

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Opventi, 100 mg + 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg sytagliptyny (w postaci sytagliptyny chlorowodoru jednowodnego) i 10 mg dapagliflozyny (w postaci amorficznej zasady dapagliflozyny).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 91 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki)

Jasnobrązowa, okrągła tabletki powlekana z oznaczeniem „101” po jednej stronie i o średnicy 9,9 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Opventi, produkt złożony o ustalonej dawce sytagliptyny i dapagliflozyny, jest wskazany do stosowania jako leczenie uzupełniające dietę i ćwiczenia fizyczne u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2:

- w celu poprawy kontroli glikemii, gdy stosowanie metforminy i sytagliptyny nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii,
- gdy pacjent był już leczony sytagliptyną w skojarzeniu z dapagliflozyną, stosowanymi jednocześnie w takiej samej dawce jak w produkcie złożonym, ale w postaci oddzielnych tabletek.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Opventi to jedna tabletki podawana raz na dobę.

Pominięcie dawki produktu leczniczego

W przypadku pominięcia dawki, jeśli do zastosowania następnej dawki pozostało ≥ 12 godzin, dawkę należy przyjąć. W przypadku pominięcia dawki, jeśli do zastosowania następnej dawki pozostało < 12 godzin, należy pominąć zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Ze względu na konieczność dostosowania dawki sytagliptyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Opventi i następnie w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia zaleca się ocenę czynności nerek.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR, ang. *glomerular filtration rate*) ≥ 60 do < 90 mL/minutę) lub pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym (GFR ≥ 45 do < 60 mL/minutę) nie jest wymagane dostosowywanie dawki.

Produkt leczniczy Opventi nie powinien być stosowany u pacjentów ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) utrzymującym się < 45 mL/minutę ani u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

Produkt leczniczy Opventi nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w zależności od wieku (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Opventi jest przyjmowany doustnie, raz na dobę.

Aby zapewnić właściwe dawkowanie i uniknąć nieprzyjemnego smaku, tabletki powlekane należy połykać w całości. Można je przyjmować z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

Nie należy stosować produktu leczniczego Opventi u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej (patrz punkt „Cukrzycowa kwasica ketonowa”).

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie inhibitorów DPP-4 wiąże się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: długotrwałym, silnym bólu brzucha. Po przerwaniu stosowania tego produktu leczniczego (z leczeniem wspomagającym lub bez niego) zaobserwowano ustąpienie zapalenia trzustki, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki i (lub) zgonu. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Opventi oraz innych potencjalnie budzących wątpliwości produktów leczniczych. W przypadku potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Opventi. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Hipoglikemia w stosowaniu skojarzonym z innymi przeciwhiperglykemicznymi produktami leczniczymi

W badaniach klinicznych z zastosowaniem sytagliptyny w monoterapii i w skojarzeniu z produktami leczniczymi, o których nie wiadomo, czy powodują hipoglikemię (np. z metforminą i (lub) agonistą receptora PPAR γ), częstość występowania hipoglikemii obserwowana podczas przyjmowania sytagliptyny była podobna do częstości występowania hipoglikemii u pacjentów przyjmujących placebo. Hipoglikemia była obserwowana podczas stosowania sytagliptyny w skojarzeniu z insuliną lub z pochodną sulfonylomocznika. Z tego względu można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

Produkt leczniczy Opventi nie powinien być stosowany u pacjentów ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) utrzymującym się < 45 mL/minutę oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*).

Skuteczność dapagliflozyny w odniesieniu do zmniejszania stężenia glukozy zależy od czynności nerek, dlatego u pacjentów z GFR < 45 mL/minutę jest ona zmniejszona, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek skuteczność leku jest znikoma (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2). W jednym badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 mL/minutę) u większej liczby pacjentów leczonych dapagliflozyną stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych, jak zwiększenie stężenia kreatyniny, fosforu, parathormonu (PTH) i hipotensję w porównaniu z placebo.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów leczonych sytagliptyną. Reakcje te obejmują anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy oraz złuszczone choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona. Początek tych reakcji występował w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a w przypadku kilku zgłoszeń – po pierwszej dawce. W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Opventi. Należy zbadać inne możliwe przyczyny zdarzenia oraz zastosować alternatywną metodę leczenia cukrzycy (patrz punkt 4.8).

Pemfigoid pęcherzowy

W okresie po wprowadzeniu skojarzenia dapagliflozyny i sytagliptyny do obrotu zgłaszano występowanie pemfigoidu pęcherzowego u pacjentów przyjmujących inhibitory DPP-4, w tym sytagliptynę. W przypadku podejrzenia pemfigoidu pęcherzowego należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Opventi.

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego Opventi nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci, u których występuje ryzyko niedoboru płynów i (lub) niedociśnienia

W związku z mechanizmem działania dapagliflozyny, produkt leczniczy Opventi zwiększa diurezę, co może skutkować nieznacznym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego obserwowanym w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1). Wyraźniej obserwuje się to u pacjentów z bardzo dużym stężeniem glukozy we krwi.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których obniżenie ciśnienia indukowane dapagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, takich jak pacjenci leczeni na nadciśnienie, pacjenci z niedociśnieniem w wywiadzie oraz pacjenci w podeszłym wieku.

W przypadku wystąpienia współistniejących schorzeń mogących prowadzić do niedoboru płynów (takich jak choroby przewodu pokarmowego), zaleca się dokładne kontrolowanie zawartości płynów (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne z uwzględnieniem wskaźnika hematokrytowego i stężenia elektrolitów). U pacjentów, u których wystąpi niedobór

płynów, należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego do czasu przywrócenia właściwej zawartości płynów w organizmie (patrz punkt 4.8).

Cukrzycowa kwasica ketonowa

U pacjentów leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w tym dapagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA, ang. *diabetes ketoacidosis*), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej wartości 14 mmol/L (250 mg/dL).

Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, dezorientacja, nietypowe zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów pod kątem cukrzycowej kwasicy ketonowej, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Należy natychmiast przerwać leczenie tym produktem leczniczym u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie produktem leczniczym Opventi można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.

Przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej.

Zwiększone ryzyko kwasicy ketonowej (DKA) może istnieć u pacjentów z niską rezerwą czynnościową komórek beta (np. u pacjentów z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub utajoną, autoimmunologiczną cukrzycą dorosłych (LADA, ang. *latent autoimmune diabetes in adults*) lub u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie), u pacjentów ze stanami, które prowadzą do ograniczenia spożywania pokarmów lub ciężkiego odwodnienia, u pacjentów, u których zredukowano dawki insuliny, i u pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, operacji chirurgicznej lub nadużywania alkoholu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania inhibitorów SGLT2 u tych pacjentów.

Nie zaleca się wznawiania leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego złożonego z sytagliptyny i dapagliflozyny w stałych dawkach u pacjentów z cukrzycą typu 1, zatem nie należy go stosować w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1. W badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 z użyciem dapagliflozyny, DKA zgłaszano z częstością występowania „często”.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

W okresie po wprowadzeniu skojarzonego produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2 (patrz punkt 4.8). Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu

lecniczego Opventi i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Zakażenia układu moczowego

Wydalenie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć przerwanie stosowania tego produktu leczniczego w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i bardziej prawdopodobne jest ich leczenie diuretykami.

U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek. Ta grupa pacjentów może też przyjmować leki, takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora angiotensyny II typu 1 (ARB), które mogą wpływać na funkcjonowanie nerek. Zalecenia dotyczące czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku, jak i dla pozostałych pacjentów (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Niewydolność serca

Doświadczenia z dapagliflozyną u pacjentów z grupy IV według NYHA (*New York Heart Association*) są ograniczone.

Kardiomiopatia w przebiegu chorób naciekowych

Podawanie dapagliflozyny nie było badane u pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu chorób naciekowych.

Zwiększony hematokryt

Podczas stosowania dapagliflozyny obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu (patrz punkt 4.8). Pacjentów ze zwiększoną wartością hematokrytu należy obserwować i badać, czy nie występuje u nich choroba hematologiczna.

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2 z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Istotna jest edukacja pacjentów z cukrzycą dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Badanie moczu

Wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni dla pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy, ze względu na mechanizm działania dapagliflozyny.

Laktoza

Produkt leczniczy Opventi w postaci tabletek powlekanych zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Produkt leczniczy Opventi zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkie, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne

Dapagliflozyna może zwiększać działanie moczopędne tiazydów i diuretyków pętlowych i może tym samym zwiększyć ryzyko odwodnienia i niedociśnienia (patrz punkt 4.4).

Insulina i substancje zwiększające wydzielanie insuliny

Insulina i substancje zwiększające jej wydzielanie, takie jak pochodne sulfonilomocznika, powodują hipoglikemię. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania tego produktu leczniczego z insuliną i substancjami zwiększającymi wydzielanie insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 2 może być konieczne zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkty 4.2 i 4.8)

Interakcje farmakokinetyczne

Wykazano brak interakcji farmakokinetycznych między dapagliflozyną a sytagliptyną u zdrowych osób po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki dapagliflozyny i sytagliptyny.

Dotychczas nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji farmakokinetycznych produktu leczniczego Opventi, jednakże badania takie przeprowadzono dla poszczególnych substancji czynnych, sytagliptyny i dapagliflozyny.

Sytagliptyna

Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że głównym enzymem odpowiedzialnym za ograniczenie metabolizmu sytagliptyny jest CYP3A4 ze współdziałaniem CYP2C8.

Dapagliflozyna

Metabolizm dapagliflozyny zachodzi głównie poprzez sprzężanie z kwasem glukuronowym z udziałem UDP-glukuronosyltransferazy 1A9 (UGT1A9).

Badania *in vitro* wykazały, iż dapagliflozyna ani nie hamuje działania cytochromu P450(CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani nie pobudza działania CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4. Dlatego też nie oczekuje się, aby dapagliflozyna zmieniała klirens metaboliczny stosowanych jednocześnie leków metabolizowanych przez powyższe enzymy.

Wpływ innych produktów leczniczych na sytagliptynę

Dane kliniczne opisane poniżej wskazują, że ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji z jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi jest niewielkie.

Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że głównym enzymem odpowiedzialnym za ograniczenie metabolizmu sytagliptyny jest CYP3A4 ze współdziałaniem CYP2C8. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek metabolizm, także z udziałem CYP3A4, ma tylko niewielki wpływ na klirens sytagliptyny. Metabolizm może być bardziej istotny w eliminacji sytagliptyny w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*). Z tego względu istnieje możliwość, że silnie działające inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir, klarytromycyna) mogą zmieniać farmakokinetykę sytagliptyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek. Wpływ silnie działających inhibitorów CYP3A4 w przypadku zaburzeń czynności nerek nie był oceniany w badaniach klinicznych.

Badania transportu leku w warunkach *in vitro* wykazały, że sytagliptyna jest substratem dla glikoproteiny p oraz transportera anionów organicznych-3 (ang. OAT3). Transport sytagliptyny, w którym pośredniczy OAT3, hamowany był w warunkach *in vitro* przez probenecyd, chociaż ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji uznawane jest za niewielkie. Jednoczesne stosowanie inhibitorów OAT3 nie było oceniane w warunkach *in vivo*.

Metformina: Jednoczesne stosowanie metforminy w wielokrotnych dawkach wynoszących 1000 mg dwa razy na dobę z sytagliptyną w dawce 50 mg nie powodowało znaczącej zmiany farmakokinetyki sytagliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Cyklosporyna: Przeprowadzono badanie w celu określenia wpływu cyklosporyny, silnego inhibitora glikoproteiny p, na farmakokinetykę sytagliptyny. Jednoczesne podanie sytagliptyny w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 100 mg z cyklosporyną w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 600 mg zwiększało wartość AUC oraz C_{max} sytagliptyny odpowiednio o około 29% i 68%. Takich zmian farmakokinetyki sytagliptyny nie uznano za istotne klinicznie. Klirens nerkowy sytagliptyny nie uległ znaczącej zmianie. Z tego względu nie należy spodziewać się znaczących interakcji z innymi inhibitorami glikoproteiny p.

