

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dagrafors Duo 100 mg/10 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg sitagliptinu (ve formě monohydrátu sitagliptin-fosfátu) a 10 mg dapagliflozinu (ve formě monohydrátu dapagliflozin-propandiolu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Hnědožluté, oválné, bikonvexní, potahované tablety. Rozměry tablety: přibližně 15×7 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dagrafors Duo je indikován u dospělých ve věku 18 let a starších k léčbě diabetes mellitus 2. typu jako doplněk k dietě a cvičení jako substituční terapie u pacientů adekvátně kontrolovaných dapagliflozinem a sitagliptinem podávanými současně ve stejné dávce jako v kombinaci, ale jako samostatné tablety.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta obsahující 100 mg sitagliptinu/10 mg dapagliflozinu jednou denně (viz body 4.5 a 4.8).

##### Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky a do další dávky zbývá  $\geq 12$  hodin, je třeba dávku užít. Pokud dojde k vynechání dávky a do další dávky zbývá  $< 12$  hodin, zapomenutá dávka se má vynechat a další dávka se má užít v obvyklou dobu.

##### Zvláštní populace

###### *Porucha funkce ledvin*

Léčba přípravkem Dagrafors Duo se nemá používat u pacientů s glomerulární filtrační rychlostí (GFR)  $< 60$  ml/min a má být ukončena u GFR trvale  $< 45$  ml/min. Přípravek nemá být používán u pacientů v konečném stadiu renální nemoci (ESRD) (viz body 4.4 a 5.2).

###### *Porucha funkce jater*

Tento přípravek lze podávat pacientům s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater mají být vyšetřeni před zahájením a v průběhu léčby. Nedoporučuje se

podávat pacientům s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.4).

#### *Starší pacienti*

Dávku není nutno podle věku nijak upravovat. Je třeba vzít v úvahu renální funkce a riziko deplece objemu (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku u dětí a dospívajících ve věku 0 až <18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

#### Způsob podání

Přípravek Dagrafors Duo se užívá perorálně jednou denně. Lze jej užívat v kteroukoli denní dobu spolu s jídlem nebo bez něj. Tableta má být spolknuta v celku.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1 nebo anamnéza závažných hypersenzitivních reakcí, včetně anafylaktické reakce, anafylaktického šoku a angioedému, na jakýkoli inhibitor dipeptidyl-peptidázy-4 (DPP-4) (viz body 4.4 a 4.8).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Přípravek Dagrafors Duo se nemá podávat pacientům s diabetem 1. typu (viz „Diabetická ketoacidóza“ v bodě 4.4).

#### Porucha funkce ledvin

Účinnost dapagliflozinu na snižování hladiny glukózy závisí na funkci ledvin a je snížena u pacientů, kteří mají středně těžkou poruchu funkce ledvin a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin pravděpodobně zcela chybí (viz bod 4.2). U subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min) měl vyšší podíl subjektů léčených dapagliflozinem ve srovnání s placebem nežádoucí účinky - zvýšení kreatininu, fosforu, parathormonu (PTH) a hypotenzi. Tento léčivý přípravek nemá být nasazován u pacientů s GFR < 60 ml/min a léčba má být přerušena při GFR trvale pod 45 ml/min.

Fixní kombinace dapagliflozin/sitagliptin nebyla studována u těžké poruchy funkce ledvin (GFR < 30 ml/min) nebo konečného stadia renální nemoci (ESRD).

#### Použití u pacientů s poruchou funkce jater

Zkušenosti z klinických studií u pacientů s poruchou funkce jater jsou omezené. Expozice dapagliflozinu je zvýšená u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Fixní kombinaci sitagliptin/dapagliflozin lze použít u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater mají být vyšetřeni před zahájením léčby a v jejím průběhu. Tento léčivý přípravek se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

#### Akutní pankreatitida

Užívání inhibitorů DPP-4 je spojováno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy (viz bod 4.8). Pacienty je nutno poučit o charakteristickém symptomu akutní pankreatitidy: přetrvávající, těžké bolesti břicha. Po vysazení sitagliptinu (s podpurnou léčbou nebo bez ní) byl pozorován ústup pankreatitidy, nicméně byly hlášeny velmi vzácné případy nekrotizující nebo hemoragické pankreatitidy a/nebo úmrtí. V případě podezření na pankreatitidu se musí přípravek Dagrafors Duo a další potenciálně podezřelé léčivé přípravky vysadit; pokud je akutní pankreatitida potvrzena, přípravek Dagrafors Duo nesmí být znovu nasazen. U pacientů s pankreatitidou v anamnéze je nutno postupovat opatrně.

#### Použití u pacientů s rizikem objemové deplece a/nebo hypotenze

Dapagliflozin zvyšuje diurézu, což může vést k lehkému poklesu krevního tlaku, které bylo pozorováno v klinických studiích (viz bod 5.1). Toto snížení může být výraznější u pacientů s velmi vysokými koncentracemi glukózy v krvi.

Opatrnosti je třeba u pacientů, u nichž by pokles krevního tlaku způsobený dapagliflozinem mohl představovat riziko, např. pacienti léčení přípravky ke snížení vysokého krevního tlaku a s hypotenzí v anamnéze nebo starší pacienti.

Doporučuje se pečlivé sledování stavu objemu (např. fyzické vyšetření, měření krevního tlaku, laboratorní testy včetně hematokritu a elektrolytů) v případě přidružených stavů, které by mohly vést k objemové depleci (např. gastrointestinální onemocnění). Dočasné přerušování léčby tímto přípravkem se doporučuje u pacientů s objemovou deplecí, až do doby úpravy stavu (viz bod 4.8).

#### Diabetická ketoacidóza

U pacientů léčených inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), včetně život ohrožujících a fatálních případů. V řadě případů byly klinické projevy atypické a doprovázené pouze lehce zvýšenými hodnotami glukózy v krvi nižšími než 14 mmol/l (250 mg/100 ml).

Riziko diabetické ketoacidózy je třeba zvážit v případě nespecifických symptomů jako jsou nauzea, zvracení, anorexie, bolesti břicha, nadměrná žízeň, dýchací obtíže, zmatenost, neobvyklá únava nebo ospalost. Pokud se tyto symptomy objeví, pacienti mají být bez ohledu na hladinu glukózy v krvi okamžitě vyšetřeni na přítomnost diabetické ketoacidózy. U pacientů s podezřením na DKA nebo s diagnostikovanou DKA má být léčba tímto léčivým přípravkem okamžitě ukončena.

Léčba má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo vážného akutního onemocnění. U těchto pacientů je doporučeno monitorovat ketony. Upřednostňuje se zjištění hodnot ketonů v krvi před zjištěním jejich hodnot v moči. Léčbu dapagliflozinem lze opět zahájit, když se hodnoty ketonů normalizují a stav pacienta je stabilizovaný.

Před zahájením léčby tímto léčivým přípravkem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory představující predispozici ke ketoacidóze.

Mezi pacienty s vyšším rizikem DKA patří pacienti s nízkou funkční rezervou beta-buněk (např. pacienti s diabetem 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu, latentním autoimunním diabetem dospělých (LADA) nebo pacienti s anamnézou pankreatitidy), pacienti se zdravotním stavem, který vede k omezení příjmu potravy nebo vážné dehydrataci, pacienti, kterým byla snížena dávka inzulínu a pacienti se zvýšenou potřebou inzulínu v důsledku akutního onemocnění, chirurgického výkonu nebo nadměrné konzumace alkoholu. U těchto pacientů se mají inhibitory SGLT2 podávat s opatrností.

Opětovné nasazení inhibitorů SGLT2 u pacientů s anamnézou DKA při předchozí léčbě inhibitory SGLT2 se nedoporučuje, pokud nebyly zjištěny a odstraněny jiné vyvolávající příčiny.

Bezpečnost a účinnost podávání fixní kombinace sitagliptinu/dapagliflozinu u pacientů s diabetem 1. typu nebyly stanoveny a tato léčba se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. Ve studiích s dapagliflozinem u pacientů s diabetem mellitem 1. typu byla DKA hlášena často.

#### Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)

U pacientů ženského i mužského pohlaví užívajících inhibitory SGLT2 byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (zvané též Fournierova gangréna) (viz bod 4.8). Jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladný chirurgický zákrok a antibiotickou léčbu.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví kombinace příznaků zahrnujících bolest, citlivost, erytém nebo otok v oblasti genitálií nebo perinea provázených horečkou nebo

malátností. Je třeba vědět, že nekrotizující fasciitidě může předcházet urogenitální infekce nebo perineální absces. V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Dagrafors Duo vysadit a rychle zahájit léčbu (zahrnující antibiotika a chirurgický débridement).

#### Hypersenzitivní reakce

Tento léčivý přípravek nesmí být podáván pacientům, kteří měli závažnou hypersenzitivní reakci na jakýkoli inhibitor DPP-4 (viz bod 4.3).

