšenia expozícií simvastatínu a kyseliny simvastatínovej sa nepovažujú za klinicky významné.

Interferencia s testom s 1,5-anhydroglucitolom (1,5-AG)

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

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Sitagliptín

Sitagliptín mal malý účinok na plazmatické koncentrácie digoxínu. Po podávaní 0,25 mg digoxínu súbežne so 100 mg sitagliptínu denne počas 10 dní sa plazmatická AUC digoxínu zvýšila priemerne o 11 % a plazmatická C_{max} priemerne o 18 %. Neodporúča sa žiadna úprava dávky digoxínu. Pacienti s rizikom digoxínovej toxicity však majú byť na ňu sledovaní, ak sa sitagliptín a digoxín podávajú súbežne.

Údaje *in vitro* naznačujú, že sitagliptín neinhibuje ani neindukuje izoenzy CYP450. V klinických štúdiách sitagliptín významne nezmenil farmakokinetiku metformínu, glyburidu, simvastatínu, rosiglitazónu, warfarínu alebo perorálnych kontraceptív a poskytol *in vivo* dôkaz o slabšej tendencii k spôsobeniu interakcií so substrátmi CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 a organického kationového

transportéra (organic cationic transporter, OCT). Sitagliptín môže byť miernym inhibítorom p-glykoproteínu *in vivo*.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití dapagliflozínu a sitagliptínu u gravidných žien. Štúdie na potkanoch preukázali toxicitu na vývoj obličiek v období, ktoré sa zhoduje s druhým a tretím trimestrom ľudskej gravidity (pozri časť 5.3). Štúdie na zvieratách preukázali pri vysokých dávkach sitagliptínu reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe. Preto sa Dagra duo nemá používať počas gravidity. Ak sa zistí gravidita, liečba liekom Dagra duo sa má ukončiť.

Dojčenie

Nie je známe, či sa dapagliflozín a sitagliptín a/alebo ich metabolity vylučujú do ľudského 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). V štúdiách na zvieratách sa zistilo vylučovanie sitagliptínu do materského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Dagra duo sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Účinok dapagliflozínu a sitagliptínu na fertilitu u ľudí sa nesledoval. Údaje u zvierat nenaznačujú účinok liečby dapagliflozínom alebo sitagliptínom na fertilitu mužov a žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dagra duo nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidla alebo obsluhovaní strojov však treba vziať do úvahy, že v štúdiách so sitagliptínom boli hlásené závraty. Okrem toho majú byť pacienti upozornení na riziko hypoglykémie v prípade, že sa Dagra duo používa v kombinácii s inými antidiabetikami, o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu (napr. deriváty sulfonylmočoviny alebo inzulín).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Dapagliflozín

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami v klinických štúdiách boli genitálne infekcie.

Sitagliptín

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú vymenované nižšie podľa frekvencie a tried orgánových systémov: Frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie:

- 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 ($< 1/10\,000$)
- neznáme (z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		Dapagliflozín	Sitagliptín
Infekcie a nákazy	Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie ^{*,1,2} Infekcie močových ciest ^{*,1,3}	Časté	-
	Plesňová infekcia ^{**}	Menej časté	-
	Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna) ^{1,4}	Veľmi zriedkavé	-
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopénia	-	Zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických odpovedí ^{4,5}	-	Frekvencia neznáma
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia (pri použití s derivátmi sulfonylmočoviny alebo inzulínom) ^{1,4}	Veľmi časté	Časté
	Deplécia objemu ^{1,6}	Menej časté	-
	Smäd	Menej časté	
	Diabetická ketoacidóza ^{1,4,7}	Zriedkavé	-
Poruchy nervového systému	Závrat	Časté	Menej časté
	Bolesť hlavy	-	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Intersticiálne ochorenie pľúc ⁵	-	Frekvencia neznáma
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zápcha ^{**}	Menej časté	Menej časté
	Sucho v ústach ^{**}	Menej časté	-
	Vracanie ⁵	-	Frekvencia neznáma
	Akútna pankreatitída ^{4,5,8}	-	Frekvencia neznáma
	Hemoragická a nekrotizujúca pankreatitída s fatálnym koncom alebo bez neho ^{4,5}	-	Frekvencia neznáma
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka ^{4,5,9}	Časté	Frekvencia neznáma
	Angioedém ^{4,5}	Veľmi zriedkavé	Frekvencia neznáma
	Pruritus ⁵	-	Menej časté
	Urtikária ^{4,5}	-	Frekvencia neznáma
	Kožná vaskulitída ^{4,5}	-	Frekvencia neznáma
	Exfoliatívne kožné ochorenia vrátane	-	Frekvencia neznáma