Wpływ innych produktów leczniczych na dapagliflozynę

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych osób, z zastosowaniem schematu jednodawkowego, sugerują, że farmakokinetyka dapagliflozyny nie jest zmieniana przez metforminę, pioglitazon, glimepiryd, woglibozę, hydrochlorotiazyd, bumetanidynę, walsartan lub symwastatynę.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z ryfampicyną (induktor wielu transporterów i enzymów metabolizujących leki) obserwowano 22% zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na wydalanie glukozy z moczem w ciągu 24 godzin. Nie zaleca się zmiany dawkowania. Nie przewiduje się, aby stosowanie dapagliflozyny z innymi induktorami (np. karbamazepiną, fenytoiną czy fenobarbitalem) miało znaczenie kliniczne.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z kwasem mefenamowym (inhibitorem UGT1A9) obserwowano 55% zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na dobowe wydalanie glukozy z moczem. Nie zaleca się zmiany dawkowania.

Wpływ sytagliptyny na inne produkty lecznicze

Digoksyna: Sytagliptyna miała niewielki wpływ na stężenie digoksyny w osoczu krwi. W wyniku stosowania przez 10 dni digoksyny w dawce 0,25 mg jednocześnie z sytagliptyną w dawce 100 mg na dobę osoczowe AUC dla digoksyny zwiększyło się średnio o 11%, a osoczowe wartości C_{max} – o 18%. Nie zaleca się dostosowywania dawki digoksyny, jednak w przypadku jednoczesnego stosowania sytagliptyny i digoksyny należy monitorować pacjentów, u których istnieje ryzyko zatrucia digoksyną.

Dane z badań *in vitro* wskazują, że sytagliptyna nie hamuje ani nie indukuje izoenzymów CYP450. W badaniach klinicznych sytagliptyna nie powodowała znaczących zmian farmakokinetyki metforminy, gliburydu, symwastatyny, rozyglitazonu, warfaryny czy doustnych leków antykoncepcyjnych, wskazując na niewielką możliwość wchodzenia w interakcje z substratami CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i transporterem kationów organicznych (OCT, ang. *organic cationic transporter*) w warunkach *in vivo*. Sytagliptyna może być słabym inhibitorem glikoproteiny p w warunkach *in vivo*.

Wpływ dapagliflozyny na inne produkty lecznicze

Dapagliflozyna może zwiększać wydalanie litu przez nerki i stężenie litu we krwi może ulec zmniejszeniu. Po rozpoczęciu stosowania dapagliflozyny i po zmianach dawki należy częściej sprawdzać stężenie litu w surowicy. Należy skierować pacjenta do lekarza przepisującego lit, aby monitorować stężenie litu w surowicy.

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych osób z zastosowaniem głównie schematu jednodawkowego sugerują, że dapagliflozyna nie zmienia farmakokinetyki metforminy, pioglitazonu, sytagliptyny, glimepirydu, hydrochlorotiazynu, bumetanidu, walsartanu, digoksyny (substrat P-gp) czy warfaryny (S-warfaryna, substrat CYP2C9) ani działania przeciwzakrzepowego warfaryny, co zbadano za pomocą INR (ang. *International Normalized Ratio*, międzynarodowy współczynnik

znormalizowany). Jednoczesne zastosowanie dapagliflozyny w dawce 20 mg i symwastatyny (substrat CYP3A4) powodowało 19% zwiększenie AUC symwastatyny i 31% zwiększenie AUC aktywnej postaci symwastatyny (kwasu). Zwiększenia ekspozycji symwastatyny i aktywnej postaci symwastatyny (kwasu) nie uważa się za znaczące klinicznie.

Wpływ na oznaczenie 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Monitorowanie kontroli glikemii z wykorzystaniem oznaczenia 1,5-AG nie jest zalecane, ponieważ wyniki oznaczenia 1,5-AG nie są wiarygodne w ocenie kontroli glikemii pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Należy stosować alternatywne metody monitorowania kontroli glikemii.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest adekwatnych danych dotyczących stosowania sytagliptyny i dapagliflozyny u kobiet w ciąży.

Badania sytagliptyny na zwierzętach wykazały jej toksyczny wpływ na reprodukcję w przypadku stosowania dużych dawek (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Badania dapagliflozyny na szczurach wykazały jej toksyczny wpływ na rozwijające się nerki w okresie odpowiadającym drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciąży u ludzi (patrz punkt 5.3). Z powodu braku danych dotyczących stosowania u ludzi nie zaleca się podawania produktu leczniczego Opventi w okresie ciąży.

Jeśli w trakcie leczenia u pacjentki zostanie stwierdzona ciąża, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Opventi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sytagliptyna i dapagliflozyna i (lub) ich metabolity przenikają do mleka kobiet. Badania na zwierzętach wykazały, że sytagliptyna przenika do mleka samic zwierząt. Dostępne dane z badań farmakodynamicznych i toksykologicznych na zwierzętach wykazały, że dapagliflozyna i jej metabolity przenikają do mleka, jak również, że wywierają wpływ na karmione potomstwo, związany z właściwościami farmakologicznymi tych substancji (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/dziecka karmionego piersią.

Nie należy stosować produktu leczniczego Opventi w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu sytagliptyny i dapagliflozyny na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie sugerują wpływu leczenia sytagliptyną lub dapagliflozyną na płodność kobiet i mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Opventi nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Niemniej jednak, podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że w przypadku stosowania sytagliptyny zgłaszano występowanie zawrotów głowy i senności. Ponadto należy ostrzec pacjenta o ryzyku wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania produktu leczniczego Opventi w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika lub z insuliną.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Sytagliptyna i dapagliflozyna w skojarzeniu

Wykazano, że produkt leczniczy Opventi jest biorównoważny sytagliptynie i dapagliflozynie podawanym w skojarzeniu (patrz punkt 5.2). Dotychczas nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych dotyczących leczenia produktem leczniczym Opventi w postaci tabletek powlekanych.

Sytagliptyna: Zgłaszano ciężkie działania niepożądane, w tym zapalenie trzustki i reakcje nadwrażliwości. Zgłaszano występowanie hipoglikemii podczas stosowania produktu leczniczego w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika (4,7–13,8%) i insuliną (9,6%) (patrz punkt 4.4).

Dapagliflozyna: W badaniach klinicznych w cukrzycy typu 2 ponad 15 000 pacjentów otrzymywało leczenie dapagliflozyną.

Pierwszą ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji przeprowadzono we wstępnie zdefiniowanej sumarycznej analizie 13 krótkotrwałych (maksymalnie 24-tygodniowych) badań klinicznych kontrolowanych placebo, z udziałem 2360 pacjentów leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg oraz 2295 otrzymujących placebo.

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną w cukrzycy typu 2 (badanie DECLARE, patrz punkt 5.1) 8574 pacjentów otrzymywało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 8569 pacjentów otrzymywało placebo; mediana czasu ekspozycji wyniosła 48 miesięcy. Łącznie ekspozycja na dapagliflozynę wyniosła 30 623 pacjento-lat.

Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej w badaniach klinicznych były zakażenia narządów płciowych.

Przewlekła choroba nerek

W badaniu wpływu leczenia dapagliflozyną na nerki u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (badanie DAPA-CKD) 2149 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2149 pacjentów otrzymywało placebo; mediana czasu ekspozycji wyniosła 27 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała pacjentów z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy, z eGFR od ≥ 25 do ≤ 75 mL/minutę/1,73 m² oraz z albuminurią (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu [UACR, ang. *urine albumin creatinine ratio*] ≥ 200 i ≤ 5000 mg/g). Leczenie było kontynuowane, jeśli wartość eGFR zmniejszyła się do poziomu poniżej 25 mL/minutę/1,73 m². Ogólny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa dapagliflozyny.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa jest oparty na badaniach klinicznych i doświadczeniu po wprowadzeniu do obrotu poszczególnych składników. Działania niepożądane podano poniżej (Tabela 1) według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo^a i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu poszczególnych składników

Układy i narządy	Częstość występowania działania niepożądanego					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki, prąca i powiązane zakażenia narządów płciowych ^{1,*b}	Zakażenie grzybicze ^{1,**}		Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) ¹	

Układy i narządy	Częstość występowania działania niepożądanego					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
		Zakażenia układu moczowego ^{*,c}				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Trombocytopenia ²		
Zaburzenia układu immunologicznego						Reakcje nadwrażliwości, w tym odpowiedzi anafilaktyczne ^{2,3}
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną) ^{1,2}		Niedobór płynów ^{1,d} Wzmożone pragnienie ^{1,**}	Cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 2) ^{1,i}		
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy ² , zawroty głowy ^{1,2}				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						Śródmiąższowa choroba płuc ³
Zaburzenia żołądka i jelit			Zaparcia ^{1,2,**} Suchość w jamie ustnej ^{1,**}			Wymioty ^{2,3} Ostre zapalenie trzustki ^{2,3} Martwicze lub krwotoczne zapalenie trzustki ze skutkiem śmiertelnym lub bez ^{2,3}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka ^{1,h,2,3}	Świąd ^{2,3}		Obrzęk naczynioruchowy ¹	Pokrzywka ^{2,3} Zapalenie naczyń skóry ^{2,3} Złuszczające choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona ^{2,3} Pemfigoid pęcherzowy ^{2,3}
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców ^{1,2,3,*}				Bóle stawów ^{2,3} Bóle mięśni ^{2,3} Artropatia ^{2,3}
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Dysuria Wielomocz ^{1,*e}	Nokturia ^{1,**}		Cewkowo-śródmiaższowe zapalenie	Zaburzenia czynności nerek ^{2,3} Ostra

Układy i narządy	Częstość występowania działania niepożądanego					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
					nerek ¹	niewydolność nerek ^{2,3}
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Świąd sromu i pochwy ^{1,**} Świąd narządów płciowych ^{1,**}			
Badania diagnostyczne		Zwiększony hematokryt ^{1,f} Zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego ¹ Dyslipidemia ^{1,g}	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia początkowego ^{1,**} Zwiększenie stężenia mocznika we krwi ^{1,**} Zmniejszenie masy ciała ^{1,**}			

¹ Związane z DAPA

² Związane z SITA

³ Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu – dotyczy SITA.

^a Tabela przedstawia dane z badań klinicznych trwających do 24 tygodni (krótkotrwałe) bez względu na ochronę glikemiczną – dotyczy działań niepożądanych DAPA.

^b Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądźci prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych dotyczą wcześniej zdefiniowanych określeń: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołądźci prącia, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądźci wywołane przez Candida, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie prącia, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.

^c Zakażenie dróg moczowych dotyczy następujących określeń, wyszczególnionych według częstotliwości raportowania: zakażenie dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie dróg moczowych Escherichia, zapalenie dróg moczowo-płciowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie trójkąta pęcherza, zapalenie cewki moczowej, zapalenie nerek i zapalenie gruczołu krokowego.

^d Niedobór płynów dotyczy m.in. wcześniej zdefiniowanych określeń: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie.

^e Wielomocz obejmuje preferowane określenia: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu.

^f Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów stosujących DAPA w dawce 10 mg wynosiły 2,30% vs. -0,33% w grupie placebo. Wartości hematokrytu >55% raportowano u 1,3% pacjentów stosujących DAPA w dawce 10 mg vs. 0,4% w grupie placebo.

^g Średnie zmiany procentowe względem wartości początkowej u pacjentów stosujących DAPA w dawce 10 mg vs. placebo, wynosiły: całkowity cholesterol 2,5% vs. 0,0%; frakcja HDL cholesterolu 6,0% vs. 2,7%; frakcja LDL cholesterolu 2,9% vs. -1,0%; triglicerydy -2,7% vs. -0,7%.