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených sitagliptinem hlášeny závažné hypersenzitivní reakce. Tyto reakce zahrnují anafylaxi, angioedém a kožní exfoliativní stavy včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (viz bod 4.8). Propuknutí těchto reakcí nastalo během prvních 3 měsíců po zahájení léčby, několik hlášení se vyskytlo po první dávce přípravku. Jestliže je podezření na hypersenzitivní reakci, užívání přípravku Dagrafors Duo je nutno přerušit. Je třeba zhodnotit další možné příčiny této příhody a zahájit jinou léčbu diabetu.

#### Infekce močových cest

Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekce močových cest (viz bod 4.8); při léčbě pyelonefritidy nebo urosepsy je proto třeba zvážit dočasné přerušování léčby.

#### Starší pacienti ( $\geq 65$ let)

U starších pacientů může být vyšší riziko objemové deplece a je pravděpodobnější, že mohou být léčeni diuretiky.

U starších pacientů je pravděpodobnější porucha funkce ledvin a/nebo tito pacienti mohou být léčeni antihypertenzivy jako jsou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I) a blokátory receptorů pro angiotenzin II typu 1 (ARB), která mohou vyvolat změny funkce ledvin. Pro starší pacienty platí pro sledování funkce ledvin stejná doporučení jako pro ostatní pacienty (viz body 4.2 a 5.2).

#### Bulózní pemfigoid

Po uvedení na trh byl u pacientů užívajících inhibitory DPP-4 včetně sitagliptinu hlášen bulózní pemfigoid. Jestliže je podezření na bulózní pemfigoid, přípravek Dagrafors Duo se má vysadit.

#### Srdeční selhání

Zkušenosti s použitím dapagliflozinu u pacientů ve třídě New York Heart Association (NYHA) IV jsou omezené.

#### Infiltrativní kardiomyopatie

Pacienti s infiltrativní kardiomyopatií nebyli studováni.

#### Zvýšené hodnoty hematokritu

V průběhu léčby dapagliflozinem byly pozorovány zvýšené hodnoty hematokritu (viz bod 4.8). Pacienti s výrazným zvýšením hodnoty hematokritu mají být sledováni a vyšetřeni pro vyloučení hematologického onemocnění.

#### Amputace dolní končetiny

V probíhajících dlouhodobých klinických studiích s jiným inhibitorem SGLT2 byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolní končetině (především prstů na noze). Není známo, zda tato pozorování představují skupinový účinek. Podobně jako u všech pacientů s diabetem je důležité poučit pacienty o důležitosti pravidelné preventivní péče o nohy.

#### Použití s léčivými přípravky, které vyvolávají hypoglykémii

V klinických studiích sitagliptinu v monoterapii a jako součásti kombinované terapie s léčivými přípravky, o kterých není známo, že způsobují hypoglykémii (tj. metformin a/nebo agonista PPAR $\gamma$ ), byl výskyt hypoglykemie hlášený u sitagliptinu podobný jako u pacientů užívajících placebo.

Sitagliptin i dapagliflozin mohou individuálně zvyšovat riziko hypoglykemie, pokud jsou kombinovány s inzulímem nebo se sekretagogy inzulínu (viz bod 4.8). Pokud se tento léčivý přípravek použije v kombinaci

s inzulinem nebo se sekretagogy inzulínu (deriváty sulfonylmočoviny), může být vhodné snížit dávku inzulínu nebo derivátu sulfonylmočoviny pro minimalizaci rizika hypoglykemie.

#### Laboratorní vyšetření moči

Pacienti léčení tímto léčivým přípravkem mají pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je důsledkem mechanismu účinku dapagliflozinu.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Farmakodynamické interakce

##### *Diuretika*

Dapagliflozin může zvýšit diuretický účinek thiazidových a kličkových diuretik, a tak zvýšit riziko dehydratace a hypotenze (viz bod 4.4).

##### *Inzulín a sekretagoga inzulínu*

Inzulín a sekretagoga inzulínu, jako jsou deriváty sulfonylmočoviny, způsobují hypoglykémii. Proto může být nutné snížení dávky inzulínu nebo sekretagoga inzulínu za účelem minimalizace rizika hypoglykemie, při použití v kombinaci s přípravkem Dagrafors Duo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (viz bod 4.4 a 4.8).

#### Farmakokinetické interakce

Dapagliflozin se primárně metabolizuje konjugací s glukuronidem zprostředkovanou UDP glukuronosyltransferázou 1A9 (UGT1A9).

Ve studiích *in vitro* dapagliflozin neinhiboval cytochrom P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani neindukoval CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4.

Proto se neočekává, že by dapagliflozin měnil metabolickou clearance současně podávaných léčivých přípravků, které jsou metabolizovány těmito enzymy.

#### Účinek dalších léčivých přípravků na dapagliflozin nebo sitagliptin

##### *Dapagliflozin*

Interakční studie prováděné na zdravých subjektech po podání převážně jedné dávky naznačují, že farmakokinetika dapagliflozinu není změněna metforminem, pioglitazonem, sitagliptinem, glimepiridem, voglibosou, hydrochlorothiazidem, bumetanidem, valsartanem ani simvastatinem.

Při souběžném podávání dapagliflozinu s rifampicinem (induktor různých aktivních transportérů a enzymů metabolizujících léčivo) byl pozorován 22% pokles systémové expozice dapagliflozinu (AUC), nikoli však s klinicky významným účinkem na 24hodinové vylučování glukózy močí. Nedoporučuje se upravovat dávku. Neočekává se klinicky relevantní vliv jiných induktorů (např. karbamazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu).

Při souběžném podávání dapagliflozinu a kyseliny mefenamové (inhibitor UGT1A9) byl pozorován 55% vzestup systémové expozice dapagliflozinu, nikoli však klinicky významný vliv na 24hodinovou exkreci glukózy močí. Nedoporučuje se upravovat dávku.

##### *Sitagliptin*

Níže popsané klinické údaje naznačují, že riziko klinicky významných interakcí při současném podávání léčivých přípravků je nízké.

Studie *in vitro* ukázaly, že odpovědnost za omezený metabolismus sitagliptinu má primárně enzym CYP3A4 za přispění CYP2C8. U pacientů s normální funkcí ledvin, hraje metabolismus včetně cesty CYP3A4 pouze malou roli v clearance sitagliptinu. Metabolismus může hrát důležitější roli v eliminaci sitagliptinu v souboru pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stádiu onemocnění ledvin (ESRD). Z tohoto

důvodu je možné, že účinné inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klarithromycin) by mohly změnit farmakokinetiku sitagliptinu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo ESRD. Účinky účinných inhibitorů CYP3A4 v souboru pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly v klinické studii hodnoceny.

Studie transportu *in vitro* ukázaly, že sitagliptin je substrátem pro p-glykoprotein a transportér organických aniontů – 3 (OAT3). Transport sitagliptinu zprostředkovaný OAT3 byl *in vitro* inhibován probenecidem, avšak riziko klinicky významných interakcí je považováno za nízké. Současné podávání inhibitorů OAT3 nebylo *in vivo* hodnoceno.

Metformin: Současné opakované podávání metforminu v dávce 1 000 mg dvakrát denně spolu se sitagliptinem v dávce 50 mg dvakrát denně nevedlo u pacientů s diabetem 2. typu k významné změně farmakokinetiky sitagliptinu.

Cyklosporin: Byla provedena studie s cílem posoudit účinek cyklosporinu, který je účinným inhibitorem p-glykoproteinu, na farmakokinetiku sitagliptinu. Současné perorální podání jediné 100mg dávky sitagliptinu a jediné 600mg perorální dávky cyklosporinu zvýšilo hodnotu AUC sitagliptinu přibližně o 29 % a  $C_{max}$  sitagliptinu přibližně o 68 %. Tyto změny ve farmakokinetice sitagliptinu nebyly považovány za klinicky významné. Nedošlo k významné změně renální clearance sitagliptinu. Proto se ani u jiných inhibitorů p-glykoproteinu nepředpokládají významné interakce.

#### Účinky dapagliflozinu nebo sitagliptinu na jiné léčivé přípravky

##### *Dapagliflozin*

Dapagliflozim může zvyšovat renální exkreci lithia a hladiny lithia v krvi mohou poklesnout. Po zahájení léčby dapagliflozinem a změnách dávky mají být častěji monitorovány koncentrace lithia v séru. Pro monitorování sérových koncentrací lithia odešlete pacienty k lékařům, kteří léčivé přípravky s obsahem lithia předepsali.

V interakčních studiích prováděných na zdravých subjektech po podání převážně jedné dávky, neovlivnil dapagliflozin farmakokinetiku metforminu, pioglitazonu, sitagliptinu, glimepiridu, hydrochlorothiazidu, bumetanidu, valsartanu, digoxinu (substrát P-gp) nebo warfarinu (S-warfarin, substrát CYP2C9) ani antikoagulační účinky warfarinu měřené podle INR. Kombinace jedné dávky dapagliflozinu 20 mg a simvastatinu (substrát CYP3A4) vedla k 19% vzestupu AUC simvastatinu a 31% vzestupu AUC kyseliny simvastatinu. Vzestup expozice simvastatinu a kyseliny simvastatinu není považován za klinicky významný.

