

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DALZIOR Plus, 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 znajduje się w punkcie 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki)

Jasnobrazowa, okrągła tabletki powlekana z wytłoczonym napisem „101” po jednej stronie, o średnicy 9,9 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy DALZIOR Plus, skojarzenie sytagliptyny i dapagliflozyny o stałej dawce, jest wskazany do stosowania jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2:

- w celu poprawy kontroli glikemii, gdy metformina i sytagliptyna nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii,
- gdy pacjenci byli już leczeni sytagliptyną w skojarzeniu z dapagliflozyną, podawanymi jednocześnie w takiej samej dawce jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

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

##### Pominięcie dawki produktu leczniczego

W przypadku pominięcia dawki, gdy do planowego przyjęcia kolejnej dawki pozostaje  $\geq 12$  godzin, należy przyjąć dawkę. W przypadku pominięcia dawki, gdy do planowego przyjęcia kolejnej dawki pozostaje  $< 12$  godzin, należy opuścić dawkę; następnie należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Ze względu na fakt, iż u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dostosować dawkę sytagliptyny, przed rozpoczęciem stosowania DALZIOR Plus, a następnie okresowo w trakcie leczenia zaleca się przeprowadzenie oceny czynności nerek.

W przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej [ang. *glomerular filtration rate*, GFR]  $\geq 60$  do  $< 90$  mL/min) lub pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR  $\geq 45$  do  $< 60$  mL/min) nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Lek DALZIOR Plus nie powinien być stosowany u pacjentów z klirensiem kłębuszkowym (GFR) utrzymującym się poniżej 45 mL/min ani u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Leku DALZIOR Plus nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w zależności od wieku pacjenta (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do  $< 18$  lat. Nie ma dostępnych danych.

### Sposób podawania

Lek DALZIOR Plus należy przyjmować doustnie, raz na dobę.

Aby zapewnić dokładne dawkowanie i uniknąć nieprzyjemnego smaku, tabletki powlekane należy połykać w całości, w trakcie posiłku lub pomiędzy posiłkami.

### **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**

#### Ogólne

Produktu leczniczego DALZIOR Plus nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy (patrz „Kwasica ketonowa w przebiegu cukrzycy”).

### Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie inhibitorów DPP-4 wiąże się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: uporczywym, silnym bólu brzucha. Po odstawieniu 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 tego produktu leczniczego oraz innych potencjalnie budzących wątpliwości produktów leczniczych. W przypadku potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki nie należy ponownie rozpoczynać leczenia tym produktem leczniczym. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

### Hipoglikemia w przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi przeciwhiperglikemicznymi produktami leczniczymi

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania sytagliptyny w monoterapii oraz w skojarzeniu z produktami leczniczymi, o których nie wiadomo, czy powodują hipoglikemię (np. metforminą i(lub) agonistą receptora PPAR $\gamma$ ), 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 sulfonilomocznika. Z tego względu, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii, można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny.

### Zaburzenia czynności nerek

DALZIOR Plus nie powinien być stosowany u pacjentów z utrzymującym się współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (GFR) < 45 mL/min lub u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD).

Skuteczność dapagliflozyny w zmniejszaniu stężenia glukozy zależna jest od czynności nerek, dlatego u pacjentów z GFR < 45 mL/min jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek może być znikoma (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2). W jednym z badań z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i umiarkowaną niewydolnością nerek (GFR < 60 mL/min) większy odsetek pacjentów leczonych dapagliflozyną wykazywał działania niepożądane w postaci wzrostu stężenia kreatyniny, fosforu, parathormonu (PTH) i hipotensji, w porównaniu z placebo.

### Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów leczonych sytagliptyną. Reakcje te obejmowały anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy oraz złuszczające choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona. Reakcje te występowały w ciągu pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, a w niektórych przypadkach zgłoszono je już po podaniu pierwszej dawki. W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego DALZIOR Plus. Należy zbadać inne możliwe przyczyny zdarzenia i zastosować alternatywną metodę leczenia cukrzycy (patrz punkt 4.8).

### Pemfigoid pęcherzowy

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki występowania pemfigoidu pęcherzowego u pacjentów przyjmujących inhibitory DPP-4, w tym sytagliptynę. W przypadku podejrzenia pemfigoidu pęcherzowego należy przerwać stosowanie produktu leczniczego DALZIOR Plus.

### Zaburzenia czynności wątroby

DALZIOR Plus nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### Stosowanie u pacjentów zagrożonych niedoborem płynów i(lub) niedociśnieniem

Ze względu na mechanizm działania dapagliflozyny ten produkt leczniczy zwiększa diurezę, co może prowadzić do umiarkowanego obniżenia ciśnienia krwi obserwowanego w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1). Obniżenie ciśnienia krwi może być znaczniejsze u pacjentów z bardzo wysokim stężeniem glukozy we krwi.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi spowodowane zastosowaniem dapagliflozyny może stanowić zagrożenie, np. u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe, z hipotensją w wywiadzie, lub u pacjentów w podeszłym wieku.

W przypadku wystąpienia współistniejących zaburzeń, które mogą prowadzić do niedoboru płynów w ustroju (np. choroby przewodu pokarmowego), zalecane jest uważne monitorowanie stanu nawodnienia organizmu (np. badanie przedmiotowe, pomiary ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne, w tym pomiar hematokrytu i elektrolitów). U pacjentów, u których dojdzie do zmniejszenia objętości płynów, zaleca się czasowe wstrzymanie leczenia tym produktem leczniczym do czasu przywrócenia prawidłowej zawartości płynów w organizmie (patrz punkt 4.8).

### Kwasica ketonowa w przebiegu cukrzycy

U pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2, w tym dapagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. *diabetic ketoacidosis*, DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, a stężenie glukozy we krwi było tylko umiarkowanie podwyższone, 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, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

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

Leczenie należy przerwać u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych, ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Preferowane jest oznaczanie stężenia ciał ketonowych we krwi, a nie w moczu. Leczenie tym produktem leczniczym można wznowić, gdy stężenia ciał ketonowych będą prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.

Przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym należy wziąć pod uwagę czynniki w wywiadzie, które mogą predysponować pacjenta do cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem DKA zalicza się pacjentów z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 z niskim stężeniem peptydu C lub utajoną cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych (ang. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów z chorobami prowadzącymi do ograniczenia spożywanych pokarmów lub z ciężkim odwodnieniem, pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny, oraz pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub

nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas stosowania inhibitorów SGLT2.

Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów, u których podczas leczenia inhibitorami SGLT2 wystąpiła DKA, chyba że zidentyfikowano i wyeliminowano inną wyraźną przyczynę.

Bezpieczeństwo i skuteczność stałych, połączonych dawek sytagliptyny i dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 1 nie zostały ustalone i nie należy stosować tego produktu leczniczego w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1. W badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 z zastosowaniem dapagliflozyny zgłaszano przypadki DKA z częstością występowania „Często”.

#### Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

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

Należy poinformować pacjentów, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak: ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub złym samopoczuciem. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. W przypadku podejrzenia zgorzeli Fourniera należy przerwać stosowanie produktu leczniczego DALZIOR Plus i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

#### Zakażenia układu moczowego

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów ustrojowych i częściej są oni leczeni diuretykami.