^h Działanie niepożądane stwierdzono po wprowadzeniu do obrotu. Wysypka obejmuje następujące zalecane terminy, wymienione w kolejności częstotliwości występowania w badaniach klinicznych: wysypka, wysypka uogólniona, wysypka ze świądem, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa i wysypka rumieniowa. W badaniach klinicznych z aktywnym komparatorem oraz kontrolowanych placebo (DAPA, n = 5936; cała grupa kontrolna, n = 3403) częstość występowania wysypki była podobna w przypadku DAPA (1,4%) i wszystkich grup kontrolnych (1,4%).

ⁱ Zgłaszana w badaniu skutków leczenia w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z cukrzycą typu 2

(DECLARE). Częstość występowania jest oparta na odsetku rocznym.

* Zgłaszano u $\geq 2\%$ pacjentów stosujących DAPA w dawce 10 mg i o $\geq 1\%$ częściej i co najmniej 3 osoby więcej niż w grupie placebo.

** Zgłaszane przez badaczy jako możliwie mające związek, prawdopodobnie mające związek lub mające związek z leczeniem u $\geq 0,2\%$ osób i o $\geq 0,1\%$ częściej i co najmniej 3 osoby więcej leczonych DAPA w dawce 10 mg w porównaniu z placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Sytagliptyna

Oprócz przedstawionych powyżej działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego, działania niepożądane zgłaszane niezależnie od związku przyczynowego z produktem leczniczym i występujące z częstością co najmniej 5% lub częściej u pacjentów leczonych sytagliptyną obejmowały zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenie błony śluzowej nosogardła. Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane niezależnie od związku przyczynowego z produktem leczniczym, które występowały częściej u pacjentów leczonych sytagliptyną (bez osiągnięcia poziomu 5%, ale występujące z częstością o 0,5% większą u pacjentów leczonych sytagliptyną niż w grupie kontrolnej), obejmowały zapalenia kości i stawów oraz ból kończyn.

Obserwowano większą częstość występowania niektórych działań niepożądanych przy stosowaniu sytagliptyny w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi w porównaniu z badaniami sytagliptyny stosowanej w monoterapii. Obejmowały one hipoglikemię (działanie niepożądane występowało bardzo często w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą), grypę [często przy stosowaniu z insuliną (zarówno z metforminą, jak i bez niej)], nudności i wymioty (często przy stosowaniu z metforminą), wzdęcia (często przy stosowaniu z metforminą lub pioglitazonem), zaparcia (często w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą), obrzęki obwodowe (często przy stosowaniu z pioglitazonem oraz w leczeniu skojarzonym z pioglitazonem i metforminą), senność i biegunkę (niezbyt często przy stosowaniu z metforminą) oraz suchość w ustach [niezbyt często przy stosowaniu z insuliną (zarówno z metforminą, jak i bez niej)].

Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS

Do badania TECOS (ang. *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sytagliptin*), oceniającego wpływ sytagliptyny na układ sercowo-naczyniowy, włączono 7332 pacjentów leczonych sytagliptyną w dawce 100 mg na dobę (lub 50 mg na dobę, jeśli wartość początkowa eGFR wynosiła ≥ 30 i < 50 mL/minutę/1,73 m²) oraz 7339 pacjentów z populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem otrzymujących placebo.

Obie metody leczenia stosowano jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem zmierzającym do regionalnych docelowych wartości dla HbA_{1c} i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (CV, ang. *cardiovascular*). Całkowita częstość występowania ciężkich działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących sytagliptynę była podobna do tej obserwowanej u pacjentów otrzymujących placebo.

W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem wśród pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia badania stosowali insulinę i (lub) pochodną sulfonilomocznika częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie pacjentów leczonych sytagliptyną wynosiła 2,7% i 2,5% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Wśród pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia badania nie stosowali insuliny i (lub) pochodnej sulfonilomocznika, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie pacjentów leczonych sytagliptyną wynosiła 1,0% i 0,7% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania obiektywnie potwierdzonych przypadków zapalenia trzustki w grupie pacjentów leczonych sytagliptyną wynosiła 0,3% i 0,2% w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

Dapagliflozyna

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powiązane zakażenia narządów płciowych

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powięzi oraz zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 5,5% osób stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,6% osób stosujących placebo. Większość zakażeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na rozpoczęte standardowe leczenie i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 8,4% i 1,2% dla dapagliflozyny i placebo), a pacjenci, którzy mieli podobne zakażenia w wywiadzie, częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

W badaniu DECLARE liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi zakażeń narządów płciowych była niewielka: po 2 pacjentów w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo.

W badaniu DAPA-CKD u 3 (0,1%) pacjentów stwierdzono ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące zakażenia narządów płciowych w grupie otrzymującej dapagliflozynę i żadnego takiego zdarzenia w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną u 3 (0,1%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażenia narządów płciowych, a w grupie otrzymującej placebo nie było żadnego takiego przypadku. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące zakażenia narządów płciowych lub zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażenia narządów płciowych nie były zgłaszane u żadnego pacjenta bez cukrzycy.

Jednocześnie z zakażeniami narządów płciowych notowano przypadki stulejki lub stulejki nabytej podczas stosowania dapagliflozyny, przy czym w niektórych przypadkach konieczne było obrzezanie.

Martwicze zapalenie powięzi kroczka (zgorzel Fourniera)

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia zgorzeli Fourniera u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2, w tym dapagliflozynę (patrz punkt 4.4).

W badaniu DECLARE z udziałem 17 160 pacjentów z cukrzycą typu 2 i średnim czasem ekspozycji wynoszącym 48 miesięcy zgłoszono w sumie 6 przypadków zgorzeli Fourniera, jeden w grupie leczonej dapagliflozyną i 5 w grupie placebo.

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależy od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w badaniach klinicznych z cukrzycą.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą lub w leczeniu skojarzonym z sytagliptyną (z metforminą lub bez niej), częstość występowania zdarzeń lekkiej hipoglikemii była podobna (< 5%) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo do 102 tygodni leczenia. We wszystkich badaniach klinicznych zdarzenia ciężkiej hipoglikemii występowały niezbyt często, a częstość ta była porównywalna w grupie leczonej dapagliflozyną i w grupie placebo. Częstość występowania hipoglikemii była większa w badaniach klinicznych, w których dodatkowo podawano pochodną sulfonilomocznika lub insulinę (patrz punkt 4.5).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo glibepiryd, w tygodniach 24 i 48, częściej obserwowano lekką hipoglikemię w grupie pacjentów stosujących glibepiryd z dapagliflozyną w dawce 10 mg (6,0% i odpowiednio 7,9%), niż w grupie pacjentów stosujących glibepiryd z placebo (2,1% i odpowiednio 2,1%).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę, w 24. i 104. tygodniu obserwowano zdarzenia ciężkiej hipoglikemii odpowiednio u 0,5% i 1,0% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę. W 24. i 104. tygodniu obserwowano zdarzenia lekkiej hipoglikemii odpowiednio u 40,3% i 53,1% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 34,0% i 41,6% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę.

W badaniu, w którym stosowano dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika przez okres do 24 tygodni nie odnotowano ciężkiej hipoglikemii. Lekką hipoglikemię stwierdzono u 12,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika oraz u 3,7% pacjentów, którzy otrzymywali placebo łącznie z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika.

W badaniu DECLARE nie obserwowano zwiększonego ryzyka ciężkiej hipoglikemii pod wpływem leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo. Zdarzenia ciężkiej hipoglikemii zgłoszono u 58 (0,7%) pacjentów leczonych dapagliflozyną oraz 83 (1,0%) pacjentów leczonych placebo.

W badaniu DAPA-CKD zdarzenia ciężkiej hipoglikemii zgłoszono u 14 (0,7%) pacjentów z grupy otrzymującej dapagliflozynę i u 28 (1,3%) pacjentów z grupy placebo; zdarzenia te były obserwowane tylko u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Niedobór płynów

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań reakcje sugerujące niedobór płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 1,1% pacjentów stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u < 0,2% pacjentów i były zrównoważone w obydwu grupach, z dapagliflozyną w dawce 10 mg i z placebo (patrz punkt 4.4).

W badaniu DECLARE liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów była wyważona pomiędzy grupami terapeutycznymi: 213 (2,5%) oraz 207 (2,4%) odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane były zgłaszane u 81 (0,9%) i 70 (0,8%) pacjentów odpowiednio z grupy leczonej dapagliflozyną i placebo. Zdarzenia były na ogół wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, stosowanie leków moczopędnych, ciśnienie tętnicze oraz stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I) / antagonistów receptora angiotensyny II typu 1 (ARB). U pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 60 mL/minutę/1,73 m² odnotowano 19 ciężkich zdarzeń niepożądanych sugerujących niedobór płynów w grupie leczonej dapagliflozyną oraz 13 zdarzeń w grupie placebo.

W badaniu DAPA-CKD liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów wyniosła 120 (5,6%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 84 (3,9%) w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną u 16 (0,7%) pacjentów wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane z objawami sugerującymi niedobór płynów, a w grupie placebo zdarzenia te wystąpiły u 15 (0,7%) pacjentów.

Cukrzycowa kwasica ketonowa w cukrzycy typu 2

W badaniu DECLARE, przy medianie czasu ekspozycji wynoszącej 48 miesięcy, zdarzenia DKA (ang. *diabetes ketoacidosis*, DKA) były zgłaszane u 27 pacjentów z grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg oraz u 12 pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Występowanie zdarzeń było rozłożone równomiernie w całym okresie badania. Spośród 27 pacjentów ze zdarzeniami DKA w grupie leczonej dapagliflozyną 22 jednocześnie otrzymywało leczenie insuliną w chwili wystąpienia zdarzenia. Czynniki wywołujące DKA były zgodne z przewidywaniami dla populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 (patrz punkt 4.4).

W badaniu DAPA-CKD u żadnego pacjenta z grupy leczonej dapagliflozyną nie zgłoszono zdarzeń DKA, a w grupie otrzymującej placebo zdarzenia te zgłoszono u 2 pacjentów z cukrzycą typu 2.

Zakażenia układu moczowego

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zakażenia układu moczowego częściej zgłaszano w przypadku dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 4,7% vs. 3,5%; patrz punkt 4.4). Większość zakażeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na rozpoczęte standardowe leczenie i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia częściej zgłaszano wśród kobiet, a pacjenci z zakażeniem układu moczowego w wywiadzie częściej ulegały zakażeniom nawracającym.

W badaniu DECLARE ciężkie zdarzenia zakażeń układu moczowego były zgłaszane rzadziej po

zastosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo, odpowiednio 79 (0,9%) zdarzeń w porównaniu z 109 (1,3%) zdarzeniami.

W badaniu DAPA-CKD liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi zakażeń układu moczowego wyniosła 29 (1,3%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 18 (0,8%) w grupie placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną u 8 (0,4%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażeń układu moczowego, a w grupie placebo były 3 (0,1%) takie przypadki. Liczba pacjentów bez cukrzycy zgłaszających ciężkie zdarzenia niepożądane zakażeń układu moczowego lub zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażeń układu moczowego była podobna w grupach terapeutycznych (6 [0,9%] w por. z 4 [0,6%] dla ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz 1 [0,1%] w porównaniu z 0 zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo).

Wzrost wartości kreatyniny

Działania niepożądane mające związek ze wzrostem kreatyniny zostały ujęte grupowo (np. obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny, zaburzenia czynności nerek, wzrost kreatyniny we krwi i zmniejszone tempo przesączania kłębuszkowego). W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań ta grupa działań niepożądanych była zgłaszana odpowiednio u 3,2% i 1,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (początkowe eGFR ≥ 60 mL/minutę/1,73 m²) ta grupa działań niepożądanych była zgłaszana odpowiednio u 1,3% i 0,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. Te działania niepożądane były częstsze u pacjentów z początkowym eGFR ≥ 30 i < 60 mL/minutę/1,73 m² (18,5% dla dapagliflozyny 10 mg vs. 9,3% dla placebo).