#### Interference se stanovením 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Nedoporučuje se monitorovat glykemii za použití metody stanovení 1,5-AG, neboť měření 1,5-AG k ověření kontroly glykemie není u pacientů, kteří užívají inhibitory SGLT2, spolehlivé. Doporučuje se používání alternativních metod ke sledování kontroly glykemie.

#### Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

##### *Sitagliptin*

Sitagliptin měl malý vliv na plazmatické koncentrace digoxinu. Při podávání digoxinu v dávce 0,25 mg současně se 100 mg sitagliptinu denně po dobu 10 dní se hodnota AUC digoxinu v plazmě zvýšila v průměru o 11 % a hodnota  $C_{max}$  v plazmě v průměru o 18 %. Nedoporučuje se žádná úprava dávky digoxinu. Přesto pacienti s rizikem toxicity digoxinu mají být sledováni v případě, že se sitagliptin a digoxin podávají současně.

Údaje *in vitro* naznačují, že sitagliptin neinhibuje ani neindukuje isoenzymy CYP450. V klinických studiích neměnil sitagliptin významným způsobem farmakokinetiku metforminu, glibenklamidu, simvastatinu,

rosiglitazonu, warfarinu ani perorálních kontraceptiv, byly tak *in vivo* získány důkazy velmi nízké tendence k vyvolávání interakcí se substráty CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 a s organickým kationtovým transportérem (organic cationic transporter, OCT). Sitagliptin může být mírným inhibítoem p-glykoproteinu *in vivo*.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Údaje o podávání dapagliflozinu a sitagliptinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie s dapagliflozinem u laboratorních potkanů prokázaly toxicitu na vyvíjející se ledviny v době odpovídající druhému a třetímu trimestru těhotenství u lidí (viz bod 5.3). Studie se sitagliptinem u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu při vysokých dávkách (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Proto se přípravek Dagrafors Duo nesmí užívat v průběhu těhotenství. Pokud se zjistí těhotenství, léčba přípravkem Dagrafors Duo se má přerušit.

### Kojení

Není známo, zda dapagliflozin a sitagliptin a/nebo jejich metabolity přecházejí do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování dapagliflozinu/metabolitů do mléka stejně jako farmakologické účinky u kojených mláďat (viz bod 5.3). Studie se sitagliptinem na zvířatech prokázaly přestup sitagliptinu do mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Proto se přípravek Dagrafors Duo nesmí užívat v průběhu kojení.

### Fertilita

Vliv dapagliflozinu a sitagliptinu na fertilitu u lidí nebyl studován. Údaje získané z experimentů na zvířatech nenaznačují žádné účinky léčby dapagliflozinem nebo sitagliptinem na fertilitu samců ani samic.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Dagrafors Duo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení nebo obsluze strojů však má být přihlédnuto k tomu, že ve studiích se sitagliptinem byla hlášena závrať. Pacienti mají být dále upozorněni na riziko hypoglykemie, pokud je přípravek Dagrafors Duo podáván v kombinaci s dalšími antidiabetiky známými tím, že vyvolávají hypoglykemie (např. deriváty sulfonylmočoviny nebo inzulin).

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

#### Dapagliflozin

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly genitální infekce.

#### Sitagliptin

Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, včetně pankreatitidy a hypersenzitivních reakcí. V kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny a inzulinem byla hlášena hypoglykemie (4,7–13,8 % u derivátů sulfonylmočoviny, 9,6 % u inzulinu) (viz bod 4.4).

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle četnosti výskytu a třídy orgánových systémů.

Četnosti výskytu jsou definovány podle následující konvence:

- velmi časté ( $\geq 1/10$ )
- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

- méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )
- vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )
- velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )
- není známo (z dostupných údajů nelze určit)

MedDRA Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Dapagliflozin	Sitagliptin
Infekce a infestace	Vulvovaginitida, balanitida a související genitální infekce <sup>*1,2</sup> Infekce močových cest <sup>*1,3</sup>	Časté	-
	Plísňové infekce <sup>**</sup>	Méně časté	-
	Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna) <sup>1,4</sup>	Velmi vzácné	-
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie	-	Vzácné
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických reakcí <sup>4,5</sup>	-	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie (při použití se SU nebo inzulinem) <sup>1,4</sup>	Velmi časté	Časté
	Objemová deplece <sup>1,6</sup>	Méně časté	-
	Žízeň	Méně časté	
	Diabetická ketoacidóza <sup>1,4,7</sup>	Vzácné	-
Poruchy nervového systému	Závrať	Časté	Méně časté
	Bolest hlavy	-	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Intersticiální plicní nemoc <sup>5</sup>	-	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Zácpa <sup>**</sup>	Méně časté	Méně časté
	Sucho v ústech <sup>**</sup>	Méně časté	-
	Zvracení <sup>5</sup>	-	Není známo
	Akutní pankreatitida <sup>4,5,8</sup>	-	Není známo
	Fatální a nefatální hemoragická a nekrotizující pankreatitida <sup>4,5</sup>	-	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka <sup>4,5,9</sup>	Časté	Není známo
	Angioedém <sup>4,5</sup>	Velmi vzácné	Není známo
	Pruritus <sup>5</sup>	-	Méně časté
	Urtikarie <sup>4,5</sup>	-	Není známo
	Kožní vaskulitida <sup>4,5</sup>	-	Není známo
	Exfoliativní kožní stavy včetně Stevensova-Johnsonova syndromu <sup>4,5</sup>	-	Není známo

	Bulózní pemfigoid <sup>5</sup>	-	Není známo
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Bolest zad <sup>*,5</sup>	Časté	Není známo
	Artralgie <sup>5</sup>	-	Není známo
	Myalgie <sup>5</sup>	-	Není známo
	Artropatie <sup>5</sup>	-	Není známo
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Dysurie	Časté	-
	Polyurie <sup>*,10</sup>	Časté	-
	Nykturie <sup>**</sup>	Méně časté	-
	Tubulointersticiální nefritida	Velmi vzácné	-
	Porucha funkce ledvin <sup>5</sup>	-	Není známo
	Akutní selhání ledvin <sup>5</sup>	-	Není známo
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Vulvovaginální pruritus <sup>**</sup>	Méně časté	-
	Pruritus genitálií <sup>**</sup>		
<b>Vyšetření</b>	Zvýšený hematokrit <sup>11</sup>	Časté	-
	Snížená renální clearance kreatininu při zahájení léčby <sup>1</sup>	Časté	
	Dyslipidemie <sup>12</sup>	Časté	
	Zvýšená hladina kreatininu v krvi při zahájení léčby <sup>**,1</sup>	Méně časté	-
	Zvýšená hladina urey v krvi <sup>**</sup>	Méně časté	-
	Snížená tělesná hmotnost <sup>**</sup>	Méně časté	-

\* Hlášeno u  $\geq 2$  % subjektů a  $\geq 1$  % subjektů více a nejméně u 3 dalších subjektů léčených dapagliflozinem 10 mg ve srovnání s placebem

\*\* Zkoušejícím hlášeno jako možná související, pravděpodobně související nebo související se studijní léčbou a hlášeno u  $\geq 0,2$  % subjektů a  $\geq 0,1$  % subjektů více a nejméně u 3 dalších subjektů léčených dapagliflozinem 10 mg ve srovnání s placebem.

<sup>1</sup> Další informace naleznete v příslušné podsekcí níže.

<sup>2</sup> Vulvovaginitida, balanitida a související genitální infekce zahrnují např. předem definované preferované termíny: vulvovaginální mykotická infekce, vaginální infekce, balanitida, mykotická genitální infekce, vulvovaginální kandidóza, vulvovaginitida, kandidová balanitida, genitální kandidóza, genitální infekce, mužská genitální infekce, infekce penisu, vulvitida, bakteriální vaginitida, vulvální absces.

<sup>3</sup> Infekce močových cest zahrnuje následující preferované termíny, uvedené v pořadí hlášené frekvence: infekce močových cest, cystitida, infekce močových cest způsobená *Escherichia coli*, infekce urogenitálního traktu, pyelonefritida, trigonitida, uretritida, infekce ledvin a prostatitida.

<sup>4</sup> Viz bod 4.4.

<sup>5</sup> Nežádoucí účinky byly identifikovány během sledování po uvedení na trh.

<sup>6</sup> Objemová deplece zahrnuje např. předem definované preferované pojmy: dehydratace, hypovolémie, hypotenze.

<sup>7</sup> Hlášeno ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ u pacientů s diabetem 2. typu (DECLARE). Frekvence je uvedena na základě ročního výskytu.

<sup>8</sup> Viz *Kardiovaskulární bezpečnostní studie TECOS* níže.

<sup>9</sup> Nežádoucí reakce byla identifikována během sledování po uvedení na trh. Vyrážka zahrnuje následující preferované termíny, uvedené v pořadí frekvence v klinických studiích: vyrážka, generalizovaná vyrážka, svědivá vyrážka, makulární vyrážka, makulopapulózní vyrážka, pustulózní vyrážka, vezikulární vyrážka a erytematózní vyrážka. V aktivních a placebem kontrolovaných klinických studiích (dapagliflozin, N=5 936, všechny kontroly, N=3 403) byla frekvence vyrážky podobná pro dapagliflozin (1,4 %) a všechny kontroly (1,4 %).