Pacjenci w podeszłym wieku są bardziej narażeni na zaburzenia czynności nerek i(lub) leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi, które mogą powodować zmiany w czynności nerek, takimi jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora angiotensyny II typu 1 (ARB). W odniesieniu do czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku obowiązują te same zalecenia, co w przypadku pozostałych pacjentów (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

#### Niewydolność serca

Doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca z grupy IV według NYHA (New York Heart Association) jest ograniczone.

#### Kardiomiopatia w przebiegu chorób naciekowych

Nie badano podawania dapagliflozyny pacjentom z kardiomiopatią w przebiegu chorób naciekowych.

#### Zwiększony hematokryt

Podczas leczenia dapagliflozyną obserwowano zwiększenie hematokrytu (patrz punkt 4.8).

Pacjentów z wyraźnym wzrostem hematokrytu należy monitorować i badać pod kątem występowania choroby hematologicznej.

#### Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych dotyczących cukrzycy typu 2 leczonej inhibitorami SGLT2 zaobserwowano wzrost liczby przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palców stóp). Nie wiadomo, czy stanowi to efekt klasy leków. Istotne jest, aby pacjenci z cukrzycą byli edukowani w zakresie rutynowej, profilaktycznej pielęgnacji stóp.

#### Badania laboratoryjne moczu

Ze względu na mechanizm działania dapagliflozyny pacjenci przyjmujący ten produkt leczniczy będą mieli dodatni wynik testu na obecność glukozy w moczu.

#### Laktoza

Tabletki powlekane DALZIOR Plus zawierają laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

#### Sód

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Interakcje farmakodynamiczne

##### *Leki moczopędne (diuretyki)*

Dapagliflozyna może nasilać działanie moczopędne diuretyków tiazydowych i pętlowych oraz zwiększać ryzyko odwodnienia i hipotensji (patrz punkt 4.4).

##### *Insulina i substancje zwiększające wydzielanie insuliny*

Insulina i substancje zwiększające jej wydzielanie, takie jak pochodne sulfonilomocznika, powodują hipoglikemię. Dlatego też w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii podczas ich stosowania w skojarzeniu z tym produktem leczniczym u pacjentów z cukrzycą typu 2 może być konieczne zmniejszenie dawki insuliny lub leku zwiększającego wydzielanie insuliny (patrz punkty 4.2 i 4.8).

#### Interakcje farmakokinetyczne

U zdrowych osób po podaniu pojedynczej dawki dapagliflozyny i sytagliptyny wykazano brak interakcji farmakokinetycznych pomiędzy dapagliflozyną a sytagliptyną.

Nie przeprowadzono badań interakcji farmakokinetycznych z produktem leczniczym DALZIOR Plus; jednakże badania takie przeprowadzono z poszczególnymi substancjami czynnymi, sytagliptyną i dapagliflozyną.

##### *Sytagliptyna*

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

##### *Dapagliflozyna*

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

Badania *in vitro* wykazały, że dapagliflozyna ani nie hamuje działania cytochromu P450

(CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani nie pobudza działania CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4. W związku z tym nie oczekuje się, aby dapagliflozyna zmieniała klirens metaboliczny stosowanych jednocześnie leków metabolizowanych przez powyższe enzymy.

#### Wpływ innych produktów leczniczych na sytagliptynę

Opisane poniżej dane kliniczne wskazują, że ryzyko wystąpienia klinicznie znaczących 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 współudziałem CYP2C8. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek metabolizm, także z udziałem CYP3A4, ma tylko niewielki wpływ na klirens sytagliptyny. Metabolizm może odgrywać bardziej znaczącą rolę w eliminacji sytagliptyny w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek (ESRD). Z tego względu istnieje możliwość, że silne 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 był hamowany w warunkach *in vitro* przez probenecyd, chociaż ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych 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 metforminy dwa razy na dobę wraz 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 pojedynczej dawki doustnej sytagliptyny wynoszącej 100 mg i pojedynczej dawki doustnej cyklosporyny wynoszącej 600 mg zwiększało wartość AUC i  $C_{max}$  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 ochotników, głównie z zastosowaniem schematu jednodawkowego, sugerują, że farmakokinetyka dapagliflozyny nie ulega zmianie przez metforminę, pioglitazon, glimepiryd, woglibozę, hydrochlorotiazyd, bumetanidynę, walsartan lub symwastatynę.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z ryfampicyną (induktor wielu transporterów i enzymów metabolizujących leki) zaobserwowano 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 fenobarbitem) miało znaczenie kliniczne.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z kwasem mefenamowym (inhibitorem

UGT1A9) zaobserwowano 55% zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu wydalanie glukozy z moczem w ciągu 24 godzin. 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 przeciętnie 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 (ang. *organic cation transporter*, OCT) 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 ochotników z zastosowaniem schematu jednodawkowego sugerują, że dapagliflozyna nie zmienia farmakokinetyki metforminy, pioglitazonu, sytagliptyny, glimepirydu, hydrochlorotiazyny, bumetanidu, walsartanu, digoksyny (substrat P-gp) lub warfaryny (S-warfaryna, substrat CYP2C9) ani działania przeciwwązropowego 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 na symwastatynę i aktywną postać symwastatyny (kwasu) nie rozpatruje się jako znaczącego 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 jedynie wśród 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 na zwierzętach z użyciem sytagliptyny wykazały szkodliwy wpływ na rozród po podaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane. Badania z zastosowaniem dapagliflozyny u szczurów wykazały toksyczny wpływ na rozwijające się nerki w okresie odpowiadającym drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciąży u ludzi (patrz punkt 5.3). Ze względu na brak danych dotyczących ludzi nie zaleca się stosowania produktu leczniczego DALZIOR Plus w okresie ciąży.

W przypadku stwierdzenia ciąży u pacjentki, należy przerwać leczenie produktem leczniczym DALZIOR Plus.

#### Karmienie piersią

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

Produktu leczniczego DALZIOR Plus nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

#### Płodność

Nie badano wpływu sytagliptyny i dapagliflozyny na płodność u ludzi. Dane dotyczące zwierząt nie wskazują na wpływ leczenia sytagliptyną lub dapagliflozyną na płodność mężczyzn czy kobiet.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy DALZIOR Plus nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny należy wziąć pod uwagę, że w trakcie stosowania sytagliptyny zgłaszano występowanie zawrotów głowy i senności. Ponadto należy ostrzec pacjentów o ryzyku wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania leku w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika lub z insuliną.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

##### *Produkt leczniczy złożony zawierający sytagliptynę i dapagliflozynę*

Wykazano, że produkt leczniczy DALZIOR Plus jest biorównoważny wobec sytagliptyny i dapagliflozyny podawanych jednocześnie (patrz punkt 2.5.2). Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania tabletek powlekanych DALZIOR Plus.