Dalsza ocena pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami wykazała, że u większości doszło do zmiany wartości kreatyniny w surowicy o ≤ 44 mikromole/L ($\leq 0,5$ mg/dL) w stosunku do wartości początkowych. W trakcie kontynuowania terapii obserwowany wzrost kreatyniny był generalnie przemijający bądź odwracalny w przypadku zaprzestania leczenia.

W badaniu DECLARE, obejmującym pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 60 mL/minutę/1,73 m²), eGFR zmniejszał się z czasem w obu grupach terapeutycznych. Po upływie 1 roku średnia wartość eGFR była nieco mniejsza, a po 4 latach średnia wartość eGFR była nieco większa w grupie leczonej dapagliflozyną w porównaniu z grupą placebo.

W badaniu DAPA-CKD wartość eGFR zmniejszyła się z czasem zarówno w grupie otrzymującej dapagliflozynę, jak i w grupie placebo. Początkowe (dzień 14.) zmniejszenie średniej wartości eGFR wyniosło -4,0 mL/minutę/1,73 m² w grupie otrzymującej dapagliflozynę i -0,8 mL/minutę/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo. Po 28 miesiącach zmiana w eGFR względem wartości wyjściowych wyniosła -7,4 mL/minutę/1,73 m² w grupie otrzymującej dapagliflozynę i -8,6 mL/minutę/1,73 m² w grupie placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest informacji dotyczących przedawkowania produktu leczniczego złożonego ze sytagliptyny i dapagliflozyny w stałej dawce. W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe leczenie podtrzymujące zgodne ze stanem klinicznym pacjenta. Uzasadnione jest zastosowanie zwykłych środków wspomagających, np. usunięcie niewchłoniętego produktu leczniczego z przewodu pokarmowego, obserwacja kliniczna (w tym wykonanie elektrokardiogramu) oraz, jeśli zajdzie potrzeba, podjęcie leczenia podtrzymującego.

Sytagliptyna

W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych osób i z grupą kontrolną sytagliptyna była podawana w pojedynczych dawkach wynoszących do 800 mg. W jednym badaniu z zastosowaniem sytagliptyny w dawce wynoszącej 800 mg obserwowano minimalne wydłużenie odstępu QTc, którego nie uznano za istotne klinicznie. Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania w badaniach klinicznych dawek większych niż 800 mg. W badaniach fazy I z zastosowaniem dawek wielokrotnych nie stwierdzono żadnych klinicznych działań niepożądanych zależnych od dawki w przypadku podawania sytagliptyny w dawkach do 600 mg na dobę w okresach do 10 dni i 400 mg na dobę w okresach do 28 dni.

Sytagliptynę można w umiarkowanej ilości usunąć za pomocą dializoterapii. W badaniach klinicznych podczas hemodializy trwającej od 3 do 4 godzin usunięto około 13,5% podanej dawki. W określonych stanach klinicznych można rozważyć zastosowanie przedłużonej hemodializy. Nie wiadomo, czy sytagliptynę można usunąć za pomocą dializy otrzewnowej.

Dapagliflozyna

Dapagliflozyna nie wywiera toksycznego wpływu po zastosowaniu pojedynczych doustnych dawek do 500 mg (50-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) u zdrowych osób. U tych osób, przez okres zależny od dawki (co najmniej 5 dni dla dawki wynoszącej 500 mg), w moczu występowała glukoza, ale nie odnotowano przypadków odwodnienia, hipotensji czy nierównowagi elektrolitowej, jak również klinicznie znaczącego wpływu na odstęp QTc. Częstość występowania hipoglikemii była taka sama jak w grupie placebo. W badaniach klinicznych, w których stosowano dawki do 100 mg (10-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) raz na dobę przez okres 2 tygodni u zdrowych osób i u pacjentów z cukrzycą typu 2, częstość występowania hipoglikemii była nieznacznie większa niż w grupie placebo i nie była zależna od dawki. Odsetek działań niepożądanych, w tym odwodnienie lub hipotensja, był podobny do tego z grupy placebo. Nie obserwowano również klinicznie znaczących, zależnych od dawki zmian w wynikach badań laboratoryjnych, w tym w stężeniu elektrolitów i biomarkerów czynności nerek. Nie prowadzono badań dotyczących usuwania dapagliflozyny za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, złożone leki doustne, zmniejszające stężenie glukozy we krwi, kod ATC: A10BD29

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Opventi jest lekiem złożonym zawierającym sytagliptynę oraz dapagliflozynę o uzupełniających się mechanizmach działania prowadzących do poprawy kontroli glikemii. Sytagliptyna, poprzez wybiórcze hamowanie dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4), zwiększa zależne od stężenia glukozy we krwi wydzielanie insuliny (efekt inkretynowy). Dapagliflozyna, wybiórczy inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2), hamuje nerkową reabsorpcję glukozy niezależnie od insuliny. Działania obu produktów leczniczych są zależne od stężenia glukozy w

osoczu.

Sytagliptyna należy do klasy doustnych leków hipoglikemizujących nazywanych inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4).

Poprawa kontroli glikemii obserwowana podczas stosowania sytagliptyny może być wynikiem pośrednictwa w zwiększaniu stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn. Hormony z grupy inkretyn, w tym glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) oraz zależny od glukozy polipeptyd insulinotropowy (GIP), są uwalniane w jelicie przez cały dzień, a ich stężenie zwiększa się w odpowiedzi na spożycie pokarmu. Inkretyny stanowią część systemu endogennego uczestniczącego w fizjologicznej kontroli homeostazy glukozy. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest prawidłowe lub zwiększone, GLP-1 oraz GIP zwiększają syntezę insuliny i uwalnianie jej z komórek beta trzustki poprzez wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne z uwzględnieniem cyklicznego AMP.

Dapagliflozyna jest bardzo silnym (K_i : 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2). Dapagliflozyna blokuje reabsorpcję przefiltrowanej glukozy z odcinka S1 kanalika nerkowego, co skutecznie prowadzi do zmniejszenia stężenia glukozy we krwi w sposób zależny od glukozy i niezależny od insuliny.

Dapagliflozyna poprawia stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku poprzez zmniejszanie nerkowej reabsorpcji glukozy, co prowadzi do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki, trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dlatego u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi dapagliflozyna ma mniejszą skłonność do powodowania hipoglikemii. Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta).

SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest > 1400 razy bardziej selektywna dla SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.

Zahamowanie SGLT2 przez dapagliflozynę zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej w proksymalnym kanaliku nerkowym z jednoczesnym zmniejszeniem reabsorpcji sodu, prowadząc do wydalania glukozy z moczem i osmozy diuretycznej. Z tego względu, dapagliflozyna zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dystalnego, co zwiększa cewkowo-kłębuszkowe sprzężenie zwrotne i zmniejsza ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe. Ten mechanizm w połączeniu z osmozą diuretyczną prowadzi do zmniejszenia hiperwolemii, obniżenia ciśnienia tętniczego oraz zmniejszenia obciążenia wstępnego i obciążenia następczego, co może korzystnie wpływać na przebudowę serca i czynność rozkurczową oraz na zachowanie czynności nerek. Korzystny wpływ dapagliflozyny na nerki nie zależy wyłącznie od jej działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i nie ogranicza się do pacjentów z cukrzycą, co wykazano w badaniu DAPA-CKD. Inne działania obejmują zwiększenie wartości hematokrytu oraz zmniejszenie masy ciała.

Działanie farmakodynamiczne

W zwierzęcych modelach cukrzycy typu 2 wykazano, że leczenie GLP-1 lub inhibitorami DPP-4 powoduje zwiększenie reaktywności komórek beta i pobudza biosyntezę oraz uwalnianie insuliny. Przy zwiększonym stężeniu insuliny nasila się wychwyty glukozy w tkankach. Ponadto GLP-1 zmniejsza wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki. Zmniejszenie stężenia glukagonu z jednoczesnym zwiększeniem stężenia insuliny prowadzi do ograniczenia wytwarzania glukozy w wątrobie, czego wynikiem jest zmniejszenie stężenia glukozy we krwi. Działanie GLP-1 i GIP zależy od glukozy tak, że kiedy stężenie glukozy we krwi jest niskie, nie obserwuje się pobudzenia uwalniania insuliny oraz zahamowania wydzielania glukagonu przez GLP-1. Zarówno w przypadku

GLP-1, jak i GIP, pobudzenie uwalniania insuliny nasila się ze wzrostem stężenia glukozy powyżej wartości prawidłowych. Ponadto GLP-1 nie zaburza prawidłowej odpowiedzi glukagonu na hipoglikemię. Aktywność GLP-1 i GIP jest ograniczana przez enzym DPP-4, który powoduje szybką hydrolizę hormonów z grupy inkretyn z wytworzeniem nieaktywnych produktów. Sytagliptyna zapobiega hydrolizie hormonów z grupy inkretyn przez DPP-4, zwiększając w ten sposób stężenie aktywnych form GLP-1 i GIP w osoczu krwi. Poprzez zwiększenie stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn sytagliptyna zwiększa uwalnianie insuliny oraz zmniejsza stężenie glukagonu w sposób zależny od stężenia glukozy. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią te zmiany stężenia insuliny i glukagonu prowadzą do zmniejszenia wartości hemoglobiny A1c (HbA1c) oraz zmniejszenia stężenia glukozy na czczo i po posiłku. Zależny od glukozy mechanizm działania sytagliptyny różni się od mechanizmu działania pochodnych sulfonylomocznika, które powodują zwiększenie wydzielania insuliny nawet wówczas, gdy stężenie glukozy jest małe, co może prowadzić do hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz u osób zdrowych. Sytagliptyna jest silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu DPP-4 i nie powoduje zahamowania blisko spokrewnionych enzymów DPP-8 czy DPP-9 w stężeniach terapeutycznych.

Wydalanie glukozy z moczem pod wpływem działania dapagliflozyny obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki, trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. U zdrowych osób, jak i u pacjentów z cukrzycą typu 2 obserwowano zwiększenie ilości glukozy wydalanej z moczem po zastosowaniu dapagliflozyny. Około 70 gramów glukozy na dobę (co odpowiada 280 kcal/dobę) było wydalane z moczem po stosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg na dobę u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez okres 12 tygodni. Długotrwałe wydalenie glukozy z moczem obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg/dobę przez okres do 2 lat. Również wydalenie kwasu moczowego z moczem uległo przemijającemu zwiększeniu (3-7 dni) i było związane z przedłużonym obniżeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy. W 24 tygodniu zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy wynosiło od -48,3 do -18,3 mikromola na litr (-0,87 do -0,33 mg/dL).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Cukrzyca typu 2

Na bezpieczeństwo i skuteczność stosowania dapagliflozyny jako terapii dodanej u pacjentów z cukrzycą typu 2 niewłaściwie kontrolowaną za pomocą inhibitora dipeptydylopeptydazy-4, z metforminą lub bez niej, wskazuje opublikowane wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie kliniczne fazy 3 z grupami równoległymi, trwające 24 tygodnie (z dodatkowym 24-tygodniowym okresem zaślepienia wydłużenia badania). Czterystu pięćdziesięciu dwóch pacjentów zostało losowo przydzielonych¹ do grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg/dobę lub placebo w połączeniu z sytagliptyną (100 mg/dobę) ± metforminą (≥ 1500 mg/dobę). W tygodniu 24. dapagliflozyna znacząco obniżyła średnie stężenie HbA1c (-0,5% [-4,9 mmol/mol]) w porównaniu z placebo (0,0% [+0,4 mmol/mol]). Dapagliflozyna zmniejszyła masę ciała w porównaniu z placebo (-2,1 vs. -0,3 kg) i obniżyła stężenie HbA1c u pacjentów z wartościami wyjściowymi $\geq 8,0\%$ (-0,8% [-8,7 mmol/mol] vs. 0,0% [0,3 mmol/mol]) oraz poziom glukozy w osoczu na czczo (-24,1 mg/dL [-1,3 mmol/L] vs. 3,8 mg/dL [0,2 mmol/L]). Podobne wyniki obserwowano po analizie danych odrębnie dla każdej grupy (z uwzględnieniem terapii metforminą). Korzyści w zakresie glikemii i masy ciała zaobserwowane w tygodniu 24. utrzymywały się do tygodnia 48. Zmiany w stosunku do wartości wyjściowej skurczowego ciśnienia tętniczego w tygodniu 8. nie były znacząco różne w poszczególnych grupach terapeutycznych. W ciągu 48 tygodni mniej pacjentów otrzymujących dapagliflozynę przerwało leczenie lub zostało poddanych ochronie glikemicznej z powodu nieosiągnięcia docelowych wartości glikemii w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Działania niepożądane były wyważone między grupami, a odsetek przypadków przerwania leczenia był niski. W tygodniu 48. objawy wskazujące na zakażenie narządów płciowych występowały częściej w grupie przyjmującej dapagliflozynę (9,8%) niż w grupie przyjmującej placebo (0,4%). Objawy wskazujące na zakażenie dróg moczowych były wyważone między grupą otrzymującą dapagliflozynę (6,7%) a grupą otrzymującą placebo (6,2%).