	Stevensovho-Johnsonovho syndrómu ^{4,5}		
	Bulózny pemfigoid ⁵	-	Frekvencia neznáma
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolest' chrbta ^{*,5}	Časté	Frekvencia neznáma
	Artralgia ⁵	-	Frekvencia neznáma
	Myalgia ⁵	-	Frekvencia neznáma
	Artropatia ⁵	-	Frekvencia neznáma
Poruchy obličiek a močových ciest	Dyzúria	Časté	-
	Polyúria ^{*,10}	Časté	-
	Noktúria ^{**}	Menej časté	-
	Tubulointersticiálna nefritída	Veľmi zriedkavé	-
	Porucha funkcie obličiek ⁵	-	Frekvencia neznáma
	Akútne zlyhanie obličiek ⁵	-	Frekvencia neznáma
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Vulvovaginálny pruritus ^{**}	Menej časté	-
	Genitálny pruritus ^{**}		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie hematokritu ¹¹	Časté	-
	Zníženie renálneho klírensu kreatinínu počas úvodnej liečby ¹	Časté	
	Dyslipidémia ¹²	Časté	
	Zvýšenie kreatinínu v krvi počas úvodnej liečby ^{**,1}	Menej časté	-
	Zvýšenie močoviny v krvi ^{**}	Menej časté	-
	Zníženie telesnej hmotnosti ^{**}	Menej časté	-

* Hlásené u ≥ 2 % osôb a o ≥ 1 % častejšie a minimálne u 3 osôb navyše liečených s dapagliflozínom 10 mg v porovnaní s placebom.

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

¹ Ďalšie informácie pozri v súvisiacich odsekoch nižšie.

² Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie zahŕňajú, napr. vopred definované 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.

³ 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.

⁴ Pozri časť 4.4.

⁵ Nežiaduce reakcie sa zistili po uvedení lieku na trh.

⁶ Deplécia objemu zahŕňa, napr. vopred definované preferované termíny: dehydratácia, hypovolémia, hypotenzia.

⁷ Hlásené v štúdiu sledujúcej kardiovaskulárne účinky liečby u pacientov s diabetom 2. typu (DECLARE). Frekvencia je uvedená na základe ročného výskytu.

⁸ Pozri nižšie štúdiu *kardiovaskulárnej bezpečnosti TECOS*.

⁹ Nežiaduca reakcia sa zistila po uvedení lieku na trh. Vyrážka zahŕňa nasledujúce preferované termíny uvedené

v poradí podľa frekvencie v klinických štúdiách: vyrážka, generalizovaná vyrážka, pruritická vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, pustulárna vyrážka, vezikulárna vyrážka a erytematózna vyrážka. V aktívne a placebom kontrolovaných klinických štúdiách (dapagliflozín, N = 5 936, celková kontrola, N = 3 403), frekvencia vyrážky bola podobná pre dapagliflozín (1,4 %) a celkovú kontrolu (1,4 %), v uvedenom poradí.

¹⁰Polyúria zahŕňa preferované termíny: polakizúria, polyúria, zvýšená tvorba moču.

¹¹Priemerná 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.

¹²Priemerná percentuálna zmena z východiskovej hodnoty pre dapagliflozín 10 mg oproti placebu 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 %.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Dapagliflozín

Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie

V súhrnnej analýze z 13 bezpečnostných štúdií 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 mierna až stredne závažná a odpovedala na začiatočnú štandardnú liečbu a zriedkavo vyústili do ukončenia 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 štúdií DECLARE boli počty pacientov so závažnými udalosťami genitálnych infekcií nízke a vyvážené: 2 pacienti v skupine s dapagliflozínom a 2 v skupine s placebom.