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

*Dapagliflozyna:* W badaniach klinicznych dotyczących cukrzycy typu 2 ponad 15 000 pacjentów otrzymało 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 ochotników 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) 8 574 pacjentów otrzymywało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 8 569 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 skutków leczenia dapagliflozyną na czynność nerek u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (badanie DAPA-CKD) 2149 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2149 pacjentów placebo z medianą ekspozycji wynoszącą 27 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała pacjentów z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy, z eGFR (ang. *estimated* GFR, szacunkowy GFR)  $\geq 25$  do  $\leq 75$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz albuminurią (stosunek albuminy do kreatyniny w moczu [UACR]  $\geq 200$  i  $\leq 5000$  mg/g). Leczenie było kontynuowane, jeśli wartość eGFR zmniejszyła się do poziomu poniżej 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Ogólny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa dapagliflozyny.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa jest oparty na badaniach klinicznych i doświadczeniach po wprowadzeniu do obrotu poszczególnych składników. Działania niepożądane zostały podane poniżej (Tabela 1) według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. Częstość występowania została zdefiniowana jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1. Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo<sup>a</sup> oraz zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu w odniesieniu do poszczególnych składników**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki, prąca i powiązane zakażenia narządów płciowych <sup>1,*b</sup> Zakażenia układu moczowego <sup>*,c</sup>	Zakażenie grzybicze <sup>1,**</sup>		Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) <sup>1</sup>	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Trombocytopenia <sup>2</sup>		
Zaburzenia układu odpornościowego						Reakcje nadwrażliwości, w tym odpowiedzi anafilaktyczne <sup>2,3</sup>

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (podczas stosowania łącznie z pochodnymi sulfonylo-mocznika lub insuliną) <sup>1,2</sup>		Niedobór płynów <sup>1,d</sup> Pragnienie <sup>1,**</sup>	Cukrzycowa kwasica ketonowa (przy stosowaniu w T2DM) <sup>1,i</sup>		
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy <sup>2</sup> , zawroty głowy <sup>1,2</sup>				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						Śródmiąższowa choroba płuc <sup>3</sup>
Zaburzenia żołądka i jelit			Zaparcia <sup>1,2,**</sup> Suchość w ustach <sup>1,**</sup>			Wymioty <sup>2,3</sup> Ostre zapalenie trzustki <sup>2,3</sup> krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki ze skutkiem śmiertelnym lub bez <sup>2,3</sup>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka <sup>1,h,2,3</sup>	Świąd <sup>2,3</sup>		Obrzęk naczyń chowy <sup>1</sup>	Pokrzywka <sup>2,3</sup> Zapalenie naczyń skóry <sup>2,3</sup> Złuszczające choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona <sup>2,3</sup> Pemfigoid pęcherzowy <sup>2,3</sup>
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej		Ból pleców <sup>1,2,3,*</sup>				Bóle stawów <sup>2,3</sup> Bóle mięśni <sup>2,3</sup> Artropatia <sup>2,3</sup>
Zaburzenia nerek i układu moczowego		Dysuria Wielomocz <sup>1,*e</sup>	Nykturia <sup>1,**</sup>		Cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek <sup>1</sup>	Zaburzenia czynności nerek <sup>2,3</sup> Ostra niewydolność nerek <sup>2,3</sup>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Świąd sromu i pochwy <sup>1,**</sup> Świąd narządów płciowych <sup>1,**</sup>			
Badania laboratoryjne		Zwiększenie wartości	Zwiększenie			

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
		hematokrytu <sup>1,f</sup> Zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny na początku leczenia <sup>1</sup> Dyslipidemia <sup>1,g</sup>	stężenia kreatyniny we krwi na początku leczenia <sup>1,**</sup> Zwiększenie stężenia mocznika we krwi <sup>1,**</sup> Zmniejszenie masy ciała <sup>1,**</sup>			

<sup>1</sup> Związane z dapagliflozyną (DAPA)

<sup>2</sup> Związane z sytagliptyną (SITA)

<sup>3</sup> Działania niepożądane zostały zidentyfikowane w ramach nadzoru po wprowadzeniu SITA do obrotu.

<sup>a</sup> Tabela przedstawia dane z okresu do 24 tygodni (krótkotrwale) bez względu na ochronę glikemiczną w przypadku działań niepożądanych DAPA.

<sup>b</sup> Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych dotyczą wcześniej zdefiniowanych preferowanych określeń: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołądki prącia, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prącia wywołane przez Candida, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie prącia, zapalenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.

<sup>c</sup> Zakażenie dróg moczowych obejmuje następujące preferowane określenia, wymienione w kolejności według częstości zgłaszania: zakażenie dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie dróg moczowych wywołane przez *Escherichia coli*, zakażenie dróg moczowo-płciowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie trójkąta pęcherza, zapalenie cewki moczowej, zakażenie nerek i zapalenie gruczołu krokowego.

<sup>d</sup> Niedobór płynów obejmuje następujące preferowane określenia: odwodnienie, hipowolemia, hipotensja.

<sup>e</sup> Poliuria obejmuje następujące preferowane terminy: częstomocz, wielomocz, zwiększona ilość oddawanego moczu.

<sup>f</sup> Średnia zmiana wartości hematokrytu w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 2,30% dla dawki 10 mg DAPA w porównaniu z -0,33% dla placebo. Wartości hematokrytu >55% odnotowano u 1,3% pacjentów leczonych dawką 10 mg DAPA w porównaniu z 0,4% pacjentów otrzymujących placebo.

<sup>g</sup> Średnia zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej dla DAPA w dawce wynoszącej 10 mg w porównaniu z placebo wyniosła odpowiednio: cholesterol całkowity 2,5% w porównaniu z 0,0%; frakcja HDL cholesterolu 6,0% w porównaniu z 2,7%; frakcja LDL cholesterolu 2,9% w porównaniu z -1,0%; triglicerydy -2,7% w porównaniu z -0,7%.

<sup>h</sup> Działania niepożądane zidentyfikowano w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii po wprowadzeniu do obrotu. Wysypka obejmuje następujące preferowane terminy, wymienione w kolejności częstości 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 grupą kontrolną otrzymującą aktywny lek i placebo (DAPA, N = 5936, wszystkie grupy kontrolne, N = 3403) częstość występowania wysypki była zbliżona dla DAPA (1,4%) i wszystkich grup kontrolnych (1,4%).

<sup>i</sup> Zgłaszane 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 dapagliflozynę w dawce 10 mg i  $\geq 1\%$  częściej i co najmniej

3 ochotników więcej niż w grupie placebo.

\*\* Zgłaszano przez badaczy jako możliwe mające związek, prawdopodobnie mające związek lub mające związek z leczeniem u  $\geq 0,2\%$  ochotników i o  $\geq 1\%$  częściej i co najmniej 3 ochotników więcej leczonych dapagliflozyną 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 u co najmniej 5% pacjentów, a 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 częstości 5%, ale występujące z częstością  $> 0,5\%$  wyższą w przypadku sytagliptyny niż w grupie kontrolnej), obejmowały zapalenia kości i stawów oraz ból kończyn.

Niektóre działania niepożądane obserwowano częściej w badaniach dotyczących stosowania sytagliptyny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi niż w badaniach dotyczących sytagliptyny stosowanej w monoterapii. Należały do nich hipoglikemia (bardzo często występująca w przypadku skojarzonego stosowania pochodnych sulfonilomocznika i metforminy), grypa (często występująca w przypadku stosowania insuliny (z metforminą lub bez niej), nudności i wymioty (często występujące w przypadku stosowania z metforminą), wzdęcia (często występujące w przypadku stosowania z metforminą lub pioglitazonem), zaparcia (często występujące w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą), obrzęki obwodowe (częste w przypadku stosowania z pioglitazonem lub w leczeniu skojarzonym z pioglitazonem i metforminą), senność i biegunka (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

W badaniu TECOS (ang. *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) wzięło udział 7332 pacjentów leczonych sytagliptyną w dawce 100 mg na dobę (lub 50 mg na dobę, jeśli wyjściowa wartość eGFR wynosiła  $\geq 30$  i  $< 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) oraz 7339 pacjentów otrzymujących placebo z populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Obie metody leczenia zostały dodane do zazwyczaj stosowanej terapii ukierunkowanej na regionalne standardy dotyczące HbA<sub>1c</sub> i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Całkowita częstość występowania ciężkich działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących sytagliptynę była podobna do częstości występowania obserwowanej u pacjentów otrzymujących placebo.

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

## *Dapagliflozyna*

### *Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prząca i powiązane zakażenia narządów płciowych*

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań, zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prząca i powiązane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 5,5% ochotników otrzymujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,6% ochotników otrzymujących placebo. Większość zakażeń miała przebieg łagodny do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na rozpoczęte standardowe leczenie i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia te występowały częściej u kobiet (odpowiednio 8,4% i 1,2% dla dapagliflozyny i placebo), a osoby, które miały podobne zakażenia w wywiadzie były bardziej narażone na zakażenia nawracające.

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

W badaniu DAPA-CKD u 3 (0,1%) pacjentów w grupie otrzymującej dapagliflozynę wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami narządów płciowych w grupie otrzymującej dapagliflozynę, natomiast w grupie otrzymującej placebo nie odnotowano żadnych takich zdarzeń. U 3 (0,1%) pacjentów w grupie otrzymującej dapagliflozynę wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażeń narządów płciowych, natomiast w grupie otrzymującej placebo nie odnotowano żadnego takiego przypadku. Nie zgłoszono ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami narządów płciowych, ani zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia z powodu zakażeń narządów płciowych u żadnego pacjenta bez cukrzycy.

Jednocześnie z zakażeniami narządów płciowych zgłaszano przypadki stulejki lub stulejki nabytej podczas stosowania dapagliflozyny, przy czym w niektórych przypadkach konieczne było wykonanie zabiegu obrzezania.

### *Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)*

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki 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 medianą czasu ekspozycji wynoszącą 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 we wszystkich grupach leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo. Częstość występowania hipoglikemii była większa w badaniach klinicznych, w których dodatkowo podawano pochodną sulfonylomocznika lub insulinę (patrz punkt 4.5).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo glimepiryd, w tygodniach 24 i 48,

częściej obserwowano lekką hipoglikemię w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z dapagliflozyną w dawce 10 mg (6,0% i odpowiednio 7,9%), niż w grupie pacjentów stosujących glimepiryd 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 w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika.

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

W badaniu DAPA-CKD zdarzenia poważnej 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 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 krwi oraz stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I) / antagonistów receptora angiotensyny II typu 1 (ARB). U pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 przebiegu 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 zgłaszanych zakażeń było łagodnych do umiarkowanych, a ochotnicy zareagowali na standardowe leczenie. Zakażenia układu moczowego rzadko powodowały przerwanie stosowania dapagliflozyny. Zakażenia częściej zgłaszano wśród kobiet, a ochotnicy z zakażeniem układu moczowego w wywiadzie częściej ulegali 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 stężenia kreatyniny

Działania niepożądane mające związek ze wzrostem kreatyniny były pogrupowane (tj. zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny, niewydolność nerek, wzrost kreatyniny we krwi i zmniejszone tempo przesączania kłębuszkowego). W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 3,2% i 1,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub niewydolnością nerek o słabym nasileniu (początkowe  $eGFR \geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ta grupa działań niepożądanych była raportowana 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  $eGFR \geq 30$  i  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (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  $\leq 44$  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/min/1,73 m<sup>2</sup>),  $eGFR$  zmniejszył 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  $-4,0 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  w grupie otrzymującej dapagliflozynę i  $-0,8 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  w grupie otrzymującej placebo. Po 28 miesiącach zmiana w eGFR względem wartości wyjściowych wyniosła  $-7,4 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  w grupie otrzymującej dapagliflozynę i  $-8,6 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  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**

Nie ma dostępnych informacji dotyczących przedawkowania złożonego produktu leczniczego zawierającego sytagliptynę z dapagliflozyną. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące, zależnie od stanu klinicznego pacjenta. W przypadku przedawkowania uzasadnione jest zastosowanie zwykłych środków wspomagających, np. usunięcie niewchłoniętego produktu leczniczego z przewodu pokarmowego, obserwacja kliniczna (w tym wykonanie elektrokardiogramu) oraz, jeśli zajdzie potrzeba, rozpoczęcie 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 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 ochotników. U tych ochotników, przez okres zależny od dawki (co najmniej 5 dni dla dawki wynoszącej 500 mg), w moczu występowała glukoza, ale nie odnotowano przypadków odwodnienia, hipotensji lub 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 ochotników i ochotników 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 taki sam jak w grupie stosującej placebo. Nie obserwowano również klinicznie znaczących, zależnych od dawki zmian w wynikach badań laboratoryjnych, w tym stężenie 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, produkty złożone zawierające doustne leki hipoglikemizujące, kod ATC: A10BD29

#### Mechanizm działania

DALZIOR Plus jest lekiem złożonym zawierającym sytagliptynę i 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 (SGLT-2), hamuje nerkową resorpcję glukozy niezależnie od insuliny. Działania obu produktów leczniczych są zależne od stężenia glukozy w osoczu.

Sytagliptyna należy do klasy doustnych leków przeciwcukrzycowych 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 glukozozależny polipeptyd insulinotropowy (GIP), są uwalniane w jelicie przez cały dzień, a ich stężenie zwiększa się w odpowiedzi na spożycie pokarmu. Inkretyny stanowią część systemu endogenego uczestniczącego w fizjologicznej kontroli homeostazy glukozy. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest prawidłowe lub podwyższone, 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 2 (SGLT2). Dapagliflozyna blokuje resorpcję przefiltrowanej glukozy z proksymalnych kanalików nerkowych, skutecznie zmniejszając stężenie 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 przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z

moczem. Wydalanie glukozy (działanie glukuretyczne) obserwuje się po zastosowaniu pierwszej dawki, trwa w trakcie 24-godzinnej przerwy pomiędzy 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 wywoływania 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 obwodowych i jest ponad 1400 razy bardziej selektywna w stosunku do 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 kanalikule nerkowym, z jednoczesnym zmniejszeniem resorpcji 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 krwi 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 serce i nerki nie zależy wyłącznie od jej działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi. 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 wychwytywanie 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 ograniczona 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 sulfonilomocznika, które powodują zwiększenie wydzielania insuliny nawet wówczas, gdy stężenie glukozy jest małe i 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.

Działanie glukuretyczne dapagliflozyny obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki, trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Po podaniu dapagliflozyny obserwowano wzrost ilości glukozy wydalanej z moczem, u osób zdrowych i u osób z cukrzycą typu 2. 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 osób z cukrzycą typu 2 przez okres 12 tygodni. Długotrwałe wydalanie glukozy z moczem obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg/dobę przez okres do 2 lat. Również wydalanie kwasu moczowego z moczem ulegało przemijającemu zwiększeniu (3-7 dni), czemu towarzyszyło utrzymujące się zmniejszenie 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

#### Cukrzyca typu 2

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny jako terapii uzupełniającej u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli przy użyciu inhibitora dipeptydylopeptydazy-4 z metforminą lub bez niej, potwierdzono w opublikowanym 24-tygodniowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu III fazy z grupami równoległymi, z 24-tygodniowym okresem przedłużenia badania z zaślepieniem.

Czterystu pięćdziesięciu dwóch pacjentów zostało losowo przydzielonych<sup>1</sup> do grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg/dobę lub placebo w połączeniu z sytagliptyną (100 mg/dobę) ± metforminą ( $\geq 1500$  mg/dobę). W 24. tygodniu dapagliflozyna znacząco zmniejszała średnią wartość HbA1c (-0,5% [-4,9 mmol/mol]) w porównaniu z placebo (0,0% [+0,4 mmol/mol]). Dapagliflozyna spowodowała również zmniejszenie masy ciała w porównaniu z placebo (-2,1 vs. -0,3 kg) oraz zmniejszenie wartości HbA1c u pacjentów z wartościami wyjściowymi  $\geq 8,0\%$  (-0,8% [-8,7 mmol/mol]) w porównaniu z 0,0% [0,3 mmol/mol]) oraz stężeniem glukozy w osoczu na czczo (-24,1 mg/dL [-1,3 mmol/L]) w porównaniu z 3,8 mg/dl [0,2 mmol/L]). Podobne wyniki zaobserwowano po oddzielnej analizie danych dla każdej warstwy (według terapii podstawowej metforminą). Korzyści glikemiczne i związane z masą ciała obserwowane w 24. tygodniu utrzymywały się do 48. tygodnia. Zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w skurczowym ciśnieniu krwi w 8. tygodniu nie różniły się znacząco pomiędzy grupami terapeutycznymi. W ciągu 48 tygodni mniej pacjentów otrzymujących dapagliflozynę przerwało leczenie lub zostało poddanych leczeniu doraźnemu z powodu nieosiągnięcia docelowych wartości glikemii w porównaniu z grupą placebo. Zdarzenia niepożądane były zrównoważone pomiędzy grupami, a odsetek przypadków przerwania terapii był niski. W 48. tygodniu objawy sugerujące zakażenie narządów płciowych występowały częściej w grupie otrzymującej dapagliflozynę (9,8%) niż w grupie otrzymującej placebo (0,4%). Objawy podmiotowe i przedmiotowe sugerujące zakażenie dróg moczowych były zrównoważone pomiędzy grupą otrzymującą dapagliflozynę (6,7%) a grupą otrzymującą placebo (6,2%).

#### *Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS*

Badanie TECOS (ang. *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) 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  $\geq 30$  i  $< 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub placebo (7339) jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem zmierzającym do regionalnych docelowych wartości dla HbA1c i czynników ryzyka CV. Pacjentów, u których

---

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

wartość eGFR wynosiła  $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  nie włączono do badania. Populacja badania liczyła 2004 pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat oraz 3324 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ).

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 niezakończonym zgonem, udaru mózgu niezakończonym zgonem lub niestabilnej dusznicy bolesnej wymagającej hospitalizacji. Do drugorzędowych sercowo-naczyniowych punktów końcowych włączono pierwsze wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończonym zgonem lub udaru mózgu niezakończonym 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. Częstość występowania złożonych zdarzeń sercowo-naczyniowych i kluczowych zdarzeń drugorzędowych.**

	Sytagliptyna 100 mg		Placebo		Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p <sup>†</sup>
	N (%)	Wskaźnik częstości występowania na 100 pacjento-lat*	N (%)	Wskaźnik częstości występowania na 100 pacjento-lat*		
<b>Analiza w populacji i wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem</b>						
<b>Liczba pacjentów</b>	<b>7332</b>		<b>7339</b>			
<b>Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy</b> (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
<b>Drugorzędowy złożony punkt końcowy</b> (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, lub udar mózgu niezakończony zgonem)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
<b>Zdarzenie drugorzędowe</b>						
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Wszystkie zawały mięśnia sercowego (zakończone i niezakończone zgonem)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Wszystkie udary mózgu (zakończone i niezakończone 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	129 (1,8)	0	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 <sup>‡</sup>	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:  $100 \times (\text{całkowita liczba pacjentów z } \geq 1 \text{ zdarzeniem w analizowanym okresie ekspozycji na całkowitą liczbę pacjento-lat obserwacji})$ .

<sup>†</sup> 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 dostosowano do niewydolności serca w wywiadzie w chwili rozpoczęcia badania.

#### *Wpływ dapagliflozyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe (DECLARE)*

Badanie DECLARE (ang. Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events, Wpływ dapagliflozyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe) było międzynarodowym, wieloośrodkowym, 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  $\geq 55$  lat u mężczyzn i  $\geq 60$  lat u kobiet i jeden lub więcej z następujących czynników: dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze lub aktualne palenie tytoniu), albo rozpoznana choroba sercowo naczyniowa.

Spśród 17 160 pacjentów poddanych randomizacji, u 6 974 (40,6%) rozpoznano chorobę układu sercowo-naczyniowego, a u 10 186 (59,4%) nie stwierdzono rozpoznania choroby układu sercowo-naczyniowego. 8 582 pacjentów zostało losowo przydzielonych do leczenia dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 8 578 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  $\leq 5$  lat, średni czas trwania cukrzycy wynosił 11,9 roku. Średnie stężenie HbA1c wyniosło 8,3%, a średnia wartość BMI wyniosła 32,1 kg/m<sup>2</sup>.

Przed rozpoczęciem leczenia u 10,0% pacjentów występowała niewydolność serca w wywiadzie. Średnia wartość eGFR wyniosła 85,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, u 7,4% pacjentów eGFR wyniósł  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, a u 30,3% pacjentów występowała mikro- lub makroalbuminurię (UACR odpowiednio  $\geq 30$  do  $\leq 300$  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%).

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były: czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia złożonego w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwienego (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. Drugorzędownymi punktami końcowymi były: złożony punkt końcowy dotyczący nerek oraz śmiertelność z dowolnej przyczyny.