¹ Spośród 452 pacjentów przydzielonych losowo do badania, 451 zostało poddanych leczeniu, a 447 uwzględniono w pełnej analizie badania.

Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS

Badanie TECOS było randomizowanym badaniem z udziałem 14 671 pacjentów w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem z wartością HbA1c wynoszącą $\geq 6,5$ do $8,0\%$ i rozpoznaną chorobą CV, którzy otrzymywali sytagliptynę (7332) w dawce 100 mg na dobę (lub 50 mg na dobę, jeśli wartość początkowa eGFR wynosiła ≥ 30 i < 50 mL/minutę/1,73 m²) lub placebo (7339) jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem zmierzającym do regionalnych docelowych wartości dla HbA1c i czynników ryzyka CV. Pacjentów, u których wartość eGFR wynosiła < 30 mL/minutę/1,73 m² nie włączono do badania. Populacja badania liczyła 2004 pacjentów w wieku ≥ 75 lat oraz 3324 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 60 mL/minutę/1,73 m²).

W trakcie badania całkowita średnia szacunkowa (ang. SD) różnica wartości HbA1c w grupach leczonych sytagliptyną i otrzymujących placebo wynosiła 0,29% (0,01), 95%CI (-0,32; -0,27); $p < 0,001$.

Pierwszorzędownym sercowo-naczyniowym punktem końcowym była składowa pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem lub niestabilnej dusznicą bolesnej wymagającej hospitalizacji. Do drugorzędowych sercowo-naczyniowych punktów końcowych włączono pierwsze wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udaru mózgu niezakończony zgonem; pierwsze wystąpienie poszczególnych składowych pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego; zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz zastoinową niewydolność serca wymagającą hospitalizacji.

Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 3 lata, sytagliptyna podawana jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem nie powodowała zwiększenia ryzyka poważnych sercowo-naczyniowych działań niepożądanych lub ryzyka niewydolności serca wymagającej hospitalizacji w porównaniu z zazwyczaj stosowanym leczeniem bez sytagliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 (Tabela 2).

Tabela 2. Wskaźniki występowania złożonych zdarzeń sercowo-naczyniowych i głównych zdarzeń drugorzędowych

	Sytagliptyna 100 mg		Placebo		Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p [†]
	N (%)	Wskaźnik częstości występowania na 100 pacjento-lat*	N (%)	Wskaźnik częstości występowania na 100 pacjento-lat*		
Analiza w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem						
Liczba pacjentów	7332		7339			
Pierwszorzędowny złożony punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub niestabilna dusznica bolesna wymagająca hospitalizacji)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Drugorzędowny	745	3,6	746	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001

złożony punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem)	(10,2)		(10,2)			
Zdarzenie drugorzędowe						
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Zawał mięśnia sercowego (zakończony zgonem i niezakończony zgonem)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Udar mózgu (zakończony zgonem i niezakończony zgonem)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Zgon niezależnie od przyczyny	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Współczynnik częstości występowania na 100 pacjento-lat oblicza się za pomocą następującego wzoru: $100 \times$ (całkowita liczba pacjentów, u których w analizowanym okresie ekspozycji wystąpiło ≥ 1 zdarzenie na całkowitą liczbę pacjento-lat obserwacji).

† Wg stratyfikowanego modelu Coxa na podstawie regionu. Dla złożonych punktów końcowych wartości p odpowiadają testowi równoważności, który ma wykazać, że współczynnik ryzyka wynosi mniej niż 1,3. Dla wszystkich pozostałych punktów końcowych wartości p odpowiadają testowi różnic we współczynnikach ryzyka.

‡ Analizę hospitalizacji ze względu na niewydolność serca skorygowano o niewydolność serca w wywiadzie w chwili rozpoczęcia badania.

Wpływ dapagliflozyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE))

Badanie DECLARE było międzynarodowym, wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w celu określenia wpływu dapagliflozyny w porównaniu z placebo na wyniki leczenia w układzie sercowo-naczyniowym po dołączeniu tych leków do aktualnie stosowanej terapii podstawowej. U wszystkich pacjentów występowała cukrzyca typu 2 i albo co najmniej dwa dodatkowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (wiek ≥ 55 lat u mężczyzn i ≥ 60 lat u kobiet i jeden lub więcej z następujących czynników: dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze lub aktualne palenie tytoniu), albo rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa.

Spośród 17 160 pacjentów poddanych randomizacji, u 6974 (40,6%) rozpoznano chorobę układu sercowo-naczyniowego, a u 10 186 (59,4%) nie stwierdzono rozpoznania choroby układu sercowo-naczyniowego. 8582 pacjentów zostało losowo przydzielonych do leczenia dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 8578 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy placebo; mediana obserwacji pacjentów wyniosła 4,2 roku.

Średni wiek populacji badania wyniósł 63,9 roku, 37,4% stanowiły kobiety. Łącznie 22,4% pacjentów miało cukrzycę od ≤ 5 lat, średni czas trwania cukrzycy wyniósł 11,9 roku. Średnie stężenie HbA1c wyniosło 8,3%, a średnia wartość BMI wyniosła 32,1 kg/m².

Przed rozpoczęciem leczenia u 10,0% pacjentów występowała niewydolność serca w wywiadzie. Średnia wartość eGFR wyniosła 85,2 mL/minutę/1,73 m², u 7,4% pacjentów eGFR wyniósł < 60 mL/minutę/1,73 m², a u 30,3% pacjentów występowała mikro- lub makroalbuminuria (UACR odpowiednio ≥ 30 do ≤ 300 mg/g lub > 300 mg/g).

Większość pacjentów (98%) stosowała jeden lub więcej przeciwcukrzycowych produktów leczniczych w chwili włączenia do badania, w tym metforminę (82%), insulinę (41%) i pochodną sulfonylomocznika (43%).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia złożonego, w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwinnego (ang. *major adverse cardiac events*, MACE) oraz czas do pierwszego zdarzenia złożonego w tym hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: złożony punkt końcowy dotyczący nerek oraz śmiertelność z dowolnej przyczyny.

Poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane

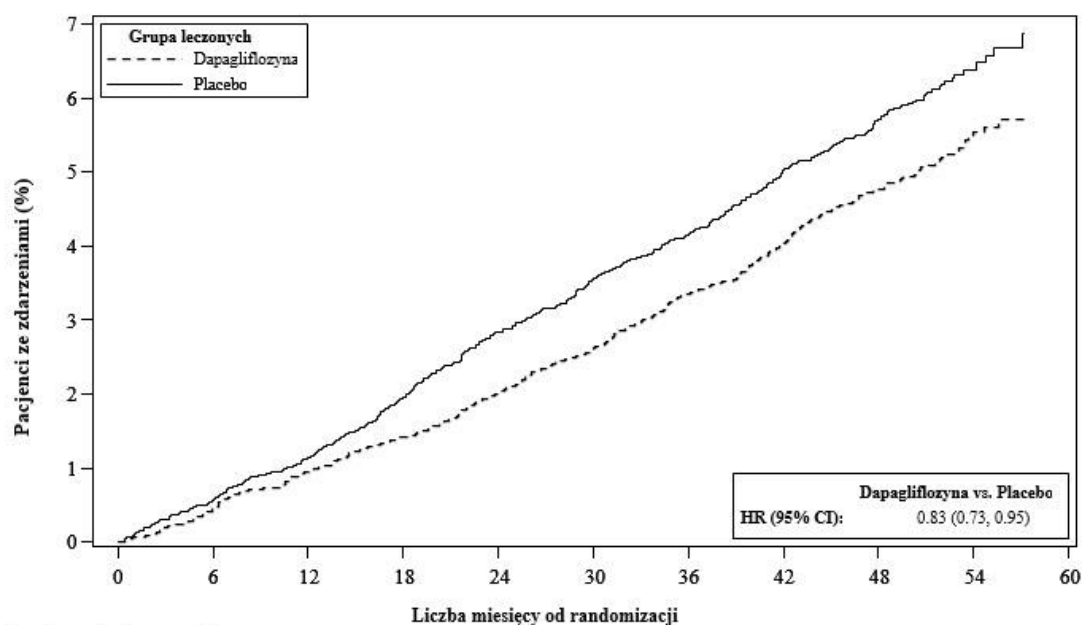
Dapagliflozyna w dawce 10 mg była nie gorsza od placebo w odniesieniu do złożonego punktu końcowego, w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwinnego ($p < 0,001$ w teście jednostronnym).

Niewydolność serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

Dapagliflozyna w dawce 10 mg wykazała przewagę nad placebo w zapobieganiu ocenianym łącznie hospitalizacjom z powodu niewydolności serca lub zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych (Rycina 1). Różnica w skutkach leczenia była spowodowana przypadkami hospitalizacji z powodu niewydolności serca, bez różnicy w zgonach z przyczyn sercowo-naczyniowych (Rycina 2).

Korzyść z leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo obserwowano zarówno u pacjentów z rozpoznaniem choroby sercowo-naczyniowej, jak i bez takiego rozpoznania, u pacjentów z wyjściową niewydolnością serca lub bez niej i była ona spójna we wszystkich najważniejszych podgrupach, w tym podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć, czynność nerek (ang. eGFR) i region.

Rycina 1: Czas do pierwszego wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych



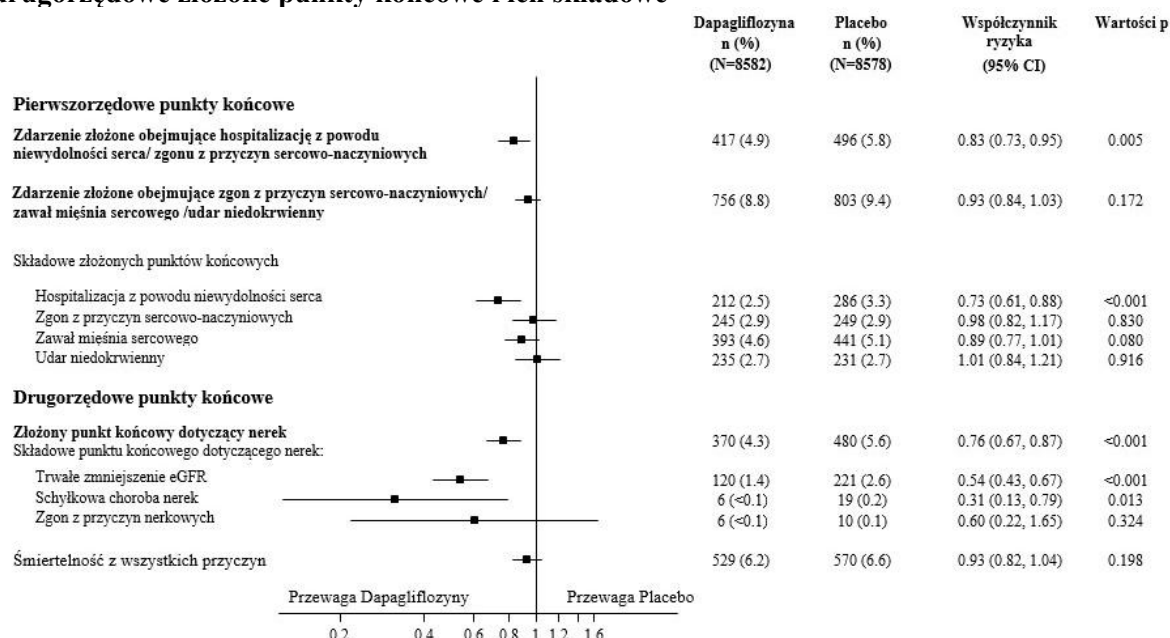
Pacjenci narażeni na ryzyko

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

Pacjenci narażeni na ryzyko to liczba pacjentów narażonych na ryzyko na początku okresu.
 HR (ang. *hazard ratio*) = współczynnik ryzyka CI (ang. *confidence interval*) = przedział ufności.