<sup>10</sup> Polyurie zahrnuje preferované termíny: polakisurie, polyurie, zvýšený výdej moči.

<sup>11</sup> Průměrné změny hematokritu oproti výchozí hodnotě byly 2,30 % u dapagliflozinu 10 mg oproti -0,33 % u placeba. Hodnoty hematokritu  $>55$  % byly hlášeny u 1,3 % subjektů léčených dapagliflozinem 10 mg oproti 0,4 % subjektů s placebem.

<sup>12</sup>Průměrná procentní změna od výchozí hodnoty pro dapagliflozin 10 mg oproti placebo byla v uvedeném pořadí: celkový cholesterol 2,5 % oproti 0,0 %; HDL cholesterol 6,0 % versus 2,7 %; LDL cholesterol 2,9 % versus -1,0 %; triglyceridy -2,7 % oproti -0,7 %.

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Dapagliflozin

#### *Vulvovaginitida, balanitida a související genitální infekce*

V souhrnné analýze 13 bezpečnostních studií byly hlášeny vulvovaginitida, balanitida a související infekční onemocnění pohlavních orgánů u 5,5 %, resp. 0,6 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Většina infekcí byla lehkých až středně závažných a odpovídala na úvodní standardní léčebné opatření a vzácně došlo k přerušení léčby dapagliflozinem. Tyto infekce byly častěji hlášeny u žen (8,4 %, resp. 1,2 % pro dapagliflozin, resp. placebo) a u subjektů s infekcí v anamnéze byla vyšší pravděpodobnost rekurence infekce.

Ve studii DECLARE byl počet pacientů se závažnými nežádoucími příhodami genitálních infekcí malý a vyvážený: 2 pacienti v každé skupině s dapagliflozinem a placebem.

Souběžně s infekčními onemocněními pohlavních orgánů byly hlášeny případy fimózy/získané fimózy a v některých případech byla nutná obřízka.

#### *Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)*

U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly hlášeny případy Fournierovy gangrény (viz bod 4.4).

Ve studii DECLARE u 17 160 pacientů s diabetem 2. typu a střední dobou expozice 48 měsíců bylo hlášeno celkem 6 případů Fournierovy gangrény, jeden ve skupině léčené dapagliflozinem a 5 ve skupině s placebem.

#### *Hypoglykemie*

Frekvence hypoglykemie závisí na typu základní léčby používané v klinických studiích s diabetem mellitem.

Ve studiích s dapagliflozinem v monoterapii, při přidání k metforminu nebo při přidání k sitagliptinu (s metforminem nebo bez metforminu) byla frekvence menších hypoglykemických epizod v léčebných skupinách podobná (< 5 %), včetně placebo až do 102 týdnů léčby. Větší hypoglykemické příhody byly v rámci všech studií méně časté a srovnatelné ve skupinách léčených dapagliflozinem nebo placebem. Ve studiích se současným podáváním derivátu sulfonylmočoviny a/nebo inzulínu byla vyšší frekvence hypoglykemie (viz bod 4.5).

Ve studii, ve které byl dapagliflozin přidán ke glimepiridu, byly menší hypoglykemické epizody v týdnech 24 a 48 častěji hlášeny ve skupině léčené dapagliflozinem 10 mg plus glimepirid (6,0 %, resp. 7,9 %) než ve skupině placebo plus glimepirid (2,1 %, resp. 2,1 %).

Ve studii, ve které byl dapagliflozin přidán k inzulínu, byly závažné hypoglykemické epizody hlášeny u 0,5 %, resp. 1,0 % subjektů léčených dapagliflozinem 10 mg plus inzulín v týdnu 24, resp. týdnu 104, a u 0,5 % subjektů, kterým bylo podáváno placebo plus inzulín v týdnu 24, resp. 104. Menší hypoglykemické epizody v týdnu 24, resp. 104 byly hlášeny u 40,3 %, resp. 53,1 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg plus inzulín a u 34,0 %, resp. 41,6 % subjektů, kterým bylo podáváno placebo plus inzulín.

Ve studii, ve které byl dapagliflozin přidán k metforminu a derivátu sulfonylmočoviny po dobu až 24 týdnů, nebyly hlášeny žádné epizody závažné hypoglykemie. Menší hypoglykemické epizody byly hlášeny u 12,8 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg plus metformin a derivát sulfonylmočoviny, a u 3,7 % subjektů, kterým bylo podáváno placebo plus metformin a derivát sulfonylmočoviny.

Ve studii DECLARE nebylo pozorováno zvýšené riziko závažné hypoglykemie při léčbě dapagliflozinem ve srovnání s placebem. Závažné příhody hypoglykemie byly hlášeny u 58 (0,7 %) pacientů léčených dapagliflozinem a u 83 (1,0 %) pacientů léčených placebem.

#### *Objemová deplece*

V souhrnné analýze 13 bezpečnostních studií byly nežádoucí účinky s podezřením na objemovou depleci (zahrnující hlášení dehydratace, hypovolémie nebo hypotenze) hlášeny u 1,1 %, resp. 0,7 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Závažné nežádoucí účinky se objevily u < 0,2 % subjektů a byly stejnoměrně rozdělené mezi dapagliflozin 10 mg a placebo (viz bod 4.4).

Ve studii DECLARE byl počet příhod s podezřením na objemovou depleci mezi léčebnými skupinami vyvážený: 213 (2,5 %), resp. 207 (2,4 %) ve skupinách s dapagliflozinem, resp. s placebem. Závažné nežádoucí příhody byly hlášeny u 81 pacientů (0,9 %), resp. u 70 pacientů (0,8 %) ve skupině s dapagliflozinem, resp. placebem. Příhody byly obecně vyvážené mezi léčebnými skupinami a v rámci podskupin věk, užívání diuretik, krevní tlak a užívání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I)/blokátorů receptorů typu 1 pro angiotensin II (ARB). U pacientů s výchozí hodnotou eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bylo 19 závažných příhod podezřelých z objemové deplece ve skupině s dapagliflozinem a 13 příhod ve skupině s placebem.

#### *Diabetická ketoacidóza u pacientů diabetes mellitus 2. typu*

Ve studii DECLARE se střední dobou expozice 48 měsíců, byly hlášeny příhody DKA u 27 pacientů ve skupině léčené dapagliflozinem 10 mg a u 12 pacientů ve skupině s placebem. Příhody se vyskytovaly rovnoměrně po celou dobu studie. Z 27 pacientů s příhodami DKA ve skupině s dapagliflozinem bylo v čase příhody 22 pacientů léčeno současně inzulinem. Spouštěcí faktory pro výskyt DKA byly očekávané pro populaci s diabetes mellitus 2. typu (viz bod 4.4).

#### *Infekce močových cest*

V souhrnné analýze 13 bezpečnostních studií byly infekce močových cest častěji hlášeny u dapagliflozinu 10 mg ve srovnání s placebem (4,7 %, resp. 3,5 %; viz bod 4.4). Většina infekcí byla lehká až středně závažná a subjekty hodnocení reagovaly na úvodní podávání standardní léčby a vzácně došlo k přerušení léčby dapagliflozinem. Tyto infekce byly častější u žen a u subjektů s předchozí anamnézou byla vyšší pravděpodobnost rekurence infekce.

Ve studii DECLARE byly hlášeny závažné příhody infekcí močových cest méně často u dapagliflozinu 10 mg ve srovnání s placebem, 79 (0,9 %) příhod, resp. 109 (1,3 %) příhod

#### *Zvýšený kreatinin*

Nežádoucí účinky související se zvýšeným kreatininem byly seskupeny (např. snížená renální clearance kreatininu, renální insuficience, zvýšený kreatinin v krvi a snížená glomerulární filtrační rychlost). V souhrnné bezpečnostní analýze 13 studií byly takto seskupené nežádoucí účinky hlášeny u 3,2 %, resp. 1,8 % pacientů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. U pacientů s normální funkcí ledvin nebo lehkým poškozením funkce ledvin (výchozí hodnota eGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) bylo toto seskupení nežádoucích účinků hlášeno u 1,3 %, resp. 0,8 % pacientů, kteří užívali dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Tyto nežádoucí účinky byly častější u pacientů s výchozí hodnotou eGFR  $\geq$  30 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (18,5 % u dapagliflozin 10 mg vs. 9,3 % u placeba).

Další vyšetření pacientů, u kterých se projevily renální nežádoucí účinky, prokázalo, že u většiny z nich došlo ke změně sérového kreatininu  $\leq$  44 mikromolů/l ( $\leq$  0,5 mg/100 ml) proti výchozí hodnotě. Tento vzestup kreatininu byl obvykle přechodný v průběhu probíhající léčby nebo reverzibilní po přerušení léčby.

Ve studii DECLARE, zahrnující starší pacienty a pacienty s poruchou funkce ledvin (eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), klesala hodnota eGFR v čase v obou léčebných skupinách. Po 1 roce byla průměrná hodnota eGFR mírně nižší a po 4 letech byla průměrná hodnota eGFR mírně vyšší ve skupině s dapagliflozinem ve srovnání se skupinou s placebem.

## Sitagliptin

Kromě výše uvedených nežádoucích účinků souvisejících s léčivem, nežádoucí účinky hlášené bez ohledu na kauzální souvislost s medikací a objevující se alespoň u 5 % pacientů léčených sitagliptinem nebo častěji zahrnovaly infekci horních cest dýchacích a nasofaryngitidu. Další nežádoucí účinky hlášené bez ohledu na kauzální souvislost s medikací, které se objevovaly častěji u pacientů léčených sitagliptinem (nedosahující 5% hranici, ale objevující se s četností vyšší o 0,5 % u sitagliptinu než v kontrolní skupině) zahrnovaly osteoartritidu a bolest končetin.

Některé nežádoucí účinky byly pozorovány častěji ve studiích kombinovaného použití sitagliptinu s jinými antidiabetickými léčivými přípravky než ve studiích se sitagliptinem v monoterapii. Tyto nežádoucí účinky zahrnovaly hypoglykémii (četnost velmi častá v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny a metforminem), chřipku (časté v kombinaci s inzulinem (s metforminem nebo bez něj)), nauzea a zvracení (časté v kombinaci s metforminem), nadýmání (časté v kombinaci s metforminem nebo pioglitazonem), zácpu (časté v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny a metforminem), periferní edém (časté v kombinaci s pioglitazonem nebo v kombinaci s pioglitazonem a metforminem), somnolenci a průjem (méně časté v kombinaci s metforminem) a sucho v ústech (méně časté v kombinaci s inzulinem (s nebo bez metforminu)).

### *Kardiovaskulární bezpečnostní studie TECOS*

Studie hodnotící výskyt kardiovaskulárních příhod při léčbě sitagliptinem (TECOS) zahrnovala v populaci všech zařazených subjektů 7 332 pacientů léčených sitagliptinem v dávce 100 mg denně (nebo 50 mg denně, pokud počáteční hodnota eGFR byla  $\geq 30$  a  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a 7 339 pacientů léčených placebem. V obou skupinách byla léčba přidána k běžné léčbě se zaměřením na standardní hladiny HbA<sub>1c</sub> a na kardiovaskulární rizikové faktory. Celková incidence závažných nežádoucích účinků byla u pacientů se sitagliptinem podobná jako u pacientů s placebem.

V populaci všech zařazených pacientů byla mezi pacienty, kteří při zahájení studie používali insulin a/nebo derivát sulfonylmočoviny, incidence závažné hypoglykemie 2,7 % u pacientů se sitagliptinem a 2,5 % u pacientů s placebem. Mezi pacienty, kteří při zahájení studie nepoužívali insulin a/nebo derivát sulfonylmočoviny, byla incidence závažné hypoglykemie 1,0 % u pacientů se sitagliptinem a 0,7 % u pacientů s placebem. Incidence případů pankreatitidy, potvrzených posouzením, byla 0,3 % u pacientů se sitagliptinem a 0,2 % u pacientů s placebem.

### Pediatrická populace

Bezpečnostní profil dapagliflozinu pozorovaný v klinické studii u dětí ve věku 10 let a starších s diabetes mellitus 2. typu (viz bod 5.1) byl podobný profilu pozorovanému v klinických studiích u dospělých pacientů.

V klinických studiích se sitagliptinem u pediatrických pacientů s diabetem mellitem 2. typu ve věku od 10 do 17 let byl profil nežádoucích účinků srovnatelný s profilem pozorovaným u dospělých.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Nejsou dostupné žádné informace týkající se předávkování fixní kombinací sitagliptinu/dapagliflozinu.

Pokud dojde k předávkování, má se zahájit vhodná podpůrná léčba odpovídající klinickému stavu pacienta.

### Dapagliflozin

Dapagliflozin nevykazuje žádnou toxicitu u zdravých subjektů po podání jednotlivých dávek až 500 mg (50násobek maximální doporučené dávky pro člověka). Subjekty hodnocení měly detekovatelnou glukózu v moči po dobu závislou na podané dávce (alespoň 5 dnů po podání dávky 500 mg), nebyla hlášena dehydratace, hypotenze nebo elektrolytová nerovnováha ani žádný klinicky významný vliv na interval QTc. Výskyt hypoglykemie byl podobný jako u placeba. V klinických studiích u zdravých dobrovolníků a subjektů s diabetem 2. typu, kterým byly podávány dávky až 100 mg (10násobek doporučené denní dávky pro člověka) jednou denně po dobu 2 týdnů byl výskyt hypoglykemie mírně vyšší než u placeba a bez závislosti na podávané dávce. Frekvence nežádoucích příhod včetně dehydratace nebo hypotenze byla podobná jako u placeba a nebyly zjištěny žádné na dávce závislé klinicky významné změny laboratorních hodnot včetně sérových elektrolytů a biologických ukazatelů funkce ledvin.

V případě předávkování je třeba zahájit vhodnou podpůrnou léčbu podle klinického stavu pacienta. Možnost odstranění dapagliflozinu hemodialýzou nebyla studována.

### Sitagliptin

V kontrolovaných klinických studiích se zdravými dobrovolníky byly podávány jednorázové dávky až 800 mg sitagliptinu. Minimální zvýšení QTc, nepovažované za klinicky významné, bylo pozorováno v jedné studii se sitagliptinem v dávce 800 mg. S dávkami nad 800 mg nejsou z klinických studií žádné zkušenosti. Ve studiích fáze I s opakovanými dávkami nebyly u sitagliptinu v dávkách do 600 mg za den podávaných po dobu až 10 dní a v dávkách až 400 mg za den podávaných po dobu až 28 dní pozorovány žádné na dávce závislé nežádoucí účinky.

V případě předávkování je vhodné použít obvyklých podpůrných opatření, např. odstranit nevstřebanou látku z trávicího ústrojí, zahájit klinické monitorování (včetně natočení elektrokardiogramu) a v případě potřeby zavést podpůrnou léčbu.

Sitagliptin je v malé míře dialyzovatelný. V klinických studiích se přibližně během 3–4hodinové dialýzy z organismu odstranilo přibližně 13,5 % dávky. Pokud by z klinického hlediska byla vhodná delší dialýza, lze o ní uvažovat. Není známo, zda lze sitagliptin dialyzovat peritoneální dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii diabetu, kromě inzulinů, kombinace perorálních antidiabetik, ATC kód: A10BD29

#### Mechanismus účinku

### Dapagliflozin

Dapagliflozin je velmi účinný ( $K_i$  0,55 nM), selektivní a reverzibilní inhibitor SGLT2. Inhibice SGLT2 dapagliflozinem snižuje reabsorpci glukózy z glomerulárního filtrátu v proximálním renálním tubulu při souběžném snížení reabsorpce sodíku, což má za následek vylučování glukózy močí a osmotickou diurézu. Dapagliflozin proto zvyšuje přísun sodíku do distálního tubulu, který zvyšuje tubuloglomerulární zpětnou vazbu a snižuje intraglomerulární tlak. To v kombinaci s osmotickou diurézou vede ke snížení objemového přetížení, snížení krevního tlaku a snížení předtížení (preload) i dotížení (afterload), což může mít příznivý vliv na remodelaci srdce a diastolickou funkci a zachování funkce ledvin. Přínosy dapagliflozinu pro srdce a ledviny nezávisí pouze na snížení glykemie a nejsou omezeny pouze na pacienty s diabetem, jak bylo prokázáno ve studiích DAPA-HF, DELIVER a DAPA-CKD. Mezi další účinky patří

zvýšení hematokritu a snížení tělesné hmotnosti.

Dapagliflozin zlepšuje plazmatické koncentrace glukózy jak nalačno, tak po jídle tím, že snižuje reabsorpci glukózy v ledvinách vedoucí k vylučování glukózy močí. Toto vylučování glukózy (glukosurický účinek) lze pozorovat po podání první dávky, přetrvává po celý 24hodinový dávkový interval a udržuje se po dobu trvání léčby. Množství glukózy odstraněné tímto mechanismem ledvinami závisí na koncentraci glukózy v krvi a GFR. U subjektů s normální glykemií má dapagliflozin nízkou tendenci vyvolávat hypoglykémii. Dapagliflozin nemá vliv na normální endogenní tvorbu glukózy jako reakci na hypoglykémii. Dapagliflozin účinkuje nezávisle na sekreci inzulínu a účinku inzulínu. V klinických studiích s dapagliflozinem bylo pozorováno zlepšení v modelu homeostázy hodnotícím funkci beta buněk (HOMA beta-cell).

SGLT2 jsou selektivně exprimovány v ledvinách. Dapagliflozin neinhibuje jiné transportéry pro glukózu důležité pro transport glukózy do periferních tkání a je > 1 400krát selektivnější pro SGLT2 než pro SGLT1, hlavní transportér v gastrointestinálním traktu zodpovědný za absorpci glukózy.

### Sitagliptin

Sitagliptin patří do skupiny perorálních antidiabetik označovaných jako inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4). Zlepšení kontroly glykemie pozorované při užívání tohoto léčivého přípravku může být zprostředkováno zvýšením koncentrace aktivních inkretinových hormonů. Inkretinové hormony včetně glukagonu podobného peptidu 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) a na glukóze dependentního inzulinotropního polypeptidu (GIP) jsou přes celý den uvolňovány střevy a jejich koncentrace se v reakci na jídlo zvyšují. Inkretiny jsou součástí endogenního systému podílejícího se na fyziologické regulaci glukózy homeostázy. Při normálních nebo zvýšených koncentracích glukózy v krvi zvyšují GLP-1 a GIP syntézu inzulínu a jeho uvolňování z pankreatických beta-buněk nitrobuňčnými signálními dráhami zahrnujícími cyklický AMP. U zvířecích modelů diabetu 2. typu se ukázalo, že podávání GLP-1 nebo inhibitorů DPP-4 zlepšuje odpověď beta-buněk na glukózu a podporuje biosyntézu a uvolňování inzulínu. Při vyšších koncentracích inzulínu se zvyšuje vychytávání glukózy tkáněmi. Navíc GLP-1 snižuje sekreci glukagonu z alfa-buněk pankreatu. Snížené koncentrace glukagonu spolu s vyššími koncentracemi inzulínu vedou ke snížení produkce glukózy játry s výsledným poklesem koncentrace glukózy v krvi. Účinky GLP-1 a GIP jsou závislé na glukóze, a to tak, že při nízkých koncentracích glukózy v krvi není stimulace uvolňování inzulínu ani potlačování sekrece glukagonu ze strany GLP-1 pozorováno. Pro GLP-1 i GIP platí, že stimulace uvolňování inzulínu je zesílena při vzestupu glukózy nad normální koncentrace. Dále platí, že GLP-1 neovlivňuje negativně normální odpověď glukagonu na hypoglykémii. Účinek GLP-1 a GIP je omezen enzymem DPP-4, který rychle rozkládá inkretinové hormony za vzniku neúčinných produktů. Sitagliptin zabráňuje hydrolyze inkretinových hormonů enzymem DPP-4 a zvyšuje tak plazmatické koncentrace účinných forem GLP-1 a GIP. Zvyšováním koncentrací účinných inkretinů zvyšuje sitagliptin uvolňování inzulínu a snižuje koncentrace glukagonu v závislosti na hodnotách glukózy. U diabetiků 2. typu s hyperglykemií vedou tyto změny v koncentracích inzulínu a glukagonu k nižším hodnotám hemoglobinu A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) a nižším koncentracím glukózy nalačno i po jídle. Glukózo–dependentní mechanismus sitagliptinu je odlišný od mechanismu účinku derivátů sulfonylmočoviny, které zvyšují sekreci inzulínu i při nízké koncentraci glukózy, a mohou tak u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a u zdravých jedinců způsobovat hypoglykémii. Sitagliptin je silným a vysoce selektivním inhibitorem enzymu DPP-4, přičemž v terapeutických koncentracích neinhibuje blízké příbuzné enzymy DPP-8 a DPP-9.

### Farmakodynamické účinky

#### Dapagliflozin

U zdravých dobrovolníků a u pacientů s diabetem 2. typu bylo pozorováno zvýšené vylučování glukózy močí po podání dapagliflozinu. U subjektů s diabetes mellitus 2. typu bylo pozorováno vylučování přibližně 70 g glukózy do moči za den (odpovídající 280 kcal/den) po podávání dapagliflozinu 10 mg denně po dobu 12 týdnů. Průkaz dlouhodobé exkrece glukózy byl podán u subjektů s diabetem mellitem 2. typu, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg po dobu 2 let.

Tato exkrece glukózy do moči po podávání dapagliflozinu u subjektů s diabetem 2. typu je též výsledkem osmotické diurézy a zvýšení objemu moči. Zvýšení objemu moči u subjektů s diabetem 2. typu léčených dapagliflozinem 10 mg bylo po 12 týdnech trvalé a dosahovalo přibližně 375 ml/den. Zvýšení objemu moči bylo doprovázeno malým a přechodným zvýšením vylučování sodíku do moči, které nemělo za následek změny sérových koncentrací sodíku.

Přechodně (po dobu 3–7 dnů) bylo zvýšeno též vylučování kyseliny močové do moči a bylo doprovázeno trvalým snížením sérové koncentrace kyseliny močové. Po 24 týdnech bylo snížení sérové koncentrace kyseliny močové v rozmezí -48,3 až -18,3 mikromolů/l (-0,87 až -0,33 mg/100 ml).

### Sitagliptin

Ve dvoudenní studii u zdravých jedinců zvyšoval samotný sitagliptin koncentrace aktivního GLP-1, zatímco samotný metformin zvyšoval koncentrace aktivního a celkového GLP-1 v podobné míře. Současné podávání sitagliptinu a metforminu mělo aditivní účinek na koncentrace aktivního GLP-1. Sitagliptin, ale nikoli metformin, zvýšil aktivní koncentrace GIP.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Ve 24týdenní randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii fáze 3 s paralelními skupinami s 24týdenní prodlouženou dobou bylo 432 diabetických pacientů randomizováno k léčbě dapagliflozinem 10 mg/den nebo placebem přidaným k sitagliptinu 100 mg/den, s metforminem nebo bez něj (1 500 mg/den). Demografické a výchozí charakteristiky pacientů byly mezi léčbami vyvážené; průměrný věk byl ~55 let, 55 % byli muži, průměrná tělesná hmotnost byla ~90 kg, průměrná doba trvání diabetu byla 5,7 roku. Výchozí hladiny HbA1c a plazmatické glukózy nalačno (FPG) byly 7,9 % (63,0 mmol/mol) a 162,2 mg/dl (9,0 mmol/l) pro dapagliflozinovou skupinu a 8,0 % (64,0 mmol/mol) a 163 mg/dl (9,0 mmol/l) pro placebo. V týdnu 24 dapagliflozin významně snížil průměrné hladiny HbA1c (-0,5 % [-4,9 mmol/mol]) oproti placebo (0,0 % [+0,4 mmol/mol], rozdíl -0,5 % [-5,2 mmol/mol],  $p < 0,001$ ). Dapagliflozin snížil tělesnou hmotnost oproti placebo (-2,1 vs -0,3 kg) a snížil hladiny HbA1c u pacientů s výchozími hodnotami  $\geq 8,0$  % (-0,8 % [8,7 mmol/mol] vs 0,0 % [0,3 mmol/mol]) a hladinami FPG (-24,1 mg/dl [-1,3 mmol/l] vs 3,8 mg/dl [0,2 mmol/l]). Glykemické a hmotnostní přínosy pozorované ve 24. týdnu byly zachovány až do 48. týdne. Nežádoucí příhody byly mezi skupinami vyvážené, kromě častějších příznaků genitálních infekcí u léčby dapagliflozinem (24 týdnů, 19/225 [8,4 %]; 48 týdnů, 22/225 [9,8 %]) ve srovnání s placebem (24 týdnů, 1/226 [0,4 %]); 48 týdnů, 1/226 [0,4 %]).

Randomizovaná, otevřená, aktivně kontrolovaná klinická studie fáze 3 s paralelními skupinami zahrnovala dospělé diabetické pacienty s HbA1c  $\geq 8$  % (64 mmol/mol) a  $\leq 11$  % (97 mmol/mol). Pacienti (N=415) byli randomizováni v poměru 1:1:1 k podávání jednou denně buď k podávání dapagliflozin/sitagliptin/metforminu (10 mg/100 mg/1000 mg), sitagliptin/metforminu (100 mg/1000 mg) nebo dapagliflozin/metforminu (10 mg/1000 mg). Primárním cílovým parametrem byla průměrná změna HbA1c od výchozí hodnoty do 16. týdne. V 16. týdnu bylo upravené průměrné snížení HbA1c oproti výchozí hodnotě významně větší při trojitě léčbě dapagliflozin/sitagliptin/metforminem (-1,73 % [-19,9 mmol/mol] ve srovnání se sitagliptin/metforminem (-1,28% [-14,1 mmol/mol], rozdíl -0,46% [-5,1 mmol/mol],  $p < 0,001$ ) a ve srovnání s dapagliflozin/metforminem (-1,33 % [-14,6 mmol/mol], rozdíl -0,4 % [-4,4 mmol/mol],  $p < 0,001$ ). Podíl pacientů s jakoukoli nežádoucí příhodou byl podobný ve všech třech léčebných skupinách.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Dagrafors Duo u všech podskupin pediatrické populace v léčbě diabetu mellitu 2. typu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

## Absorpce

Dapagliflozin byl po perorálním podání rychle a dobře absorbován. Maximální plazmatické koncentrace dapagliflozinu ( $C_{max}$ ) byly obvykle dosaženy v průběhu 2 hodin po podání na lačno. Geometrický průměr rovnovážných hodnot pro  $C_{max}$ , resp.  $AUC_t$  po podání dávky 10 mg dapagliflozinu jednou denně byl 158 ng/ml, resp. 628 ng.h/ml. Absolutní hodnota biologické dostupnosti po perorálním podání dávky 10 mg dapagliflozinu je 78 %. Podání s jídlem obsahujícím vysoký podíl tuků snížil hodnotu  $C_{max}$  dapagliflozinu až o 50 % a prodloužil  $T_{max}$  o přibližně 1 hodinu, ale neměl vliv na AUC ve srovnání s podáním na lačno. Tyto změny nejsou považovány za klinicky významné. Dapagliflozin lze tedy užívat s jídlem nebo bez jídla.

Následně po perorálním podání 100mg dávky zdravým dobrovolníkům byl sitagliptin rychle vstřebán, s vrcholem plazmatické koncentrace (medián  $T_{max}$ ) 1 až 4 hodiny po podání, průměrná hodnota AUC sitagliptinu v plazmě byla 8,52  $\mu\text{M}\cdot\text{hod}$ ,  $C_{max}$  bylo 950 nM. Absolutní biologická dostupnost sitagliptinu je přibližně 87 %. Protože současná konzumace vysoce tučného jídla a sitagliptinu nemá vliv na farmakokinetiku, lze přípravek sitagliptin užívat spolu s jídlem nebo bez něj.

Hodnota AUC v plazmě rostla v závislosti s dávkou. Závislost na dávce nebyla prokázána pro  $C_{max}$  a  $C_{24\text{hod}}$  ( $C_{max}$  rostlo rychleji než hodnota dávky a  $C_{24\text{hod}}$  rostlo pomaleji než hodnota dávky).

## Distribuce

Dapagliflozin se z přibližně 91 % váže na bílkoviny. Vazba na bílkoviny není ovlivněna různými onemocněními (např. porucha funkce ledvin nebo jater). Průměrná hodnota distribučního objemu dapagliflozinu v rovnovážném stavu je 118 litrů.

Průměrný distribuční objem v ustáleném stavu po jediné 100mg intravenózní dávce sitagliptinu zdravým dobrovolníkům je přibližně 198 litrů. Podíl sitagliptinu reverzibilně vázaného na bílkoviny v plazmě je nízký (38 %).

## Biotransformace

Dapagliflozin je intenzívně metabolizován, především za vzniku dapagliflozin 3-O-glukuronidu, který je neaktivním metabolitem. Dapagliflozin 3-O-glukuronid nebo jiné metabolity nepřispívají ke snižování hladiny glukózy. Tvorba dapagliflozin 3-O-glukuronidu je zprostředkována UGT1A9, enzymem, který je přítomen v játrech a ledvinách. Metabolismus zprostředkovaný CYP představuje u lidí minoritní metabolickou cestu.

Sitagliptin se vylučuje v nezměněné podobě převážně močí a metabolismus představuje méně důležitou cestu. Přibližně 79 % sitagliptinu se vylučuje v nezměněné podobě močí.

Po perorální dávce radioaktivně označeného [ $^{14}\text{C}$ ]sitagliptinu se přibližně 16 % vyloučilo ve formě metabolitů sitagliptinu. Ve stopových koncentracích bylo zjištěno šest metabolitů a nepředpokládá se, že by přispívaly k inhibičnímu účinku sitagliptinu na DPP-4 v plazmě. Studie *in vitro* prokázaly, že hlavním enzymem odpovídajícím za omezený metabolismus sitagliptinu je CYP3A4 s přispěním CYP2C8.

Údaje *in vitro* ukázaly, že sitagliptin není inhibítoem CYP izoenzymů CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 nebo 2B6 a neindukuje CYP3A4 a CYP1A2.

## Eliminace

Průměrný plazmatický terminální poločas eliminace ( $t_{1/2}$ ) po jednorázovém perorálním podání dapagliflozinu 10 mg zdravým subjektům byl 12,9 hodiny. Průměrná celková systémová clearance dapagliflozinu po intravenózním podání byla 207 ml/min. Dapagliflozin a jeho metabolity jsou primárně eliminovány ledvinami a méně než 2 % se vyloučí jako nezměněný dapagliflozin. Po podání dávky 50 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-

dapagliflozinu bylo nalezeno celkem 96 % dávky, 75 % v moči a 21 % ve stolici. Přibližně 15 % dávky ve stolici se vyloučilo jako mateřská látka

Po podání perorální dávky radioaktivně označeného [<sup>14</sup>C]-sitagliptinu zdravým dobrovolníkům se přibližně 100 % podaného přípravku během jednoho týdne vyloučilo stolicí (13 %) nebo močí (87 %). Zdánlivý terminální poločas  $t_{1/2}$  po 100mg perorální dávce sitagliptinu byl přibližně 12,4 hodin. Sitagliptin se při opakovaném dávkování hromadí pouze minimálně. Rychlost vylučování ledvinami představovala přibližně 350 ml/min.

Sitagliptin se vylučuje převážně ledvinami, a to aktivní tubulární sekrecí. Sitagliptin je substrátem lidského transportéru organických aniontů (human organic anion transporter-3, hOAT-3), který se může podílet na vylučování sitagliptinu ledvinami. Klinický význam hOAT-3 v transportu sitagliptinu zatím nebyl stanoven. Sitagliptin je i substrátem p-glykoproteinu, který se může podílet na zprostředkovávání vylučování sitagliptinu ledvinami. Cyklosporin, který je inhibítoem p-glykoproteinu, však rychlost vylučování sitagliptinu ledvinami nesnížil. Sitagliptin není substrátem pro OCT2 a OAT1 nebo PEPT1/2 transportéry. *In vitro* sitagliptin neinhibuje OAT3 ( $IC_{50} = 160 \mu M$ ) nebo p-glykoprotein (až do 250  $\mu M$ ) zprostředkující transport v terapeuticky důležitých plazmatických koncentracích. V klinické studii měl sitagliptin malý vliv na plazmatické koncentrace digoxinu, ukazující, že sitagliptin může být mírným inhibítoem p-glykoproteinu.

### Linearita

Expozice dapagliflozinu se proporcionálně zvyšuje se zvyšováním dávky v dávkovém rozmezí 0,1 až 500 mg a farmakokinetika se nemění po opakovaném podání denní dávky až po dobu 24 týdnů.

### Zvláštní populace

Farmakokinetika sitagliptinu byla všeobecně podobná u zdravých dobrovolníků a pacientů s diabetem 2. typu.

#### *Porucha funkce ledvin*

Subjekty s diabetem 2. typu a lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin (stanovenou na podkladě plazmatické clearance iohexolu) měly v rovnovážném stavu (dapagliflozin 20 mg denně po dobu 7 dnů) vyšší expozici dapagliflozinu v průměru o 32 %, resp. 60 %, resp. 87 % než subjekty s diabetem 2. typu a normální funkcí ledvin. Vylučování glukózy ledvinami za 24 hodin v rovnovážném stavu je velmi závislé na funkci ledvin a u subjektů s normální funkcí ledvin, resp. lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se vyloučilo 85, 52, 18, resp. 11 g glukózy/den. Vliv hemodialýzy na expozici dapagliflozinu není znám. Účinek snížené funkce ledvin na systémovou expozici byl hodnocen v populačním farmakokinetickém modelu. V souladu s předchozími výsledky byl predikovaný model AUC vyšší u pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin a významně se nelišil u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s diabetes mellitus 2. typu a bez diabetu.

Byla provedena otevřená studie s jednorázovou dávkou s cílem stanovit farmakokinetiku snížené dávky sitagliptinu (50 mg) u pacientů s různým stupněm chronické poruchy funkce ledvin ve srovnání s normálními zdravými kontrolními jedinci. Do studie byli zařazeni pacienti s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin, včetně pacientů s ESRD, kteří vyžadují hemodialýzu. Navíc byl prostřednictvím populačních farmakokinetických analýz hodnocen vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku sitagliptinu u pacientů s diabetem 2. typu a lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (včetně ESRD).

Ve srovnání s normálními zdravými kontrolními subjekty byla plazmatická AUC sitagliptinu přibližně 1,2krát vyšší u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin ( $GFR \geq 60$  až  $< 90$  ml/min) a přibližně 1,6krát vyšší u pacientů se středně těžkou poruchou ledvin ( $GFR \geq 45$  až  $< 60$  ml/min). Protože zvýšení tohoto rozsahu nejsou klinicky relevantní, úprava dávkování u těchto pacientů není nutná.

Plazmatická AUC sitagliptinu byla přibližně 2krát vyšší u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ( $GFR \geq 30$  až  $< 45$  ml/min) a přibližně 4krát vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $GFR < 30$  ml/min), včetně pacientů s ESRD, kteří vyžadují dialýzu. Sitagliptin se v menší míře odstraňoval z organismu

hemodialýzou (13,5 % během 3–4hodinové hemodialýzy zahájené 4 hodiny po podání dávky). Tento léčivý přípravek nemá být nasazován u pacientů s GFR < 60 ml/min a léčba má být přerušena při GFR trvale pod 45 ml/min. Nemá se používat ani u pacientů s ESRD (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Porucha funkce jater*

U subjektů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (skóre A a B dle Childa a Pugh) byla průměrná hodnota  $C_{max}$ , resp. AUC dapagliflozinu až o 12 %, resp. 36 % vyšší než u zdravých kontrolních subjektů. Tyto rozdíly nebyly považovány za klinicky významné. U subjektů s těžkou poruchou funkce jater (skóre C dle Childa a Pugh) byla průměrná hodnota  $C_{max}$ , resp. AUC dapagliflozinu až o 40 %, resp. 67 % vyšší než u zdravých kontrolních subjektů.