#### *Poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane*

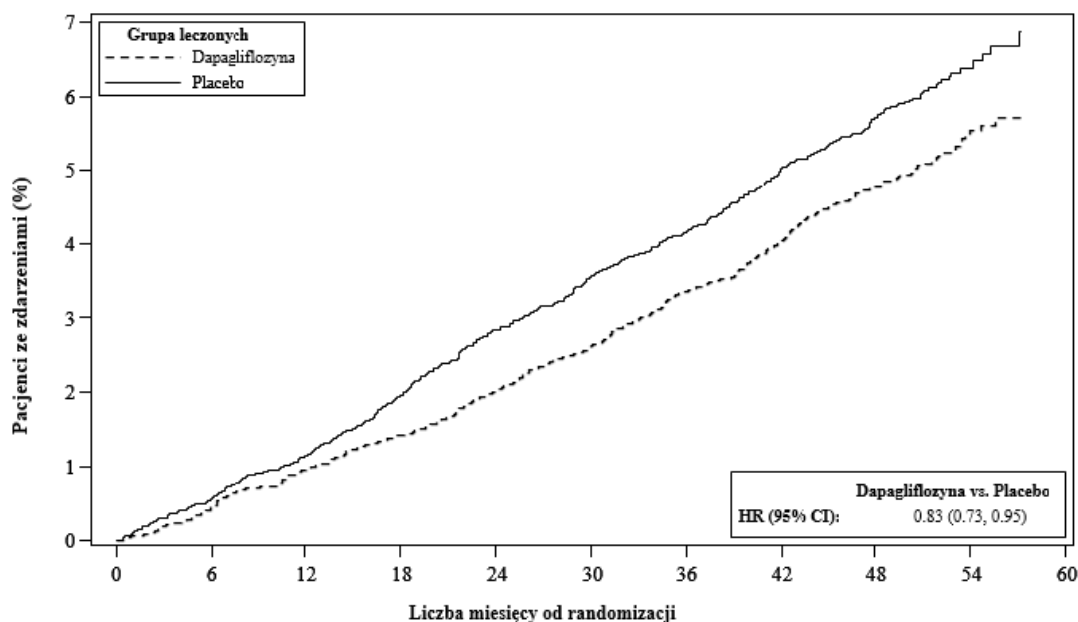
Dapagliflozyna w dawce 10 mg była nie gorsza od placebo w odniesieniu do złożonego punktu końcowego, w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwienego ( $p < 0,001$  w teście jednostronnym).

#### *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. *glomerular filtration rate*, eGFR) i region.

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



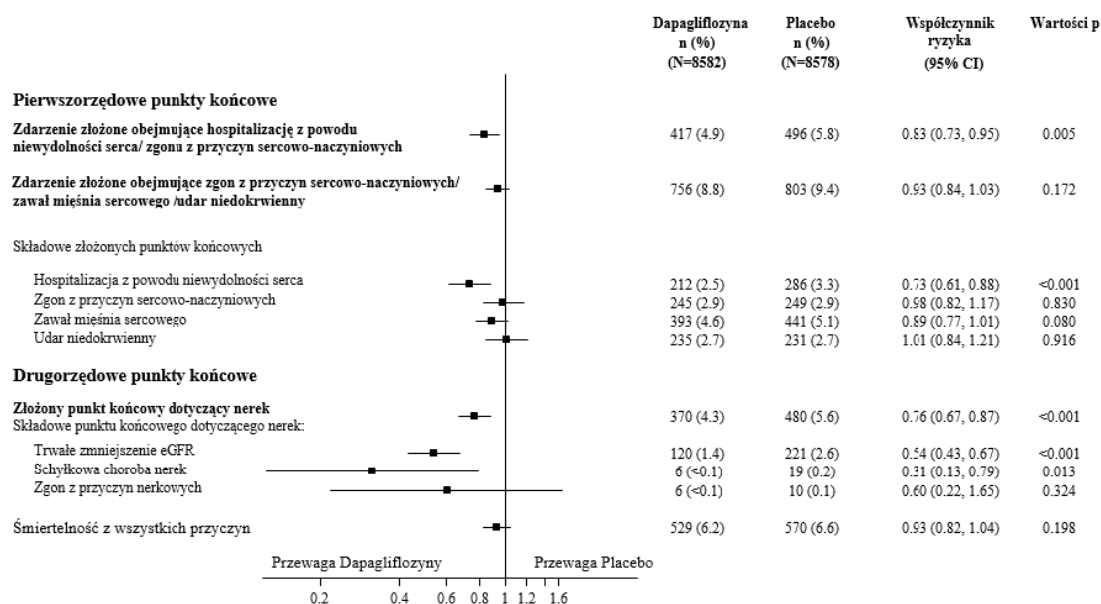
**Pacjenci narażeni na ryzyko**

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 = współczynnik ryzyka CI = przedział ufności.

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

## Rycina 2: Efekty leczenia dla pierwotnych złożonych punktów końcowych i ich składników oraz drugorzędowych punktów końcowych i składników.



Złożony punkt końcowy dotyczący nerek definiowano jako utrzymujące się, potwierdzone  $\geq 40\%$  zmniejszenie eGFR do eGFR  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> i (lub) schyłkowa choroba nerek (dializa  $\geq 90$  dni lub transplantacja nerki, utrzymująca się potwierdzona wartość eGFR  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 p 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, trwałe 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 (trwałym zmniejszeniem eGFR, schyłkową chorobą nerek i zgonem 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.

### Niewydolność nerek

#### Umiarkowana niewydolność nerek CKD 3A (eGFR $\geq 45$ do $< 60$ mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)

#### Dapagliflozyna

Skuteczność dapagliflozyny oceniono w specjalnie przeprowadzonym badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą i eGFR  $\geq 45$  do  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 po 24 tygodniach badania kontrolowanego placebo dotyczącego stosowania dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą i eGFR  $\geq 45$  do  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.**

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

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

<sup>b</sup> Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości początkowej.

<sup>c</sup> Obliczona na podstawie średniej z metody najmniejszych kwadratów skorygowanej dla wartości początkowej

\* p<0,001

#### Wpływ dapagliflozyny na wyniki leczenia nerek i układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z przewlekłą chorobą 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, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD) z eGFR  $\geq 25$  do  $\leq 75$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> i albuminurią (UACR  $\geq 200$  i  $\leq 5 000$  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/min/1,73 m<sup>2</sup>, przewlekła dializoterapia lub otrzymanie przeszczepu nerki), zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych.

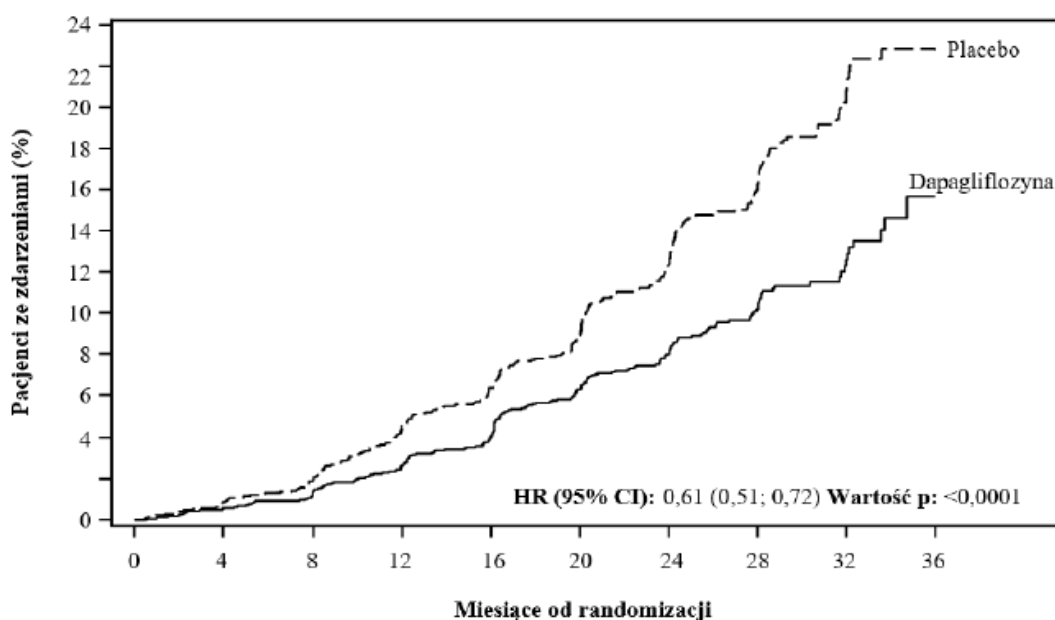
Spośród 4 304 pacjentów 2 152 zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 2 152 pacjentów zostało przydzielonych do grupy placebo, po czym prowadzono obserwację tych pacjentów przez okres o medianie 28,5 miesiąca. Leczenie kontynuowano, jeśli wartość eGFR zmniejszyła się do poziomu poniżej 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> 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/min/1,73 m<sup>2</sup>, a mediana UACR wyniosła 949,3 mg/g, u 44,1% pacjentów eGFR wyniósł od 30  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, a u 14,5% pacjentów eGFR wyniósł  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. 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 (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*, ACEi) lub antagonistą receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blocker*, ARB).

Badanie zostało przerwane wcześniej, przed zaplanowaną analizą, z powodów dotyczących skuteczności w oparciu o rekomendacje 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.**



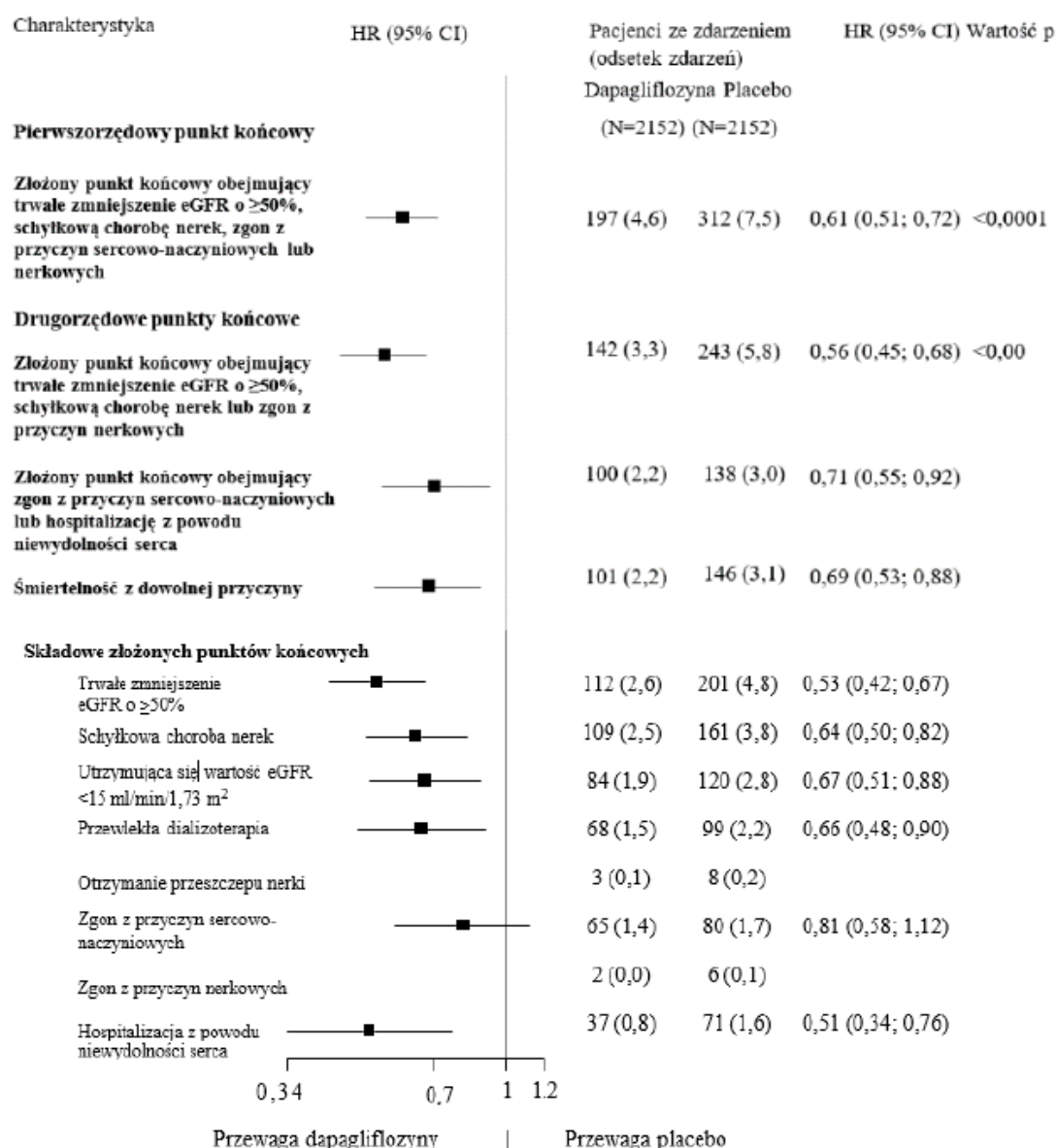
**Pacjenci narażeni na ryzyko**

	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
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 zmniejszała 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: Efekty leczenia dla pierwotnych i wtórnych złożonych punktów końcowych, ich poszczególnych składników oraz śmiertelności z wszystkich przyczyn



Liczba pierwszych zdarzeń poszczególnych składowych to rzeczywista liczba pierwszych zdarzeń dla każdej składowej i nie sumuje się ona z liczbą zdarzeń w złożonym punkcie końcowym. 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 pierwszorzędowego punktu 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 wstrzymała obowiązek przedłożenia wyników badań dotyczących stosowania produktu leczniczego we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2 (informacje dotyczące stosowania u dzieci znajdują się w punkcie 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Wykazano biorównoważność pomiędzy DALZIOR Plus a osobnymi tabletkami sytagliptyny i dapagliflozyny po podaniu w pojedynczych dawkach na czczo zdrowym ochotnikom. Poniższe informacje dotyczą właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego DALZIOR Plus

#### *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  $8,52 \mu M \cdot hr$ , 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 osiągane jest zwykle w ciągu 2 godzin po podaniu na czczo. Geometryczne średnie wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  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%. Podanie leku wraz z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu spowodowało zmniejszenie  $C_{max}$  dapagliflozyny nawet o 50% i wydłużenie  $T_{max}$  o około 1 godzinę, ale nie zmieniło AUC w porównaniu ze stanem na czczo. Zmiany te nie są uważane za istotne klinicznie. Dlatego dapagliflozynę można podawać z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

### Dystrybucja

#### *Sytagliptyna*

Po podaniu pojedynczej dawki dożylniej wynoszącej 100 mg sytagliptyny osobom zdrowym średnia objętość dystrybucji w stanie równowagi 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. niewydolność 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 wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej.