Wyniki dotyczące pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono na Rycinie 2. Nie wykazano przewagi dapagliflozyny w porównaniu z placebo w przypadku MACE ($p = 0,172$). Złożony punkt końcowy dotyczący nerek i śmiertelność z wszystkich przyczyn nie były zatem testowane w ramach procedury badań potwierdzających.

Rycina 2: Wpływ leczenia na pierwszorzędowe złożone punkty końcowe i ich składowe oraz na drugorzędowe złożone punkty końcowe i ich składowe



Złożony punkt końcowy dotyczący nerek definiowano jako: utrzymujące się, potwierdzone $\geq 40\%$ zmniejszenie eGFR do eGFR < 60 mL/minutę/1,73 m² i (lub) schyłkowa choroba nerek (dializa ≥ 90 dni lub transplantacja nerki, utrzymująca się potwierdzona wartość eGFR < 15 mL/minutę/1,73 m²) i (lub) zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych.

Wartości p w teście dwustronnym. Wartości p w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych i dla poszczególnych składowych są wartościami nominalnymi. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia był

analizowany za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Liczba pierwszych zdarzeń dla poszczególnych składowych to faktyczna liczba pierwszych zdarzeń dla każdej składowej i nie sumuje się ona z liczbą zdarzeń dotyczących złożonego punktu końcowego.
CI=przedział ufności.

Nefropatia

Dapagliflozyna zmniejszyła częstość występowania zdarzeń złożonych obejmujących potwierdzone, trwale zmniejszenie eGFR, schyłkową chorobę nerek, zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych. Różnica pomiędzy grupami była spowodowana zmniejszeniem liczby zdarzeń dotyczących składowej nerkowej: trwałym zmniejszeniem eGFR, schyłkową chorobą nerek i zgonem z przyczyn nerkowych (Rycina 2).

Współczynnik ryzyka (HR) dotyczący czasu do wystąpienia nefropatii (trwale zmniejszenie eGFR, schyłkowa choroba nerek i zgon z przyczyn nerkowych) wyniósł 0,53 (95% CI 0,43; 0,66) dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo.

Dodatkowo, dapagliflozyna zmniejszyła częstość występowania nowych przypadków utrzymującej się albuminurii (HR 0,79 [95% CI 0,72; 0,87] oraz prowadziła do zwiększenia regresji makroalbuminurii (HR 1,82 [95% CI 1,51; 2,20] w porównaniu z placebo.

Zaburzenie czynności nerek

Zaburzenie czynności nerek w stopniu umiarkowanym CKD 3A (eGFR \geq 45 do $<$ 60 mL/minutę/1,73 m²)

Dapagliflozyna

Skuteczność dapagliflozyny oceniono w specjalnie przeprowadzonym badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą i eGFR \geq 45 do $<$ 60 mL/minutę/1,73 m², u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w wyniku standardowego postępowania. Leczenie dapagliflozyną spowodowało zmniejszenie stężenia HbA1c i masy ciała w porównaniu z placebo (Tabela 3).

Tabela 3. Wyniki uzyskane po 24 tygodniach w badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą i eGFR \geq 45 do $<$ 60 mL/minutę/1,73 m²

	Dapagliflozyna ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Wartość początkowa (średnia)	8,35	8,03
Zmiana względem wartości początkowej ^b	-0,37	-0,03
Różnica względem placebo ^b (95% CI)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Masa ciała(kg)		
Wartość początkowa (średnia)	92,51	88,30
Zmiana procentowa względem wartości początkowej ^c	-3,42	-2,02
Różnica w zmianie procentowej względem placebo ^c (95% CI)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

^a Metformina lub chlorowodorek metforminy stanowiły część standardowego leczenia u 69,4% i 64,0% pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i placebo.

^b Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości początkowej.

^c Obliczona na podstawie średniej z metody najmniejszych kwadratów skorygowanej dla wartości początkowej.

* p<0,001

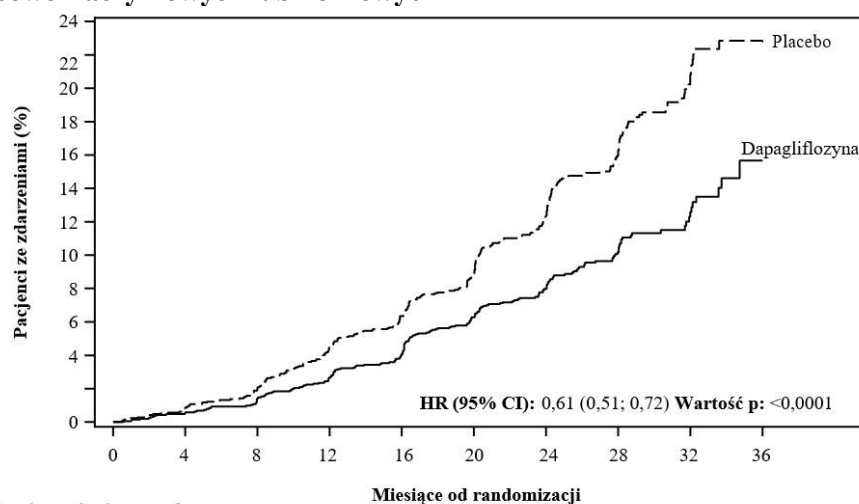
Przewlekła choroba nerek

Badanie oceniające wpływ dapagliflozyny na wyniki leczenia dotyczące nerek oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (badanie DAPA-CKD) było międzynarodowym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD) z eGFR ≥ 25 do ≤ 75 mL/minutę/1,73 m² i albuminurią (UACR ≥ 200 i ≤ 5000 mg/g) w celu określenia wpływu dapagliflozyny w porównaniu z placebo dodanych do stosowanej terapii standardowej na częstość występowania złożonego punktu końcowego, którym było trwałe zmniejszenie wartości eGFR o $\geq 50\%$, wystąpienie schyłkowej choroby nerek (ESKD) (definiowanej jako eGFR utrzymujący się na poziomie < 15 mL/minutę/1,73 m², przewlekła dializoterapia lub otrzymanie przeszczepu nerki), zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych.

Spośród 4304 pacjentów 2152 zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 2152 pacjentów zostało przydzielonych do grupy placebo, po czym prowadzono obserwację tych pacjentów przez okres o medianie 28,5 miesiąca. Leczenie kontynuowano, jeśli wartość eGFR zmniejszyła się do poziomu poniżej 25 mL/minutę/1,73 m² podczas badania i leczenie mogło być kontynuowane w przypadkach wymagających dializy.

Średni wiek populacji badania wyniósł 61,8 roku, 66,9% uczestników stanowili mężczyźni. W punkcie początkowym średnia wartość eGFR wyniosła 43,1 mL/minutę/1,73 m², a mediana UACR wyniosła 949,3 mg/g, u 44,1% pacjentów eGFR wyniósł od $30 < 45$ mL/minutę/1,73 m², a u 14,5% pacjentów eGFR wyniósł < 30 mL/minutę/1,73 m². U 67,5% pacjentów występowała cukrzyca typu 2. Pacjenci stosowali standardowe leczenie (ang. *standard of care*, SOC); 97,0% pacjentów było leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi, ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) lub antagonistą receptora angiotensyny (ARB, ang. *angiotensin receptor blocker*). Badanie zostało przerwane wcześniej, przed zaplanowaną analizą, z powodów dotyczących skuteczności w oparciu o rekomendację niezależnego Komitetu ds. Monitorowania Danych. Dapagliflozyna miała przewagę nad placebo w odniesieniu do zapobiegania pierwszorzędownemu złożonemu punktowi końcowemu, którym było trwałe zmniejszenie eGFR o $\geq 50\%$, wystąpienie schyłkowej choroby nerek, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych. Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera przedstawiającego czas do pierwszego wystąpienia pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego stwierdzono, że wpływ leczenia był ewidentnie widoczny po 4 miesiącach i utrzymywał się do końca badania włącznie (Rycina 3).

Rycina 3: Czas do pierwszego wystąpienia pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego, czyli trwałego zmniejszenia eGFR o $\geq 50\%$, schyłkowej choroby nerek, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych



Pacjenci narażeni na ryzyko

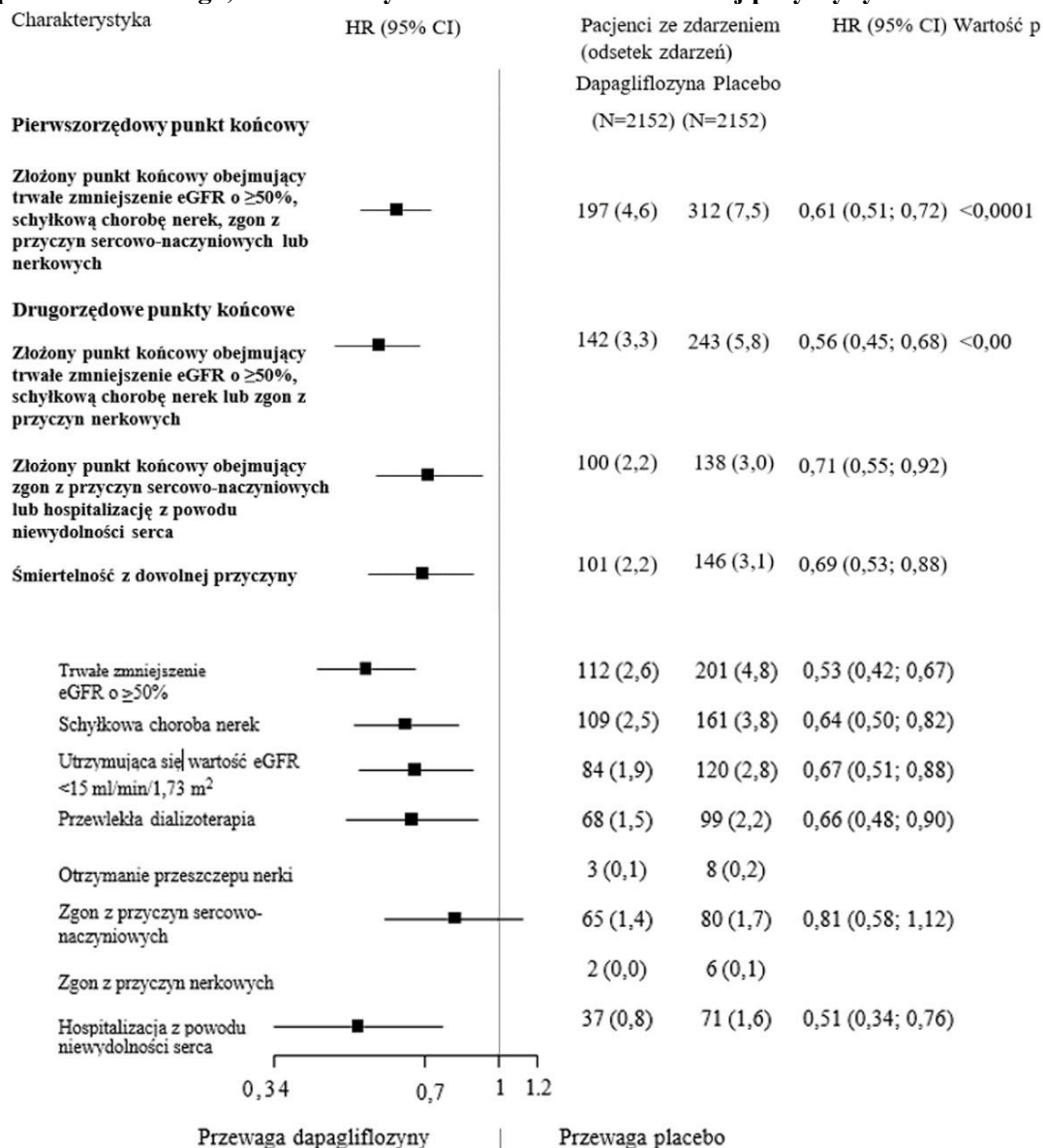
Dapagliflozyna:	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31
Placebo:	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24

Pacjenci narażeni na ryzyko to liczba pacjentów narażonych na ryzyko na początku okresu.