Boli hlásené prípady fimózy/získanej fimózy súčasne s genitálnymi infekciami a v niektorých prípadoch bola potrebná obriezka.

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

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

V štúdií DECLARE zahŕňajúcej 17 160 pacientov s diabetom mellitus 2. typu a 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 hypoglykémie závisela od typu základnej liečby použitej v klinických štúdiách diabetu mellitus.

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

V štúdií prídavnej liečby ku glimepiridu boli v 24. a 48. týždni menej významné epizódy hypoglykémie hlásené častejšie v skupine liečenej s 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 štúdií 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, ktorí dostávali dapagliflozín 10 mg s inzulínom a u 34,0 % a 41,6 % osôb, ktorí dostávali placebo s inzulínom.

V štúdií 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, ktorí dostávali dapagliflozín 10 mg s metformínom a derivátom sulfonylmočoviny a u 3,7 % osôb, ktorí dostávali placebo s metformínom a derivátom sulfonylmočoviny.

V štúdií DECLARE sa pri dapagliflozíne 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.

Deplécia objemu

V súhrnnej analýze z 13 bezpečnostných štúdií 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 štúdií 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 štúdie bolo v skupine s dapagliflozínom 19 závažných nežiaducich udalostí naznačujúcich depléciu objemu a 13 udalostí v skupine s placebom.

Diabetická ketoacidóza pri diabete mellitus 2. typu

V štúdií 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 vyskytli rovnomerne počas celého trvania štúdie. Z 27 pacientov s udalosťami DKA v skupine s dapagliflozínom bolo 22 pacientov v čase udalosti súbežne liečených inzulínom. Spúšťacie faktory pre DKA sa v populácii s diabetom mellitus typu 2. očakávali (pozri časť 4.4).

Infekcie močových ciest

V súhrnnej analýze z 13 bezpečnostných štúdií 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 mierna až stredne závažná a odpovedala 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 štúdií 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.

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 súhrne bezpečnostnej analýzy 13 štúdií 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 miernou poruchou funkcie obličiek (východisková hodnota eGFR $\geq$ 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 $\geq$ 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 štúdií DECLARE zahŕňajúcej starších pacientov a pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR nižšia ako $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sa eGFR postupom času znižovala v oboch liečebných skupinách. V 1. roku bola priemerná hodnota eGFR mierne nižšia a v 4. roku bola priemerná hodnota eGFR mierne vyššia v skupine s dapagliflozínom v porovnaní so skupinou s placebom.

Sitagliptín

Okrem vyššie popísaných nežiaducich účinkov súvisiacich s liekom, nežiaduce účinky, hlásené bez ohľadu na kauzálnu súvislosť s liečbou a vyskytujúce sa najmenej v 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 štúdiách kombinovaného používania sitagliptínu s inými antidiabetickými liekmi, v porovnaní so štúdiami sitagliptínu v monoterapii. Tieto reakcie zahŕňali hypoglykémiu (frekvencia veľmi časté v kombinácii s derivátmi 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 derivátmi 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)).

Štúdia 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 $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 štandardy 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 (intention-to-treat) bol medzi pacientmi, ktorí na začiatku používali inzulín a/alebo deriváty sulfonylmočoviny, výskyt závažnej hypoglykémie u pacientov užívajúcich sitagliptín 2,7 % a u pacientov užívajúcich placebo 2,5 %; medzi pacientmi, ktorí na začiatku nepoužívali inzulín a/alebo deriváty sulfonylmočoviny bol výskyt závažnej 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 %.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil dapagliflozínu pozorovaný v klinickej štúdií u detí vo veku 10 rokov a starších s diabetom mellitus 2. typu (pozri časť 5.1) bol podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v štúdiách u dospelých.

V klinických skúšaniach so sitagliptínom u pediatrických pacientov s diabetom mellitus 2. typu vo veku 10 až 17 rokov bol profil nežiaducich reakcií porovnateľný s profilom pozorovaným u dospelých.

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

Nie sú dostupné žiadne informácie o predávkovaní fixnou kombináciou sitagliptínu/dapagliflozínu. V prípade predávkovania sa má začať vhodná podporná liečba v závislosti od klinického stavu pacienta.

Dapagliflozín

Nepreukázala sa toxicita dapagliflozínu u zdravých osôb užívajúcich jednorazové dávky až do 500 mg perorálne (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 štúdiách 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 vrátane hodnot elektrolytov v sére a biomarkerov funkcie obličiek v závislosti od dávky.

V prípade predávkovania sa má začať vhodná podporná liečba v závislosti od klinického stavu pacienta. Odstránenie dapagliflozínu hemodialýzou sa neskúmalo.

Sitagliptín

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

V prípade predávkovania sa odporúča vykonať zvyčajné podporné opatrenia, napr. odstrániť neabsorbovaný liek z gastrointestinálneho traktu, zaviesť klinické monitorovanie (vrátane EKG) a ak je to potrebné, nasadiť podpornú liečbu.

Sitagliptín je mierne dialyzovateľný. V klinických štúdiách 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.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Dapagliflozín

Dapagliflozín je vysoko účinným (K_i : 0,55 nM), selektívnym a reverzibilným inhibítorom SGLT2.

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 dotŕaženiu (afterload) srdca, čo môže mať priaznivé účinky na remodeláciu a diastolickú funkciu srdca a zachovanie funkcie obličiek. Ako sa preukázalo v štúdiách DAPA-HF, DELIVER a DAPA-CKD, prínosy dapagliflozínu týkajúce sa srdca a obličiek nie sú výlučne závislé od účinku znižujúceho hladinu glukózy v krvi a nie sú obmedzené len na pacientov s diabetom. Ďalšie účinky zahŕňajú zvýšenie hematokritu a zníženie telesnej hmotnosti.

Dapagliflozín zlepšuje hladinu glukózy v plazme nalačno aj po jedle znížením reabsorpcie glukózy obličkami, čo vedie k vylučovaniu glukózy močom. Toto vylučovanie glukózy (glykozúria) 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 odpovedi na hypoglykémiu dapagliflozín nezhoršuje normálnu endogénnu tvorbu glukózy. Dapagliflozín pôsobí nezávisle od sekrécie a účinku inzulínu. V klinických štúdiách s dapagliflozínom sa pozorovalo zlepšenie funkcie beta buniek hodnotením pomocou modelu homeostázy (*Homeostasis Model Assessment-β*, HOMA-β).

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.

Sitagliptín

Sitagliptín je člen skupiny perorálnych antihyperglykemických látok nazývaných inhibítory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4). Zlepšenie glykemickej kontroly pozorované pri tomto lieku 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) sa uvoľňujú črevom počas dňa a hladiny sa zvyšujú v odpovedi 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. Liečba s GLP-1 alebo s 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 zabraňuje hydrolýze 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 A1c (HbA1c) a zníženiu koncentrácií glukózy nalačno a po jedle. Od glukózy závislý mechanizmus sitagliptínu sa líši od mechanizmu derivátov sulfonylmočoviny, ktoré zvyšujú sekréciu inzulínu, aj keď sú hladiny glukózy nízke, a môžu u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a u zdravých jedincov 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.

Farmakodynamické účinky

Dapagliflozín

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 denne približne 70 g glukózy (čo zodpovedá 280 kcal/deň). U pacientov s diabetom mellitus 2. typu, ktorým sa podával dapagliflozín 10 mg/deň až 2 roky, sa pozorovalo trvalé vylučovanie glukózy.

Pri dapagliflozíne malo vylučovanie glukózy močom za následok aj osmotickú diurézu a zvýšený objem moču u pacientov s diabetom mellitus 2. typu. Zvýšenie objemu moču u pacientov s diabetom mellitus 2. typu liečených dapagliflozínom 10 mg zostalo zachované po 12 týždňoch a predstavovalo približne 375 ml/deň. Zvýšenie objemu moču sa spájalo s malým a prechodným zvýšením vylučovania sodíka močom, ktoré nesúviselo so zmenami koncentrácií sodíka v sére.

Prechodne (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).

Sitagliptín

V dvojdnovej štúdii u zdravých jedincov zvýšil samotný sitagliptín koncentrácie aktívneho GLP-1, kým samotný metformín zvýšil koncentrácie aktívneho a celkového GLP-1 v podobnom rozsahu. Súbežné podanie sitagliptínu a metformínu malo aditívny účinok na koncentrácie aktívneho GLP-1. Sitagliptín, ale nie metformín, zvýšil koncentrácie aktívneho GIP.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V 24-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii 3. fázy s paralelnými skupinami s 24-týždňovým predĺženým obdobím bolo 432 diabetických pacientov randomizovaných tak, aby dostávali dapagliflozín 10 mg/deň alebo placebo pridané k sitagliptínu 100 mg/deň, s metformínom alebo bez metformínu (1 500 mg/deň). Demografické a východiskové charakteristiky pacientov boli medzi jednotlivými liečbami vyvážené; priemerný vek bol ~55 rokov, 55 % boli muži, priemerná telesná hmotnosť bola ~90 kg, priemerné trvanie diabetu bolo 5,7 roka. Východiskové hladiny HbA1c a plazmatickej glukózy nalačno (fasting plasma glucose, FPG) boli 7,9 % (63,0 mmol/mol) a 162,2 mg/dl (9,0 mmol/l) u pacientov liečených dapagliflozínom a 8,0 % (64,0 mmol/mol) a 163 mg/dl (9,0 mmol/l) dostávajúcich placebo. V 24. týždni dapagliflozín významne znížil priemerné hladiny HbA1c (-0,5 % [-4,9 mmol/mol]) oproti placebo (0,0 % [+0,4 mmol/mol], rozdiel -0,5 % [-5,2 mmol/mol], $p < 0,001$). Dapagliflozín znížil telesnú hmotnosť v porovnaní s placebom (-2,1 vs. -0,3 kg) a znížil hladiny HbA1c u pacientov s východiskovými hodnotami $\geq 8,0$ % (-0,8 % [8,7 mmol/mol] oproti 0,0 % [0,3 mmol/mol]) a hladinami FPG (-24,1 mg/dl [0,2 mg/dL [0,2 mg/l mmol/l])). Glykemické a hmotnostné benefity pozorované v 24. týždni sa udržali až do 48. týždňa. Nežiaduce udalosti boli medzi skupinami vyrovnané, s výnimkou častejších symptómov genitálnych infekcií pri dapagliflozíne (24 týždňov, 19/225 [8,4 %]; 48 týždňov, 22/225 [9,8 %]) v porovnaní s placebom (24 týždňov, 1/226 [0,4 %]; 48 týždňov, 1/226 [0,4 %]).

Randomizovaná, otvorená, aktívne kontrolovaná klinická štúdia 3. fázy s paralelnými skupinami zahŕňala dospelých diabetických pacientov s HbA1c ≥ 8 % (64 mmol/mol) a ≤ 11 % (97 mmol/mol). Pacienti (N = 415) boli randomizovaní v pomere 1:1:1 na podávanie jedenkrát denne buď dapagliflozín/sitagliptín/metformín (10 mg/100 mg/1 000 mg), sitagliptín/metformín (100 mg/1 000 mg) alebo dapagliflozín/metformín (10 mg/1 000 mg). Primárnym koncovým ukazovateľom bola priemerná zmena HbA1c oproti východiskovej hodnote do 16. týždňa. V 16. týždni bolo upravené priemerné zníženie HbA1c oproti východiskovej hodnote signifikantne väčšie pri trojitom liečení dapagliflozínom/sitagliptínom/metformínom (-1,73 % [-19,9 mmol/mol])

v porovnaní so sitagliptínom/metformínom ($-1,28\%$ [$-14,1$ mmol/mol], rozdiel $-0,46\%$ [$-5,1$ mmol/mol], $p<0,001$) a v porovnaní s dapagliflozínom/metformínom ($-1,33\%$ [$-14,6$ mmol/mol], rozdiel $-0,4\%$ [$-4,4$ mmol/mol], $p<0,001$). Podiel pacientov s akoukoľvek nežiaducou príhodou bol podobný vo všetkých troch liečebných skupinách.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Dagrado vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre diabetes mellitus 2. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Dapagliflozín sa rýchlo a dobre absorboval po perorálnom podaní. 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 znížilo do 50 % a $T_{\max}$ predĺžilo 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.

Po perorálnom podaní 100 mg dávky zdravým jedincom 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.

Plazmatická AUC sitagliptínu stúpala úmerne dávke. Dávková proporcionalita 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).

Distribúcia

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.

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 %).

Biotransformácia

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 metabolizmus sprostredkovaný CYP je u ľudí minoritnou časťou klírensu.

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

Po perorálnej dávke [^{14}C] 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 induktorom CYP3A4 a CYP1A2.

Eliminácia

Po podaní jednej 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 súvisiace metabolity sa eliminujú hlavne obličkami, s menej ako 2 % nezmeneného dapagliflozínu. Po podaní 50 mg dávky [^{14}C]-dapagliflozínu sa vylúčilo 96 %, 75 % v moči a 21% v stolici. V stolici sa približne 15% dávky vylúčilo v nezmenenej forme.

Po podaní perorálnej dávky [^{14}C] sitagliptínu zdravým jedincom 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 iba minimálne kumuluje pri viacnásobných dávkach. 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 tiež 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 alebo PEPT1/2. *In vitro* sitagliptín v terapeuticky relevantných plazmatických koncentráciách neinhiboval transport sprostredkovaný OAT3 ($\text{IC}_{50}=160\text{ }\mu\text{M}$) alebo p-glykoproteínom (až do $250\text{ }\mu\text{M}$). V klinickej štúdii mal sitagliptín malý účinok na plazmatické koncentrácie digoxínu, čo naznačuje, že sitagliptín môže byť miernym inhibítorom p-glykoproteínu.

Linearita

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

Osobitné skupiny pacientov

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

Porucha funkcie obličiek

V rovnovážnom stave (20 mg dapagliflozínu jedenkrát denne počas 7 dní) bola priemerná systémová expozícia dapagliflozínu u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a miernou, stredne závažnou alebo závažnou 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 osôb s diabetom mellitus 2. typu s normálnou funkciou obličiek sa vylúčilo 85 g glukózy/deň, u osôb s miernou poruchou funkcie obličiek 52 g/deň, so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek 18 g/deň a so závažnou 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 chronickou chorobou obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek a významne sa nelíšila u pacientov s chronickou chorobou obličiek s diabetom mellitus 2. typu a bez diabetu.

Uskutočnila sa otvorená štúdia s jednorazovými dávkami na zhodnotenie farmakokinetiky zníženej dávky sitagliptínu (50 mg) u pacientov s rôznymi stupňami chronickej poruchy funkcie obličiek v porovnaní s bežnými zdravými kontrolnými osobami. Do štúdie boli zaradení pacienti s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek, ako aj pacienti s ESRD na hemodialýze. Okrem toho sa hodnotili vplyvy poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku sitagliptínu u pacientov s diabetom 2. typu a miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (vrátane ESRD) použitím populačných farmakokinetických analýz.

V porovnaní s bežnými zdravými kontrolnými osobami bola plazmatická AUC sitagliptínu zvýšená približne 1,2-násobne u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} \geq 60$ až < 90 ml/min) a 1,6-násobne u pacientov so stredne závažnou 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 bola zvýšená približne 2-násobne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} \geq 30$ až < 45 ml/min) a približne 4-násobne u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} < 30$ ml/min), vrátane pacientov s ESRD na hemodialýze. Sitagliptín bol mierne odstránený hemodialýzou (13,5 % počas 3- až 4-hodinovej hemodialýzy so začiatkom 4 hodiny po podaní dávky). Liečba týmto liekom sa nemá začať u pacientov s $\text{GFR} < 60$ ml/min a má sa ukončiť pri GFR trvalo pod 45 ml/min. Nemá sa používať ani u pacientov v konečnom štádiu renálneho ochorenia (ESRD) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

U osôb s miernou alebo stredne závažnou 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 so závažnou 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.

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre ≤ 9) nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so závažnou 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 závažná porucha funkcie pečene mala vplyv na farmakokinetiku sitagliptínu.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Zvýšenie expozície v závislosti len od veku nie je klinicky významné u osôb do 70 rokov. Zvýšenú expozíciu je však možné očakávať kvôli zníženej funkcii obličiek súvisiacej s vekom. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vytvorenie záverov o expozícii dapagliflozínu u pacientov vo veku > 70 rokov.

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

Pediatrická populácia

Farmakokinetika a farmakodynamika (glykozúria) u detí s diabetom mellitus 2. typu vo veku 10 – 17 rokov boli podobné farmakokinetike a farmakodynamike pozorovaným u dospelých s diabetom mellitus 2. typu.

Farmakokinetika sitagliptínu (jednorazová dávka 50 mg, 100 mg alebo 200 mg) bola skúmaná u pediatrických pacientov (vo veku 10 až 17 rokov) s diabetom 2. typu. V tejto populácii bola AUC sitagliptínu v plazme upravená s ohľadom na dávku približne o 18 % nižšia ako u dospelých pacientov s diabetom 2. typu užívajúcich dávku 100 mg. Tento rozdiel sa nepovažuje za klinicky významný v porovnaní s dospelými pacientmi na základe plochej závislosti FK/FD medzi dávkou 50 mg a

100 mg. U pediatrických pacientov vo veku < 10 rokov sa neuskutočnili žiadne štúdie so sitagliptínom.

Pohlavie, rasa a telesná hmotnosť

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. Preto pacienti s nízkou telesnou hmotnosťou 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.

Nie je potrebná úprava dávky v závislosti od pohlavia, rasy alebo indexu telesnej hmotnosti (body mass index, BMI). 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.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dapagliflozín

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

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

V štúdiu 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 štúdiu prenatalného a postnatalného vývoja sa dapagliflozín podával brezivým samiciam potkanov od gestačného dňa 6 po postnatalný deň 21 a mláďatá boli lieku nepriamo vystavené *in utero* a počas dojčenia. Zistil sa zvýšený výskyt alebo závažnosť dilatácie obličkovej panvičky u dospelých potomkov liečených samic, 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 vývojová 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 brezivé samice bola zrejma 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) s ohľadom na vývojovú toxicitu, najnižšia testovaná dávka, súvisí so systémovou expozíciou brezivých samic mnohonásobnej dávke, ktorá je približne 19-násobkom hodnoty u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke.

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 nepreukázala genotoxicita sitagliptínu. 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 za významné v prípade ľudí.

Štúdie reprodukčnej toxicity preukázali v súvislosti s liečbou mierne zvýšenie výskytu fetálnych malformácií rebier (chýbajúce, hypoplastické a zvlnené rebra) 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 laktujúcich potkanov (pomer mlieko/plazma: 4:1).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
manitol
hydroxypropylcelulóza
krospovidón (typ A)
koloidný oxid kremičitý bezvodý
stearát horečnatý

Filmový obal

polyvinylalkohol
makrogol 3350
oxid titaničitý (E171)
mastenec
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmom obalených tabliet, v škatuľke.

Blister (OPA/Al/PVC//Al), kalendárne balenie: 14, 28, 56, 84 alebo 98 filmom obalených tabliet, v škatuľke.

Perforované blistre s jednotlivými dávkami (OPA/Al/PVC//Al): 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 alebo 100 x 1 filmom obalená tableta, v škatuľke.

Perforované blistre s jednotlivými dávkami (OPA/Al/PVC//Al), kalendárne balenie: 14 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 84 x 1 alebo 98 x 1 filmom obalená tableta, v škatuľke.

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

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

18/0060/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2026

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).