Po podaniu doustnym [ $^{14}C$ ] sytagliptyny około 16% dawki radioaktywnej wydalone 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 zmniejszaniu stężenia glukozy. Powstawanie dapagliflozyny 3-O-glukuronidu odbywa się przy udziale UGT1A9, enzymu obecnego w wątrobie i nerkach, a metabolizm za pośrednictwem CYP u ludzi ma mniejsze znaczenie dla drogi wydalania u ludzi.

#### Wydalenie

##### *Sytagliptyna*

Po podaniu doustnym [<sup>14</sup>C] 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/min.

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 (IC<sub>50</sub>=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 ochotnikom. Średni całkowity klirens układowy dapagliflozyny po podaniu dożylnym wynosił 207 mL/min. Dapagliflozyna i powiązane metabolity są głównie wydalane z moczem, przy czym mniej niż 2% dapagliflozyny jest wydalane w postaci niezmienionej. Po podaniu 50 mg dapagliflozyny znakowanej radioaktywnym węglem [<sup>14</sup>C], 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 w sposób proporcjonalny do dawki leku. W przypadku  $C_{max}$  i  $C_{24h}$  nie określono proporcjonalności względem dawki leku (wzrost  $C_{max}$  był większy niż zależny od dawki, a wzrost  $C_{24h}$  mniejszy niż zależny od 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 zastosowaniu dobowych dawek do 24 tygodni.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Sytagliptyna*

Farmakokinetyka sytagliptyny była zasadniczo podobna u zdrowych osób i u pacjentów z cukrzycą typu 2.

#### *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/min) oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ( $GFR \geq 45$  do  $< 60$  mL/min). 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/min) oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $GFR < 30$  mL/min), 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/min 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 układowa dapagliflozyny w stanie stacjonarnym (20 mg raz na dobę przez 7 dni) u ochotników z cukrzycą typu 2 i łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (określoną na podstawie klirensu osoczowego ioheksolu) była 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 ochotników z prawidłową czynnością nerek, 52 g/dobę w przypadku łagodnej niewydolności nerek, 18 g/dobę u ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek i 11 g/dobę w przypadku ciężkiej niewydolności nerek. Nie jest znany wpływ hemodializy na ekspozycję dapagliflozyny.

Wpływ zmniejszonej czynności nerek na ekspozycję układową 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 ( $\leq 9$  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 w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby, średnie wartości  $C_{\max}$  i AUC dapagliflozyny były odpowiednio o 12% i 36% większe niż u zdrowych ochotników z grupy kontrolnej. Różnice te nie są uważane za klinicznie znaczące. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) średnie wartości  $C_{\max}$  i AUC dapagliflozyny były większe odpowiednio o 40% i 67% od wartości obserwowanych u zdrowych ochotników z grupy kontrolnej.

#### Osoby 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 (65 do 80 lat) stężenie sytagliptyny w osoczu krwi było o około 19% wyższe niż u osób młodszych.

##### *Dapagliflozyna*

Nie stwierdzono klinicznie znaczącego zwiększenia ekspozycji biorąc pod uwagę tylko wiek u pacjentów 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% wyższa niż u mężczyzn. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w ekspozycji układowej pomiędzy osobami rasy białej, czarnej i azjatyckiej. Stwierdzono, że ekspozycja na dapagliflozynę zmniejsza się wraz ze wzrostem masy ciała. W związku z tym pacjenci o niskiej masie ciała mogą mieć nieco zwiększoną ekspozycję, a pacjenci o wysokiej masie ciała nieco zmniejszoną ekspozycję. Jednak różnice w ekspozycji nie zostały uznane za klinicznie znaczące.

### 5.3 Dane dotyczące bezpieczeństwa przedklinicznego

Poniższe dane pochodzą z badań przeprowadzanych indywidualnie dla sytagliptyny lub dapagliflozyny.

#### Sytagliptyna

U gryzoni obserwowano toksyczne działanie na nerki i wątrobę przy narażeniu ustrojowym przekraczającym 58 razy poziom narażenia człowieka, natomiast w przypadku narażenia 19-krotnie przekraczającego narażenie człowieka nie obserwowano żadnego wpływu. Przy narażeniu przekraczającym 67 razy narażenie w warunkach klinicznych obserwowano nieprawidłowości siekaczy u szczurów; w trwającym 14 tygodni badaniu u szczurów nie stwierdzono żadnego wpływu na zęby przy narażeniu 58-krotnym. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane. U psów przy narażeniu około 23 razy przekraczającym narażenie w warunkach klinicznych obserwowano przemijające, związane z leczeniem objawy fizyczne. Niektóre z nich, takie jak oddychanie z otwartym pyskiem, ślinienie się, pienne 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 narażenie ustrojowe na poziomie przekraczającym około 23 razy narażenie człowieka. Nie stwierdzono żadnego wpływu na te parametry podczas narażenia 6-krotnie przekraczającego narażenie 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 narażenia ustrojowego przekraczającego 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 narażenia 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 wykazała 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 narażeniu ustrojowym większym niż 29-krotne narażenie człowieka. U królików obserwowano toksyczny wpływ na matkę przy ekspozycji na sytagliptynę większej niż 29-krotna dawka dla 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 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 młodemu szczurom od 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 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, szczury matki 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.) Zwiększoną częstość występowania lub nasilenie rozszerzania miedniczek i kanalików nerkowych obserwowano u dorosłego potomstwa leczonych matek, 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 związana jest z zależną od dawki redukcją masy ciała młodocianych i obserwowana jest jedynie po zastosowaniu dawek  $\geq 15$  mg/kg mc./dobę (związane z ekspozycją u młodocianych będącą  $\geq 29$ -krotnością wartości u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Toksyczność macierzyńska była widoczna tylko przy zastosowaniu najwyższych badanych dawek i ograniczona do przemijającego zmniejszenia masy ciała i konsumpcji pożywienia. Dawka, która nie powoduje uszkodzenia (NOAEL) dla toksyczności rozwojowej, najmniejsza badana dawka, związana jest z wielokrotną macierzyńską ekspozycją układową, która w przybliżeniu jest 19-krotnością wartości występującej u ludzi po 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 toksyczności macierzyńskiej ani rozwojowej po zastosowaniu żadnej badanej dawki; największej badanej dawce towarzyszyła wielokrotna ekspozycja układowa wynosząca 1191-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi. U szczurów, dapagliflozyna nie wykazywała działania letalnego na zarodek, ani teratogenne 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

Alkohol poliwinylowy  
Żelaza tlenek żółty  
Makrogol  
Talk  
Żelaza tlenek czerwony

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

18 miesięcy

## **6.4 Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry perforowane lub nieperforowane z folii OPA/Alu/PVC-Alu zawierające 28, 30, 60 lub 98 tabletek powlekanych. Każdy blister zawiera 7 lub 10 tabletek powlekanych. Blistry są pakowane w tekturowe pudełka.

Blistry jednodawkowe perforowane z folii OPA/Alu/PVC-Alu zawierające 28 x 1 lub 98 x 1 tabletkę powlekaną. Każdy blister zawiera 7 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**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 29510

## **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**