Wszystkie cztery składowe pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego indywidualnie

przyczyniły się do efektu leczenia. Dapagliflozyna również zmniejszyła częstość występowania złożonego punktu końcowego, którym było trwałe zmniejszenie eGFR o $\geq 50\%$, schyłkowa choroba nerek lub zgon z przyczyn nerkowych oraz złożonego punktu końcowego, którym był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Leczenie dapagliflozyną poprawiało przeżycie całkowite pacjentów z przewlekłą chorobą nerek przy istotnym zmniejszeniu śmiertelności z dowolnej przyczyny (Rycina 4).

Rycina 4: Wpływ leczenia w odniesieniu do pierwszorzędowego i drugorzędowego złożonego punktu końcowego, ich składowych i śmiertelności z dowolnej przyczyny



Liczba pierwszych zdarzeń dla poszczególnych składowych to faktyczna liczba pierwszych zdarzeń dla każdej składowej i nie sumuje się ona z liczbą zdarzeń dotyczących złożonego punktu końcowego.

Odsetki zdarzeń przedstawiono jako liczbę pacjentów ze zdarzeniem na 100 pacjento-lat okresu obserwacji.

Szacunkowe wartości współczynnika ryzyka nie zostały przedstawione dla podgrup z mniej niż 15 zdarzeniami łącznie, w połączeniu dla obu grup.

Korzyści z leczenia dapagliflozyną były spójne u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, zarówno z cukrzycą typu 2, jak i bez cukrzycy. Dapagliflozyna zmniejszyła częstość występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, czyli trwałego zmniejszenia eGFR o $\geq 50\%$, wystąpienia schyłkowej choroby nerek, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych, przy HR = 0,64 (95% CI 0,52; 0,79) u pacjentów z cukrzycą typu 2 i HR = 0,50 (95% CI 0,35; 0,72) u pacjentów bez cukrzycy.

Korzyści z leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo w odniesieniu do pierwszorzędownego punkt końcowego były także spójne w innych kluczowych podgrupach, w tym podgrupach wyodrębnionych ze względu na wartość eGFR, wiek, płeć i region.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Opventi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wykazano biorównoważność produktu leczniczego Opventi oraz tabletek sytagliptyny i dapagliflozyny podawanych osobno po podaniu dawki pojedynczej na czczo u zdrowych osób. Poniższe stwierdzenia dotyczą właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego Opventi.

Sytagliptyna

Po podaniu doustnie dawki wynoszącej 100 mg osobom zdrowym sytagliptyna była szybko wchłaniana, a jej stężenie w osoczu krwi osiągało szczytowe wartości (mediana T_{max}) w ciągu 1 do 4 godzin po podaniu, średnie osoczowe AUC dla sytagliptyny wynosiło 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$, a C_{max} wynosiło 950 nM. Bezwzględna biodostępność sytagliptyny wynosi około 87%. Ponieważ przyjmowanie sytagliptyny podczas posiłku bogatego w tłuszcze nie wpływało na farmakokinetykę, sytagliptyna może być podawana z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

Dapagliflozyna

Dapagliflozyna jest szybko i dobrze wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie (C_{max}) dapagliflozyny w osoczu osiągnięte jest zwykle w ciągu 2 godzin po podaniu na czczo. Geometryczne średnie wartości C_{max} i AUC_{τ} dapagliflozyny w stanie stacjonarnym po zastosowaniu dawek 10 mg raz na dobę wynosiły odpowiednio 158 ng/ml i 628 ng h/ml. Całkowita biodostępność po doustnym zastosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg wynosi 78%. Zastosowanie dapagliflozyny wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem powoduje zmniejszenie wartości C_{max} o 50% i wydłużenie T_{max} o około 1 godzinę, ale nie zmienia wartości AUC w porównaniu z wynikami otrzymanymi po zastosowaniu leku na czczo. Zmiany te nie są uważane za klinicznie znaczące. Dlatego też dapagliflozyna może być stosowana zarówno w trakcie posiłków, jak i między posiłkami.

Dystrybucja

Sytagliptyna

Po podaniu pojedynczej dawki dożylniej wynoszącej 100 mg sytagliptyny osobom zdrowym średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 198 litrów. Frakcja sytagliptyny związana w sposób odwracalny z białkami osocza jest niska (38%).

Dapagliflozyna

Dapagliflozyna w około 91% wiąże się z białkami osocza. Wiązanie się dapagliflozyny z białkiem nie jest zaburzone przez różne współistniejące schorzenia (np. zaburzenia czynności nerek lub wątroby). Średnia objętość dystrybucji dapagliflozyny w stanie stacjonarnym wynosi 118 litrów.

Metabolizm

Sytagliptyna

Sytagliptyna jest w przeważającej mierze eliminowana z moczem w postaci niezmienionej, a metabolizm leku ma drugorzędne znaczenie. Około 79% sytagliptyny wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej.

Po podaniu doustnym [^{14}C]sytagliptyny około 16% dawki radioaktywnej wydalane było w postaci

metabolitów sytagliptyny. Wykryto sześć metabolitów w stężeniach śladowych i można spodziewać się, że nie odpowiadają one za działanie sytagliptyny hamujące aktywność DPP-4 w osoczu krwi. Wyniki badań *in vitro* wskazują na to, że głównym enzymem odpowiedzialnym za ograniczony metabolizm sytagliptyny jest CYP3A4 przy współdziałaniu CYP2C8.

Dane z badań *in vitro* wykazały, że sytagliptyna nie jest inhibitorem izoenzymów CYP: CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 czy 2B6 i nie indukuje CYP3A4 i CYP1A2.

Dapagliflozyna

Dapagliflozyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do uzyskania dapagliflozyny 3-O-glukuronidu, który jest nieaktywnym metabolitem. Dapagliflozyny 3-O-glukuronid lub inne metabolity nie biorą udziału w obniżaniu stężenia glukozy. Formowanie dapagliflozyny 3-O-glukuronidu odbywa się za pomocą UGT1A9, enzymu obecnego w wątrobie i nerkach, a metabolizm za pośrednictwem CYP u ludzi ma mniejsze znaczenie dla drogi wydalania.

Eliminacja

Sytagliptyna

Po podaniu doustnym [¹⁴C]sytagliptyny osobom zdrowym około 100% podanej dawki radioaktywnej eliminowane było z kałem (13%) lub moczem (87%) w okresie jednego tygodnia od podania. Rzeczywisty końcowy okres półtrwania $t_{1/2}$ po podaniu doustnym 100 mg sytagliptyny wynosił około 12,4 godziny. Sytagliptyna jedynie w minimalnym stopniu ulega akumulacji po podaniu w dawkach wielokrotnych. Klirens nerkowy wynosił około 350 mL/minutę.

Eliminacja sytagliptyny następuje głównie w wyniku wydalania przez nerki z udziałem aktywnego wydzielania kanalikowego. Sytagliptyna jest substratem dla ludzkiego transportera anionów organicznych-3 (hOAT-3), który może uczestniczyć w eliminacji sytagliptyny przez nerki. Znaczenie kliniczne hOAT-3 w transporcie sytagliptyny nie zostało ustalone. Sytagliptyna jest także substratem dla glikoproteiny p, która także może pośredniczyć w eliminacji sytagliptyny przez nerki. Jednak cyklosporyna, inhibitor glikoproteiny p, nie zmniejsza klirensu nerkowego sytagliptyny. Sytagliptyna nie jest substratem dla transporterów OCT2, OAT1 czy PEPT1/2. W warunkach *in vitro* sytagliptyna nie hamuje transportu, w którym pośredniczy OAT3 (IC₅₀=160 μM) lub glikoproteina p (do 250 μM), w istotnych terapeutycznie stężeniach w osoczu. W badaniu klinicznym sytagliptyna miała niewielki wpływ na stężenie digoksyny w osoczu krwi, co wskazuje na to, że może być słabym inhibitorem glikoproteiny p.

Dapagliflozyna

Średni końcowy okres półtrwania w osoczu ($t_{1/2}$) dla dapagliflozyny wynosił 12,9 godziny po pojedynczym podaniu dawki 10 mg zdrowym osobom. Średni całkowity klirens układowy dapagliflozyny po podaniu dożylnym wynosił 207 mL/minutę. Dapagliflozyna i powiązane metabolity są głównie wydalane z moczem z mniej niż 2% dapagliflozyny w postaci niezmienionej. Po podaniu 50 mg dapagliflozyny znakowanej radioaktywnym węglem ¹⁴C, odzyskano 96%, 75% w moczu a 21% w kale. W kale, około 15% dawki zostało wydalone w postaci substancji niezmienionej.

Liniowość

Sytagliptyna

Osoczowe AUC dla sytagliptyny zwiększało się proporcjonalnie do dawki sytagliptyny. Nie ustalono proporcjonalności do dawki wartości C_{max} i C_{24hr} (C_{max} zwiększało się o wartość większą niż proporcjonalna do dawki, a C_{24hr} zwiększało się o wartość mniejszą niż proporcjonalna do dawki).

Dapagliflozyna

Ekspozycja dapagliflozyny rośnie proporcjonalnie do zwiększania jej dawki w zakresie od 0,1 do 500 mg, a jej farmakokinetyka pozostaje bez zmian po powtórnych zastosowaniach dobowych dawek do 24 tygodni.

Szczególne populacje pacjentów

Sytagliptyna

U osób zdrowych i u pacjentów z cukrzycą typu 2 farmakokinetyka sytagliptyny była na ogół podobna.

Zaburzenia czynności nerek

Sytagliptyna

Przeprowadzono badanie niezaślepienie z użyciem dawki jednorazowej w celu oceny farmakokinetyki zmniejszonej dawki sytagliptyny (50 mg) u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu w porównaniu z grupą kontrolną złożoną ze zdrowych osób. Do badania włączono pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jak również pacjentów poddawanych hemodializie ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD). Ponadto wpływ zaburzenia czynności nerek na właściwości farmakokinetyczne sytagliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (w tym ESRD) oceniano na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej.

W porównaniu do zdrowych osób stanowiących grupę kontrolną, AUC sytagliptyny w osoczu było zwiększone odpowiednio około 1,2-krotnie i 1,6-krotnie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($GFR \geq 60$ do < 90 mL/minutę) oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($GFR \geq 45$ do < 60 mL/minutę). Ponieważ zwiększenie to nie jest klinicznie znaczące, dostosowanie dawkowania w tej grupie pacjentów nie jest konieczne.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($GFR \geq 30$ do < 45 mL/minutę) oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30$ mL/minutę), w tym u pacjentów poddawanych hemodializie ze schyłkową niewydolnością nerek, obserwowano odpowiednio około 2-krotne i około 4-krotne zwiększenie AUC sytagliptyny w osoczu. Sytagliptyna usuwana była w stopniu umiarkowanym za pomocą hemodializy (13,5% w ciągu 3 do 4 godzin hemodializy, począwszy od 4. godziny po podaniu dawki). U pacjentów z $GFR < 45$ mL/minutę zaleca się zmniejszenie dawki sytagliptyny w celu uzyskania w osoczu stężenia zbliżonego do tego, jakie stwierdza się u osób z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2).