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pugh  $\leq 9$ ) není nutno dávku sitagliptinu upravovat. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pugh  $> 9$ ) nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti. Protože se však sitagliptin vylučuje převážně ledvinami, nepředpokládá se, že by těžká porucha funkce jater farmakokinetiku sitagliptinu nějak ovlivňovala.

#### *Starší pacienti ( $\geq 65$ let)*

Nebylo zjištěno klinicky významné zvýšení expozice dapagliflozinu pouze na základě věku až do 70 let. Lze však očekávat zvýšení expozice v důsledku snížení funkce ledvin v závislosti na věku. Ve věkové kategorii  $> 70$  let není dostatek údajů k formulaci závěrů o expozici u těchto pacientů.

Úprava dávky sitagliptinu podle věku není nutná. Podle údajů z populační farmakokinetické analýzy studií fáze I a II neměl věk na farmakokinetiku sitagliptinu klinicky významný vliv. Ve srovnání s mladšími jedinci byly u starších jedinců (65 až 80 let) zjištěny vyšší plazmatické koncentrace sitagliptinu, přibližně o 19 %.

#### *Pediatrická populace*

Farmakokinetika a farmakodynamika (glukosurie) u dětí s diabetes mellitus 2. typu ve věku 10–17 let byla podobná jako u dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu

Farmakokinetika sitagliptinu (jednorázová dávka 50 mg, 100 mg nebo 200 mg) byla studována u pediatrických pacientů (ve věku od 10 do 17 let) s diabetem 2. typu. Plazmatická AUC sitagliptinu upravená na dávku byla u této populace o přibližně 18 % nižší v porovnání s dospělými pacienty s diabetem 2. typu užívajícími 100mg dávku. Toto není považováno za klinicky významný rozdíl při srovnání s dospělými pacienty vzhledem k ploché závislosti PK/PD mezi dávkami 50 mg a 100 mg. U pediatrických pacientů ve věku  $< 10$  let nebyly provedeny žádné studie se sitagliptinem.

#### *Pohlaví, rasa a tělesná hmotnost*

Odhaduje se, že průměrná hodnota AUC<sub>ss</sub> dapagliflozinu je u žen o 22 % vyšší než u mužů. Neexistují klinicky relevantní rozdíly v systémové expozici mezi bělochy, černochoy a asiaty.

Bylo zjištěno, že expozice dapagliflozinu klesá se zvyšující se tělesnou hmotností. Z toho vyplývá, že pacienti s nízkou tělesnou hmotností mohou mít poněkud vyšší expozici dapagliflozinu a pacienti s velkou tělesnou hmotností poněkud nižší expozici. Rozdíly v expozici však nebyly považovány za klinicky významné.

Úprava dávky sitagliptinu podle pohlaví, věku, rasy ani indexu tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) není nutná. Podle souhrnné analýzy farmakokinetických údajů ze studií fáze I a analýzy farmakokinetických údajů z populačních studií fáze I a II neměly tyto charakteristiky na farmakokinetiku sitagliptinu žádný významný vliv.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Dapagliflozin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko

pro člověka.

Přímé podání dapagliflozinu odstaveným mladým laboratorním potkanům a nepřímá expozice v pokročilých stádiích březosti (období odpovídající 2. a 3. trimestru těhotenství u lidí s ohledem na vyzrálou ledvin) a laktace jsou každá zvlášť spojeny s vyšším výskytem a/nebo závažností dilatace ledvinných pánviček a ledvinných tubulů mláďat.

Ve studii toxicity u mláďat, pokud byl dapagliflozin podáván přímo mladým laboratorním potkanům od 21. do 90. postnatálního dne, byla dilatace ledvinných pánviček a tubulů hlášena u všech úrovní dávek; expozice mláďat u nejnižší testované dávky byla  $\geq 15$ krát vyšší než maximální doporučená dávka u lidí. Tyto nálezy byly spojeny s rostoucí hmotností ledvin a makroskopickým zvětšením ledvin v závislosti na podávané dávce a byly pozorovány u všech dávek. V průběhu přibližně 1měsíční zotavovací fáze nedošlo k úplnému obnovení stavu dilatovaných ledvinných pánviček a dilatovaných tubulů pozorovaných u mladých laboratorních potkanů.

V jiné studii zaměřené na prenatální a postnatální vývoj byly podávány dávky březím samicím od 6. gestačního dne až do 21. postnatálního dne a mláďata byla nepřímo exponována v děloze a v průběhu laktace. U dospělých potomků léčených samic byl pozorován zvýšený výskyt nebo závažnost dilatace ledvinných pánviček po podávání nejvyšší testované dávky (expozice dapagliflozinu u samic, resp. mláďat byla 1 415krát, resp. 137krát vyšší než u lidí po podání maximální doporučené dávky). Další vývojová toxicita byla omezena na snížení hmotnosti mláďat závislé na podávané dávce a byla pozorována pouze u dávek  $\geq 15$  mg/kg/den (což představuje expozici mláďat, která  $\geq 29$ krát převyšuje hodnoty u lidí po podání maximální doporučené dávky). Toxicita u samic byla zřejmá pouze u nejvyšší testované dávky a omezená na přechodné snížení tělesné hmotnosti a spotřebu potravy. Dávková úroveň, kdy nebyl zaznamenán žádný nežádoucí účinek z pohledu vývojové toxicity (NOAEL), odpovídá opakované systémové expozici samic, která převyšuje přibližně 19krát hodnotu expozice u lidí po podání maximální doporučené dávky.

### Sitagliptin

Renální a hepatická toxicita byla pozorována u hlodavců po systémové expozici 58násobně vyšší, než je expozice u člověka, přičemž žádný účinek nebyl zjištěn při 19násobné expozici u člověka. Ve 14týdenní studii u potkanů byl abnormální vývoj řezáků pozorován u potkanů při expozici 67krát vyšší, než je hodnota v klinické praxi; žádný účinek v tomto smyslu nebyl zjištěn při 58násobně vyšší expozici. Význam těchto zjištění pro člověka není znám. Přechodné fyzické známky v souvislosti s léčbou, z nichž některé naznačují neurální toxicitu, jako dýchání s otevřenými ústy, slinění, zvracení bílé pěny, ataxie, třes, snížená aktivita a/nebo shrbený postoj byly pozorovány u psů při expozici přibližně 23násobně vyšší než v klinické praxi. Při dávkách vedoucích k systémové expozici přibližně 23krát vyšší, než je expozice u člověka prokázalo navíc histologické vyšetření i velmi lehkou až lehkou degeneraci kosterního svalu. Žádný účinek v tomto smyslu nebyl zjištěn při expozici 6krát vyšší, než je hodnota expozice v klinické praxi.

V preklinických studiích se neprokázala genotoxicita sitagliptinu. U myší neměl sitagliptin kancerogenní účinky. U potkanů byla pozorována zvýšená incidence jaterních adenomů a karcinomů při systémové expozici 58krát vyšší, než je expozice u člověka. Protože se prokázalo, že u potkanů hepatotoxicita koreluje s indukci jaterní neoplazie, byla zvýšená incidence jaterních nádorů u potkanů nejspíše důsledkem chronické jaterní toxicity při uvedené vysoké dávce. Vzhledem k velkému prostoru z hlediska bezpečnosti (19násobek hodnoty bez negativního účinku NOAEL) nejsou tyto neoplastické změny považovány za významné pro člověka.

Studie reprodukční toxicity prokázaly lehce zvýšenou incidenci malformací žeber plodů (bez žeber, hypoplastická nebo zvlněná žebra) v souvislosti s podáváním látky potomkům potkanů při úrovni systémové expozice 29krát vyšší, než je expozice u člověka. U králíků byla toxicita u matek pozorována při více než 29krát vyšší expozici, než s jakou se počítá u člověka. Vzhledem k velkému rozsahu z hlediska bezpečnosti nesvědčí uvedená zjištění o významném riziku pro lidskou reprodukci. Sitagliptin se vylučuje ve značném množství do mléka kojících potkanů (poměr mléko/plazma: 4:1).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza

Mannitol

Hyprolóza

Kros повідon (typ A)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol

Makrogol 3350

Oxid titaničitý (E 171)

Mastek

Žlutý oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr (OPA/Al/PVC//Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 potahovaných tablet v krabičce.

Blistr (OPA/Al/PVC//Al), kalendářní balení: 14, 28, 56, 84 nebo 98 potahovaných tablet v krabičce.

Perforovaný jednodávkový blistr (OPA/Al/PVC//Al): 10×1, 14×1, 28×1, 30×1, 56×1, 60×1, 84×1, 90×1, 98×1 nebo 100×1 potahovaná tableta v krabičce.

Perforovaný jednodávkový blistr (OPA/Al/PVC//Al), kalendářní balení: 14×1, 28×1, 56×1, 84×1 nebo 98×1 potahovaná tableta v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Všechn nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

18/571/23-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. 4. 2025

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

15. 4. 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv [www.sukl.gov.cz](http://www.sukl.gov.cz).