Dapagliflozyna

Średnia ekspozycja ogólnoustrojowa dapagliflozyny w stanie stacjonarnym (20 mg raz na dobę przez 7 dni) u pacjentów z cukrzycą typu 2 i łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (określonymi na podstawie klirensu osoczkowego jodeksolu) była, odpowiednio, o 32%, 60% i 87% większa niż w przypadku osób z cukrzycą typu 2 i prawidłową czynnością nerek. W stanie stacjonarnym, dobowe wydalanie glukozy z moczem było wysoce zależne od czynności nerek, a wydalanie glukozy z moczem u pacjentów z cukrzycą typu 2 kształtowało się następująco: 85 g/dobę u osób z prawidłową czynnością nerek, 52 g/dobę w przypadku łagodnych zaburzeń czynności nerek, 18 g/dobę u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i 11 g/dobę w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek. Nie jest znany wpływ hemodializy na ekspozycję dapagliflozyny. Wpływ zmniejszonej czynności nerek na ekspozycję ogólnoustrojową był oceniany w modelu farmakokinetyki populacyjnej. Zgodnie z wcześniejszymi wynikami model przewidywał, że AUC będzie większe u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek i że nie będzie ono znacząco różne u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2 oraz bez cukrzycy.

Zaburzenia czynności wątroby

Sytagliptyna

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym do umiarkowanego (≤ 9 punktów wg skali Child-Pugh) nie jest wymagane dostosowywanie dawki. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (> 9 punktów wg skali Child-Pugh). Jednak ze względu na to, że sytagliptyna jest eliminowana głównie przez nerki, nie należy się spodziewać, aby ciężkie zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na farmakokinetykę sytagliptyny.

Dapagliflozyna

U osób z łagodnymi lub umiarkowanymi (klasa A i B wg skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby średnie wartości C_{max} i AUC były odpowiednio o 12% i 36% większe niż u osób z grupy kontrolnej. Różnice te nie są uważane za klinicznie znaczące. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) średnie wartości C_{max} i AUC były większe o 40% i 67% od wartości obserwowanych w grupie kontrolnej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Sytagliptyna

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki ze względu na wiek. Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki w populacji przeprowadzonej z wykorzystaniem danych uzyskanych w fazie I i w fazie II badań stwierdzono, że wiek pacjenta nie miał istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę sytagliptyny. U osób w podeszłym wieku (od 65 do 80 lat) stężenie sytagliptyny w osoczu krwi było o około 19% większe niż u osób młodszych.

Dapagliflozyna

Nie stwierdzano klinicznie znaczącego zwiększenia ekspozycji, biorąc pod uwagę tylko wiek u osób do 70 lat. Jednakże, należy oczekiwać zwiększonej ekspozycji ze względu na pogorszoną czynność nerek związaną z wiekiem. Brak jest wystarczających danych, aby określić stopień ekspozycji na działanie leku u pacjentów powyżej 70 lat.

Inne cechy charakterystyczne populacji pacjentów

Sytagliptyna

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki ze względu na płeć, rasę lub wskaźnik masy ciała (BMI). Na podstawie łącznej analizy danych dotyczących farmakokinetyki uzyskanych w fazie I oraz analizy danych dotyczących farmakokinetyki w populacji w fazie I i w fazie II badań stwierdzono, że cechy te nie mają istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę sytagliptyny.

Dapagliflozyna

Średnia wartość AUC_{ss} dapagliflozyny u kobiet jest o około 22% większa niż u mężczyzn. Brak jest klinicznie znaczących różnic w ekspozycji ogólnoustrojowej pomiędzy rasą białą, czarną lub azjatycką. Ekspozycja dapagliflozyny zmniejsza się wraz ze zwiększaniem masy ciała. W konsekwencji, u pacjentów z mniejszą masą ciała występuje zwiększona ekspozycja, a u pacjentów o większej masie ciała ta ekspozycja jest mniejsza. Jednakże, wspomnianych różnic w ekspozycji nie uważa się za klinicznie znaczące.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Poniższe dane pochodzą z badań przeprowadzonych odrębnie dla sytagliptyny lub dapagliflozyny.

Sytagliptyna

U gryzoni obserwowano toksyczne działanie na wątrobę i nerki przy ekspozycji ogólnoustrojowej przekraczającej 58 razy poziom ekspozycji u człowieka, natomiast w przypadku ekspozycji 19-krotnie przekraczającej ekspozycję u człowieka nie obserwowano żadnego wpływu. Przy ekspozycji przekraczającej 67 razy ekspozycję w warunkach klinicznych obserwowano nieprawidłowości siekaczy u szczurów; w trwającym 14 tygodni badaniu u szczurów nie stwierdzono żadnego wpływu na zęby przy ekspozycji 58-krotnej. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane. U psów przy ekspozycji około 23 razy przekraczającej ekspozycję w warunkach klinicznych obserwowano przemijające, związane z leczeniem objawy fizykalne. Niektóre z nich, takie jak oddychanie z otwartym pyskiem, ślinienie się, pieniste wymioty, ataksja, drżenie, ograniczenie aktywności i (lub) zgarbiona postawa wskazywały na toksyczne uszkodzenie nerwów. Ponadto w badaniach histologicznych obserwowano także zwyrodnienie mięśni szkieletowych w stopniu nieznacznym lub niewielkim w przypadku dawek powodujących ekspozycję ogólnoustrojową na poziomie

przekraczającym około 23 razy ekspozycję u człowieka. Nie stwierdzono żadnego wpływu na te parametry podczas ekspozycji 6-krotnie przekraczającej ekspozycję w warunkach klinicznych.

W badaniach przedklinicznych nie wykazano genotoksyczności sytagliptyny. Sytagliptyna nie miała działania rakotwórczego u myszy. U szczurów stwierdzono zwiększenie częstości występowania gruczolaków i raków wątroby podczas ekspozycji ogólnoustrojowej przekraczającej 58 razy narażenie człowieka. Ponieważ wykazano korelację działania hepatotoksycznego z wywoływaniem nowotworów wątroby u szczurów, zwiększona częstość występowania guzów wątroby była prawdopodobnie zjawiskiem wtórnym do przewlekłego działania hepatotoksycznego przy stosowaniu dużych dawek. Ze względu na szeroki margines bezpieczeństwa (poziom, na którym lek nie wywiera wpływu stanowi w tym przypadku 19-krotność ekspozycji w warunkach klinicznych) obserwowane zmiany nowotworowe nie są uznawane za znaczące w odniesieniu do ludzi.

Nie obserwowano niepożądanego wpływu na płodność u samic i samców szczurów w przypadku podawania sytagliptyny przed kryciem i w trakcie krycia.

W badaniu dotyczącym rozwoju przed-/pourodzeniowego szczurów, sytagliptyna nie wywierała żadnych działań niepożądanych. W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję wykazano niewielkie, związane z leczeniem, zwiększenie częstości występowania zniekształceń żeber u płodów szczurów (brak, niedorozwój i falistość żeber) przy ekspozycji ogólnoustrojowej większej niż 29-krotna ekspozycja u człowieka. U królików obserwowano toksyczny wpływ na ciężarną samicę przy ekspozycji na sytagliptynę większej niż 29-krotna ekspozycja u człowieka. Ze względu na szeroki margines bezpieczeństwa powyższe obserwacje nie wskazują na istotne zagrożenie rozrodczości u ludzi. Sytagliptyna przenika w znacznej ilości do mleka karmiących samic szczurów (wskaźnik mleko/osocze wynosi: 4:1).

Dapagliflozyna

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologii, toksyczności po zastosowaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności, potencjału rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podczas dwuletnich badań nad rakotwórczością nie stwierdzono, aby dapagliflozyna, w dawkach stosowanych w tych badaniach, powodowała powstawanie guzów u myszy czy szczurów.

Bezpośrednie podanie dapagliflozyny młodocianym szczurom właśnie odstawionym od matki, młodocianym szczurom oraz pośrednia ekspozycja w późnej fazie ciąży (okres odpowiadający 2 i 3 trymestrowi ciąży u ludzi, czas dojrzewania nerek) i podczas karmienia piersią wiąże się ze zwiększoną częstością występowania i (lub) nasileniem rozszerzania miedniczek i kanalików nerkowych u potomstwa.

W badaniu toksyczności u młodych, w którym dapagliflozynę podawano bezpośrednio młodym szczurom w 21 do 90 doby po urodzeniu, obserwowano przypadki rozszerzania miedniczek i kanalików nerkowych po zastosowaniu wszystkich dawek; ekspozycja u młodocianych przy najmniejszej zastosowanej dawce była nie mniej niż 15-krotnie większa niż przy maksymalnej dawce zalecanej u ludzi. Zjawiska te związane były z zależnym od dawki zwiększeniem masy nerek i makroskopowym rozrostem nerek obserwowanym po zastosowaniu wszystkich dawek. Rozszerzenie miedniczek i kanalików nerkowych obserwowane u młodocianych zwierząt nie uległy w pełni odwróceniu w ciągu około 1 miesiąca okresu zdrowienia.

W oddzielnym badaniu dotyczącym rozwoju przed i poporodowego, samice szczurów otrzymywały lek od 6 dnia ciąży do 21 dnia po porodzie, a młode osobniki były pośrednio narażone na działanie leku *in utero* i podczas karmienia. (Prowadzono dodatkowe badania, aby ocenić ekspozycję dapagliflozyny w mleku i u młodych osobników.) U dorosłego potomstwa samic poddanych leczeniu obserwowano zwiększoną częstość występowania lub nasilenie poszerzenia miedniczki nerkowej, ale tylko przy zastosowaniu największych badanych dawek (ekspozycje dapagliflozyny u matki i młodocianego osobnika były odpowiednio 1415-krotnością i 137-krotnością wartości obserwowanych u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Dodatkowa toksyczność rozwojowa ogranicza się do zależnej od dawki redukcji masy ciała młodocianych i obserwowana jest jedynie po

zastosowaniu dawek ≥ 15 mg/kg/dobę (związane z ekspozycją u młodocianych będącą ≥ 29 -krotnością wartości u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Toksyczne działanie na ciężarną samicę było widoczne tylko przy zastosowaniu największych badanych dawek i ograniczona do przemijającego zmniejszenia masy ciała i konsumpcji pożywienia. Najmniejsza badana dawka niepowodująca dających się zaobserwować uszkodzeń (ang. *no observed adverse effect level*, NOAEL) w odniesieniu do toksyczności rozwojowej związana jest z wielokrotną ekspozycją ogólnoustrojową ciężarnej samicy, która w przybliżeniu jest 19-krotnością wartości występującej u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki.

W dodatkowych badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu u szczurów i królików, dapagliflozynę podawano w odstępach zbieżnych z podstawowymi okresami organogenezy u każdego z gatunków. U królików nie obserwowano toksycznego działania na ciężarną samicę ani toksyczności rozwojowej po zastosowaniu żadnej badanej dawki; największej badanej dawce towarzyszyła wielokrotna ekspozycja ogólnoustrojowa wynosząca 1191-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi. U szczurów, dapagliflozyna nie wykazywała działania letalnego na zarodek, jak i teratogennego przy ekspozycji do 1441-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Żelaza tlenek żółty (E172)
Makrogol
Talk
Żelaza tlenek czerwony(E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC-Aluminium zawierające 30 lub 60 tabletek powlekanych. Każdy pasek blistra zawiera 10 tabletek powlekanych. Blistry są pakowane w tekturowe pudełka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PROTERAPIA Spółka z o.o.
ul. Komitetu Obrony Robotników 45 D
02-146 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO