

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Qtern 5 mg/10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține clorhidrat de saxagliptin echivalent cu saxagliptin 5 mg și dapagliflozin propandiol monohidrat echivalent cu dapagliflozin 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 40 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate filmate, biconvexe, rotunde, de culoare maro deschis până la maro, cu diametrul de 0,8 cm, inscripționate cu cerneală albastră cu „5/10” pe o parte și cu „1122” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Qtern, combinație în doză fixă de saxagliptin și dapagliflozin este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2:

- pentru îmbunătățirea controlului glicemic atunci când metformin și/sau sulfoniluree (SU) și una din monocomponentele din Qtern nu asigură un control adecvat al glicemiei,
- atunci când sunt deja tratați cu combinația liberă de dapagliflozin și saxagliptin.

(Vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1 pentru datele disponibile referitoare la combinațiile studiate.)

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este un comprimat cu 5 mg saxagliptin/10 mg dapagliflozin o dată pe zi (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Doza omisă

În cazul omiterii unei doze și dacă sunt ≥ 12 ore până la următoarea doză, doza trebuie utilizată. Dacă este omisă o doză și sunt < 12 ore până la următoarea doză, nu trebuie utilizată și următoarea doză trebuie administrată la momentul obișnuit.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de valorile funcției renale.

Tratamentul cu Qtern nu trebuie administrat la pacienți cu rata filtrării glomerulare (RFG) aflată persistent < 45 ml/min sau la pacienți cu boală renală în stadiu terminal (BRST) (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Acest medicament poate fi utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie evaluați înainte de inițierea tratamentului și în timpul tratamentului. Acesta nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4).

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea acestui medicament la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Qtern se administrează pe cale orală, o dată pe zi. Poate fi administrat în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Comprimatele vor fi înghițite întregi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP4) sau inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) (vezi pct. 4.4, 4.8 și 6.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor DPP4 a fost asociată cu un risc de dezvoltare a pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele caracteristice pancreatitei acute; durere abdominală persistentă, severă. În cazul în care se suspectează pancreatita, se va întrerupe administrarea acestui medicament; dacă diagnosticul de pancreatită acută se confirmă, tratamentul acesta nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenție sporită pacienților cu pancreatită în antecedente.

În experiența de după punerea pe piață a saxagliptin au fost raportate spontan reacții adverse de pancreatită acută (vezi pct. 4.8).

Insuficiență renală

Eficacitatea hipoglicemiantă a dapagliflozin este dependentă de funcția renală și este redusă la pacienții cu RFG < 45 ml/min și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2, 5.1 și 5.2).

Într-un studiu la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu insuficiență renală moderată (RFG < 60 ml/min), o proporție mai mare de pacienți tratați cu dapagliflozin a avut reacții adverse de creștere a concentrației de creatinină, fosfor, hormon paratiroidian (PTH) și hipotensiune arterială, comparativ cu placebo.

Acest medicament nu trebuie administrat la pacienți cu valori ale RFG aflate persistent < 45 ml/min. Combinația în doză fixă saxagliptin/dapagliflozin nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST).

Se recomandă evaluarea funcției renale înainte de inițierea acestui medicament și apoi în cadrul îngrijirilor de rutină, evaluarea renală trebuie efectuată periodic (vezi pct 4.2 și 5.2). Tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt dacă funcția renală scade persistent sub o valoare a $\text{RFG} < 45 \text{ ml/min}$.

Utilizarea la pacienți cu risc de depleție volemică și/sau hipotensiune arterială

Din cauza mecanismului de acțiune al dapagliflozin, acest medicament crește diureza, ceea ce poate avea ca rezultat o reducere modestă a tensiunii arteriale, observată în studiile clinice (vezi pct. 5.1). Scăderea poate fi mai pronunțată la pacienții cu concentrații foarte mari ale glucozei sangvine.

Se recomandă prudență în cazul pacienților la care o scădere a tensiunii arteriale indusă de dapagliflozin constituie un risc, cum sunt pacienții aflați sub tratament cu medicamente anti-hipertensive, cu antecedente de hipotensiune arterială sau pacienții vârstnici.

În cazul unor afecțiuni intercurrente care pot determina depleție volemică (de exemplu, afecțiuni gastrointestinale), se recomandă monitorizarea atentă a statusului volemic (de exemplu, prin examen clinic, măsurarea tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit și a electroliților). Întreruperea temporară a tratamentului cu acest medicament este recomandată la pacienții care dezvoltă depleție volemică până la corectarea acesteia (vezi pct. 4.8).

Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică

Experiența obținută din studiile clinice efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică este limitată. Expunerea la dapagliflozin și saxagliptin este crescută la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 5.2). Combinația în doză fixă saxagliptin/dapagliflozin poate fi utilizată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie evaluați înainte de inițierea tratamentului și în timpul tratamentului. Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Cetoacidoza diabetică

Cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri amenințătoare de viață și cazuri letale, au fost raportate la pacienții aflați în timpul tratamentului cu inhibitori SGLT2, inclusiv dapagliflozin. Într-un număr de cazuri, manifestarea a fost atipică cu doar o creștere moderată a valorilor glucozei în sânge, sub 14 mmol/l (250 mg/dl). Nu există date dacă CAD este mai susceptibilă să apară la doze mai mari de dapagliflozin.

Riscul cetoacidozei diabetice trebuie luat în considerare în cazul simptomelor nespecifice cum sunt greață, vărsături, anorexie, durere abdominală, senzație de sete intensă, dificultate în respirație, confuzie, stare neobișnuită de oboseală sau somnolență. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă aceste simptome, indiferent de concentrația glucozei în sânge.

La pacienții unde CAD a fost suspectată sau diagnosticată, tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. La acești pacienți se recomandă monitorizarea cetonelor. Se preferă măsurarea valorii cetonelor din sânge, față de valoarea din urină. Tratamentul cu dapagliflozin poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului a fost stabilizată.

Înainte de inițierea tratamentului cu acest medicament, trebuie luate în considerare antecedentele pacientului care pot predispute la cetoacidoză.

Pacienții care pot prezenta un risc mai mare de CAD sunt pacienții cu funcție beta-celulară scăzută, de exemplu diabet zaharat de tip 2 cu nivel redus al peptidului C sau diabet autoimun latent la adulți (LADA) sau pacienți cu antecedente de pancreatită, pacienții cu afecțiuni care limitează aportul

alimentar sau deshidratare severă, pacienții pentru care dozele de insulină sunt reduse și pacienții cu necesar crescut de insulină din cauza afecțiunilor medicale acute, intervenției chirurgicale sau abuzului de alcool etilic. Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizați cu precauție la acești pacienți.

La pacienții cu CAD în antecedente aflați în timpul tratamentului cu inhibitor de SGLT2 reînceperea tratamentului cu inhibitor SGLT2 nu este recomandată, în cazul în care un alt factor clar de precipitare a fost identificat și rezolvat.

Siguranța și eficacitatea combinației în doză fixă saxagliptin/dapagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 nu au fost stabilite, iar aceasta nu trebuie utilizată pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 1. În studiile cu dapagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, CAD s-a raportat în mod frecvent.

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

După punerea pe piață, s-au raportat cazuri de fasceită necrozantă care afectează perineul (afecțiune cunoscută și ca gangrena Fournier) la pacienți de ambele sexe tratați cu inhibitori de SGLT2 (vezi pct. 4.8). Este un eveniment rar, însă grav, care poate pune în pericol viața și care necesită intervenție chirurgicală urgentă și tratament cu antibiotice.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul în care se confruntă cu o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău. Trebuie să se țină cont de faptul că o infecție uro-genitală sau un abces perineal poate fi premergător fasceitei necrozante. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea Qtern și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

Reacții de hipersensibilitate

Acest medicament nu trebuie utilizat la pacienții cu istoric de reacții severe de hipersensibilitate la un inhibitor DPP-4 sau inhibitor SGLT2 (vezi pct. 4.3).

În timpul experienței după punerea saxagliptin pe piață, inclusiv din raportări spontane și din studiile clinice, au fost raportate următoarele reacții adverse la utilizarea saxagliptin: reacții de hipersensibilitate grave, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem. În cazul în care se suspectează o reacție gravă de hipersensibilitate, se va întrerupe administrarea acestui medicament. Situația trebuie evaluată și trebuie instituit un tratament alternativ pentru diabet (vezi pct. 4.8).

Infecții de tract urinar

Excreția urinară a glucozei se poate asocia cu un risc crescut de infecții ale tractului urinar; de aceea, întreruperea temporară a acestui medicament trebuie avută în vedere atunci când se tratează pielonefrita sau urosepsisul.

Vârstnici (>65 de ani)

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc mai mare de apariție a depleției volemice și sunt mai susceptibili de a fi tratați cu diuretice.

Este mai probabil ca pacienții vârstnici să prezinte afectare a funcției renale și/sau să fie tratați cu medicamente anti-hipertensive care pot cauza modificări ale funcției renale, de exemplu, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și blocante ale receptorilor de tip 1 pentru angiotensina II (BRA). Aceleași recomandări pentru monitorizarea funcției renale sunt valabile pentru pacienții vârstnici, ca și în cazul tuturor pacienților (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.8 și 5.1).

Experiența terapeutică cu acest medicament la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste este limitată și foarte limitată la cei cu vârsta de 75 de ani și peste.

Afecțiuni cutanate

Au fost raportate leziuni ulcerative și necrotice ale pielii extremităților la maimuțe, în studii non-clinice de toxicitate (vezi pct. 5.3). Leziunile cutanate nu au fost observate cu incidență crescută în studiile clinice. În cazul clasei inhibitorilor DPP-4, au fost raportate reacții de erupție cutanată tranzitorie după punerea produselor pe piață. De asemenea, reacția cutanată tranzitorie este considerată o reacție adversă la acest medicament (vezi pct. 4.8). Prin urmare, în îngrijirea de rutină a pacienților cu diabet se recomandă monitorizarea afecțiunilor cutanate cum sunt veziculele, ulcerările și erupțiile.

Pemfigoid bulos

După punerea pe piață, la pacienții cărora li s-a administrat inhibitor DPP-4, inclusiv saxagliptin, au existat raportări privind cazuri de pemfigoid bulos care au necesitat spitalizare. În cazurile raportate, pacienții au răspuns în mod obișnuit la tratamentul topic sau sistemic cu medicamente imunosupresive și la întreruperea inhibitorului DPP-4. Dacă un pacient dezvoltă vezicule sau eroziuni în timp ce primește saxagliptin și se suspectează pemfigoid bulos, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu acest medicament și trimiterea la un dermatolog pentru diagnostic și tratament adecvat (vezi pct. 4.8).

Insuficiență cardiacă

Experiența cu dapagliflozin la pacienți cu insuficiență cardiacă clasa IV conform Asociației Inimii din New York (NYHA) este limitată. Experiența cu saxagliptin în insuficiența cardiacă de clasă III-IV NYHA este limitată.

În studiul clinic SAVOR s-a observat o creștere ușoară a ratei de spitalizare pentru insuficiență cardiacă în cazul pacienților tratați cu saxagliptin, comparativ cu placebo, cu toate că nu a fost stabilită o relație cauzală (vezi pct. 5.1). Analizele suplimentare nu au indicat un efect diferit între clasele NYHA.

Se recomandă prudență dacă se utilizează combinația în doză fixă saxagliptin/dapagliflozin la pacienți cu factori de risc cunoscuți pentru spitalizare pentru insuficiență cardiacă, cum sunt antecedente de insuficiență cardiacă sau insuficiență renală moderată sau severă. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele caracteristice insuficienței cardiace și sfătuiți să raporteze imediat astfel de simptome.

Artralгии

Dureri articulare, care pot fi severe, au fost incluse în rapoartele de după punerea pe piață pentru inhibitorii DPP-4 (vezi pct 4.8). Pacienții au prezentat remisia simptomelor după întreruperea medicamentului iar în unele cazuri, simptomele au reapărut la reluarea tratamentului cu același inhibitor DPP-4 sau cu un altul. Debutul simptomelor după inițierea tratamentului poate fi rapid sau simptomele pot să apară după perioade lungi de tratament. Dacă un pacient prezintă artralгии severe, continuarea tratamentului trebuie evaluată individual.

Pacienți imunocompromiși

Pacienții imunocompromiși, cum ar fi cei cu transplant de organ sau cei diagnosticați cu sindromul imunodeficienței umane, nu au fost investigați în programul clinic pentru saxagliptin. Prin urmare, nu s-a stabilit profilul de siguranță și eficacitate al combinației în doză fixă saxagliptin/dapagliflozin la această categorie de pacienți.

Valori crescute ale hematocritului

Creșterea valorilor hematocritului a fost observată în cazul tratamentului cu dapagliflozin (vezi pct. 4.8). Pacienții cu creșteri marcate ale valorilor hematocritului trebuie monitorizați și evaluați pentru afecțiunea hematologică de bază.

Amputații ale membrelor inferioare

O creștere a cazurilor de amputație a membrelor inferioare (în principal, a degetului de la picior) a fost observată în studiile clinice pe termen lung în curs de desfășurare, cu un alt inhibitor al SGLT2. Nu se cunoaște dacă acest lucru constituie un efect de clasă. Este importantă consilierea tuturor pacienților diabetici în ceea ce privește îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

Utilizarea cu medicamente cunoscute că determină hipoglicemie

Atât saxagliptin, cât și dapagliflozin pot crește individual riscul de hipoglicemie atunci când se asociază cu un secretagog de insulină. Dacă acest medicament este utilizat în asociere cu un secretagog de insulină (sulfoniluree), poate fi necesară reducerea dozei de sulfoniluree pentru scăderea riscului de hipoglicemie (vezi pct. 4.8).

Determinări urinare de laborator

Din cauza mecanismului de acțiune al dapagliflozin, la pacienții care utilizează acest medicament, testul glucozei în urină va fi pozitiv.

Utilizarea cu inductori puternici ai izoenzimei CYP3A4

Utilizarea de inductori ai izoenzimei CYP3A4, cum sunt carbamazepina, dexametazona, fenobarbitalul, fenitoina și rifampicina, poate reduce efectul acestui medicament de scădere a glicemiei. Controlul glicemic trebuie evaluat atunci când acest medicament este utilizat concomitent cu un inductor puternic al izoenzimei CYP3A4/5 (vezi pct. 4.5).

Lactoza

Comprimatele conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice

Dapagliflozin poate potența efectul diuretic al tiazidei și diureticelor de ansă și poate crește riscul de deshidratare și hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4).

Utilizarea cu medicamente cunoscute că determină hipoglicemie

Dacă acest medicament este utilizat în asociere cu un secretagog de insulină (sulfoniluree), poate fi necesară reducerea dozei de sulfoniluree pentru scăderea riscului de hipoglicemie (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Saxagliptin: Metabolizarea saxagliptin este mediată în principal de citocromul P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozin: Metabolizarea dapagliflozin are loc în principal prin glucuronoconjugare mediată de UDP glucuronoziltransferaza 1A9 (UGT1A9).

Interacțiuni cu alte antidiabetice orale sau tratamente cardiovasculare

Saxagliptin: Saxagliptin nu a modificat semnificativ farmacocinetica dapagliflozin, metformin, glibenclamidă, pioglitazonă, digoxină, diltiazem sau simvastatină. Aceste medicamente nu au modificat farmacocinetica saxagliptin sau a metabolitului său principal.

Dapagliflozin: Dapagliflozin nu a modificat semnificativ farmacocinetica saxagliptin, metformin, pioglitazonă, sitagliptin, glimepiridă, vogliboză, hidroclorotiazidă, bumetanidă, valsartan sau simvastatină. Aceste medicamente nu au modificat farmacocinetica dapagliflozin.

Efectul altor medicamente asupra saxagliptin sau dapagliflozin

Saxagliptin: Administrarea concomitentă a saxagliptin cu inhibitorul moderat al izoenzimei CYP3A4/5, diltiazem, a determinat creșterea C_{max} și ASC pentru saxagliptin cu 63%, respectiv, de 2,1 ori, iar valorile corespunzătoare pentru metabolitul activ au scăzut cu 44% și, respectiv, 34%. Aceste efecte farmacocinetice nu sunt semnificative din punct de vedere clinic și nu necesită ajustarea dozei.

Administrarea concomitentă a saxagliptin cu inhibitorul potent al izoenzimei CYP3A4/5, ketoconazol, a determinat creșterea C_{max} și ASC pentru saxagliptin cu 62%, respectiv, de 2,5 ori, iar valorile corespunzătoare pentru metabolitul activ au scăzut cu 95% și, respectiv, 88%. Aceste efecte farmacocinetice nu sunt semnificative din punct de vedere clinic și nu necesită ajustarea dozei.

Administrarea concomitentă de saxagliptin cu inductorul potent al izoenzimei CYP3A4/5, rifampicină, a determinat scăderea C_{max} și ASC pentru saxagliptin cu 53%, respectiv, 76%. Expunerea la metabolitul activ și inhibarea activității plasmatică a DPP-4 pe parcursul unui interval de doze nu au fost influențate de rifampicină (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă de saxagliptin și inducatori CYP3A4/5, alții decât rifampicină (cum sunt carbamazepină, dexametazonă, fenobarbital sau fenitoină) nu a fost studiată și poate duce la scăderea concentrației plasmatică de saxagliptin și creșterea concentrației metabolitului său principal. Controlul glicemic trebuie să fie evaluat cu atenție atunci când saxagliptin este utilizat concomitent cu un inductor potent al izoenzimei CYP3A4/5.

În studiile cu voluntari sănătoși, nici farmacocinetica saxagliptin, nici a metabolitului său principal nu a fost modificată semnificativ de metformin, glibenclamidă, pioglitazonă, digoxin, simvastatină, omeprazol, antiacide sau famotidină.

Dapagliflozin: După administrarea dapagliflozin concomitent cu rifampicină (un inductor al mai multor transportori activi și al unor enzime care contribuie la metabolizarea medicamentelor) s-a observat o scădere cu 22% a expunerii sistemice la dapagliflozin (ASC), dar fără un efect semnificativ clinic asupra excreției urinare a glucozei în 24 ore. Nu se recomandă ajustarea dozelor. Nu se așteaptă un efect clinic relevant cu alți inducatori (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital).

După administrarea dapagliflozin concomitent cu acid mefenamic (un inhibitor al UGT1A9) s-a observat o creștere cu 55% a expunerii sistemice la dapagliflozin, dar fără un efect semnificativ clinic asupra excreției urinare a glucozei în 24 ore.

Efectul saxagliptin sau dapagliflozin asupra altor medicamente

Saxagliptin: Saxagliptin nu a modificat semnificativ farmacocinetica metformin, glibenclamidă (un substrat CYP2C9), pioglitazonă [un substrat CYP2C8 (major) și CYP3A4 (minor)], digoxină (un substrat P-gp), simvastatină (un substrat CYP3A4), substanțelor active din contraceptive orale combinate (etinilestradiol și norgestimat), diltiazem sau ketoconazol.

Dapagliflozin: Dapagliflozin poate crește excreția renală de litiu și concentrațiile plasmatică ale litiului pot fi scăzute. Concentrația plasmatică a litiului trebuie monitorizată mai frecvent după inițierea administrării dapagliflozin. Se recomandă ca pacientul să se adreseze medicului care prescrie litiul, în vederea monitorizării concentrației plasmatică a litiului.

În studiile privind interacțiunile efectuate la subiecți sănătoși, care au avut în principal un design cu doză unică, dapagliflozin nu a modificat farmacocinetica metforminului, pioglitazonei [un substrat al izoenzimei CYP2C8 (major) și izoenzimei CYP3A4 (minor)], sitagliptinei, glimepiridului (un substrat al izoenzimei CYP2C9), hidroclorotiazidei, bumetanidinei, valsartanului, digoxinei (un substrat P-gp) sau warfarinei (S-warfarină, un substrat CYP2C9), dar nici efectele anticoagulante ale warfarinei, măsurate prin INR. Administrarea unei singure doze de dapagliflozin 20 mg în asociere cu simvastatină (un substrat CYP3A4) a determinat o creștere de 19% a ASC pentru simvastatină și o creștere de 31% a ASC pentru simvastatină acidă. Creșterea expunerilor la simvastatină și simvastatină acidă nu a fost considerată relevantă din punct de vedere clinic.

Interferența cu testul 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

Monitorizarea controlului glicemic cu testul 1,5-AG nu este recomandată deoarece valorile 1,5 AG sunt incerte în evaluarea controlului glicemic la pacienții care iau inhibitori SGLT2. Se recomandă utilizarea metodelor alternative pentru monitorizarea controlului glicemic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date despre utilizarea saxagliptin și dapagliflozin la gravide. Studiile cu saxagliptin la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Studiile efectuate cu dapagliflozin la șobolani au evidențiat un efect toxic asupra dezvoltării rinichilor în intervalul de timp care corespunde trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină la om (vezi pct. 5.3). Prin urmare, Qtern nu trebuie administrat în timpul sarcinii. Dacă sarcina a fost confirmată, tratamentul cu Qtern trebuie întrerupt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă saxagliptin sau dapagliflozin și/sau metaboliții lor se excretă în laptele uman. Studiile la animale au demonstrat prezența saxagliptin și/sau a metabolitului în lapte. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat eliminarea dapagliflozin/metaboliților săi în lapte, precum și existența unor efecte mediate farmacologic asupra puilor alăptați (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Qtern nu trebuie utilizat pe perioada alăptării.

Fertilitatea

Efectul saxagliptin sau dapagliflozin asupra fertilității la om nu a fost studiat. La șobolanii masculi și femele, dapagliflozin nu a avut niciun efect asupra fertilității la niciuna dintre dozele testate. Efectele asupra fertilității au fost observate cu în studiile cu saxagliptin la șobolani masculi și femele, la doze mari care au determinat semne manifeste de toxicitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Qtern nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se țină cont de faptul că în studiile cu saxagliptin în asociere cu dapagliflozin a fost raportată amețeală. În plus, pacienții trebuie informați asupra riscului de hipoglicemie dacă medicamentul este utilizat în asociere cu alte medicamente antidiabetice cu efect hipoglicemiant recunoscut (de exemplu, sulfonilureice).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță pentru saxagliptin plus dapagliflozin

Tratamentul combinat cu saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg la 1169 pacienți adulți cu diabet zaharat de tip 2 (DZ2) și control glicemic inadecvat cu metformin a fost evaluat în trei studii clinice de

fază 3, randomizate, cu design dublu-orb, controlate cu tratament activ/placebo, cu grupuri paralele, multicentrice până la 52 de săptămâni (vezi pct 5.1). Analiza datelor cumulate de siguranță a inclus 3 grupe de tratament: saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin (492 subiecți), saxagliptin plus metformin (336 subiecți) și dapagliflozin plus metformin (341 subiecți). Profilul de siguranță al utilizării combinate de saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin a fost comparabil cu reacțiile adverse identificate pentru mono-componentele respective.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse asociate cu Qtern sunt infecții ale tractului respirator superior (foarte frecvente), hipoglicemie atunci când se utilizează cu o sulfoniluree (foarte frecvente) și infecții ale tractului urinar (frecvente). Cetoacidoza diabetică poate să apară rar (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate în Tabelul 1. Profilul de siguranță se bazează pe datele cumulate de siguranță din studiile clinice cu combinația saxagliptin/dapagliflozin, precum și din studiile clinice, monitorizările de siguranță după autorizare și experiența după punerea pe piață a fiecărei componente din combinație. Reacțiile adverse sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1. Prezentarea reacțiilor adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente ^A	Mai puțin frecvente ^B	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări*	Infecții ale tractului respirator superior ¹	Infecții ale tractului urinar ² , vulvovaginită, balanită și infecții genitale asociate ³ , gastroenterită ^D	Infecții fungice		Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier) ^{C,F,7}	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate ^C	Reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic ^C		
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie ^D (atunci când se administrează cu SU)	Dislipidemie ⁴	Depleție volemică ^F , sete	Cetoacidoză diabetică ^{F,G,7}		
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețeli				
Tulburări gastro-intestinale		Durere abdominală ^C , diaree, dispepsie ^D , gastrită ^D , greață ^C , vărsături ^D	Constipație, xerostomie, pancreatită ^C			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie ⁵	Dermatită ^C , prurit ^C , urticarie ^C	Angioedem ^C		Pemfigoid bulos ^{C,7}

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralгии, durere lombară, mialgie ^D				
Tulburări renale și ale căilor urinare		Disurie, poliurie ^{D,6}	Nicturie		Nefrită tubulo-interstițială	
Tulburări ale sistemului de reproducere și ale sânului			Disfuncție erectilă, prurit genital, prurit vulvovaginal			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate ^D , edeme periferice ^D				
Investigații diagnostice		Clearance renal al creatininei scăzut în timpul fazei inițiale de tratament ^F , hematocrit crescut ^E	Creatinina plasmatică crescută în timpul fazei inițiale de tratament ^F , valori crescute ale ureei plasmatice, scădere ponderală			

^A Reacții adverse au fost raportate la $\geq 2\%$ dintre subiecții tratați cu combinația utilizată de saxagliptin+dapagliflozin din datele cumulate de siguranță, sau dacă au fost raportate la $< 2\%$ din datele cumulate de siguranță, s-au bazat pe datele individuale ale mono-componentelor.

^B Frecvențele tuturor reacțiilor adverse mai puțin frecvente s-au bazat pe datele mono-componentelor individuale.

^C Reacții adverse provin din datele de după punerea pe piață la saxagliptin sau dapagliflozin.

^D Reacțiile adverse au fost raportate la $\geq 2\%$ dintre subiecți cu fiecare mono-component și mai mult $\geq 1\%$ decât placebo, dar nu și în analiza cumulată.

^E Valori ale hematocritului $> 55\%$ au fost raportate la 1,3% dintre subiecții tratați cu dapagliflozin 10 mg versus 0,4% dintre subiecții tratați cu placebo.

^F Frecvența se bazează pe evenimentele din programul clinic cu dapagliflozin.

^G Raportate în studiul cu obiective cardiovasculare cu dapagliflozin la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (DECLARE). Frecvența se bazează pe rata anuală.

¹ Infecțiile tractului respirator superior au inclus următorii termeni preferați: rinofaringita, gripa, infecția tractului respirator superior, faringita, rinita, sinuzita, faringita bacteriană, tonsilita, tonsilita acută, laringita, faringita virală și infecția virală a tractului respirator superior.

² Infecția de tract urinar include următorii termeni preferați: infecție de tract urinar, infecție de tract urinar cu *Escherichia coli*, pielonefrită, prostatită.

³ Vulvovaginita, balanita și infecțiile genitale asociate includ următorii termeni preferați: infecție micotică vulvovaginală, balanopostita, infecție genitală fungică, infecție vaginală și vulvovaginită.

⁴ Dislipidemia include următorii termeni preferați: dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia și hipertrigliceridemia.

⁵ Eruptia cutanată tranzitorie a fost identificată în timpul supravegherii utilizării saxagliptin și dapagliflozin după punerea pe piață. Au fost raportați următorii termeni preferați, enumerați în ordinea frecvenței în studii clinice cu dapagliflozin: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată pustuloasă, erupție cutanată veziculară, erupție cutanată eritematoasă.

⁶ Poliuria include următorii termeni preferați: poliurie și polakiurie.

⁷ vezi pct. 4.4

SU = sulfoniluree

Descrierea unor reacții adverse selectate

Vulvovaginita, balanita și infecțiile genitale asociate

Combinația saxagliptin/dapagliflozin: Evenimentele adverse raportate de vulvovaginită, balanită și infecții genitale asociate din cadrul analizelor cumulate de siguranță au reflectat profilul de siguranță al dapagliflozin. Evenimente adverse de infecție genitală au fost raportate la 3,0% dintre pacienții din grupul cu saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin, 0,9% dintre pacienții din grupul cu

saxagliptin plus metformin și 5,9% dintre pacienții din grupul dapagliflozin plus metformin. Majoritatea cazurilor de infecție genitală au fost raportate la femei (84% din subiecții cu o infecție genitală), au avut intensitate ușoară sau moderată, au apărut o singură dată și cele mai multe paciente au continuat tratamentul.

S-au raportat cazuri de fimoză/fimoză dobândită cu dapagliflozin concomitent cu infecții genitale și, în unele cazuri, a fost necesară circumcizia.

Hipoglicemie

În analiza datelor agregate privind siguranța incidența globală a hipoglicemiei (toate evenimentele raportate, inclusiv cele cu valori ale glicemiei *à jeun* raportate de laboratorul central $\leq 3,9$ mmol/l) a fost de 2,0% la subiecții tratați cu saxagliptin 5 mg plus dapagliflozin 10 mg plus metformin (tratament asociat), 0,6% în grupul cu saxagliptin plus metformin și de 2,3% în grupul dapagliflozin plus metformin.

Într-un studiu cu durată de 24 de săptămâni, care a comparat combinația saxagliptin și dapagliflozin plus metformin, cu sau fără SU, cu insulină plus metformin, cu sau fără SU, ratele globale de incidență pentru hipoglicemie la pacienții fără tratament de fond cu SU au fost de 12,7% pentru combinație față de 33,1% pentru insulină. Ratele globale de incidență a hipoglicemiei în două studii cu o durată de 52 de săptămâni, care au comparat tratamentul asociat cu glimepirid (SU), au fost: pentru primul studiu, 4,2% pentru tratamentul asociat versus 27,9% pentru glimepirid plus metformin versus 2,9% pentru dapagliflozin plus metformin; pentru al doilea studiu, 18,5% pentru tratamentul asociat comparativ cu 43,1% pentru glimepirid plus metformin.

Depleție volemică

Asocierea saxagliptin/dapagliflozin: Evenimentele sugestive pentru depleția volemică (de exemplu, hipotensiune arterială, deshidratare și hipovolemie) au fost raportate la doi subiecți (0,4%) din grupul saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin (evenimente adverse grave [EAG] de sincopă și un eveniment advers de scădere a volumului urinar), și la 3 subiecți (0,9%) din grupul dapagliflozin plus metformin (două reacții adverse de sincopă și o reacție adversă de hipotensiune).

Evenimente asociate cu scăderea funcției renale

Asocierea saxagliptin/dapagliflozin: În cadrul analizelor cumulate de siguranță, incidența evenimentelor adverse asociate cu scăderea funcției renale a fost de 2,0% la pacienții din grupul saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin, 1,8% la pacienții din grupul saxagliptin plus metformin și 0,6% la pacienții din grupul dapagliflozin plus metformin. Subiecții cu evenimente adverse de insuficiență renală au avut valori medii mai scăzute ale RFG_e la o valoare inițială de 61,8 ml/min/1,73 m² comparativ cu 93,6 ml/min/1,73 m² la populația generală. Majoritatea evenimentelor au fost considerate non-grave, de intensitate medie sau moderată și s-au rezolvat. Modificarea în ceea ce privește media eGFR față de valoarea inițială în săptămâna 24 a fost -1,17 ml/min/1,73 m² în grupul cu saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin, -0,46 ml/min/1,73 m² în grupul cu saxagliptin plus metformin și 0,81 ml/min/1,73 m² în grupul dapagliflozin plus metformin.

Dapagliflozin: Reacțiile adverse asociate cu creșterea creatininei au fost raportate pentru dapagliflozin ca un monocomponent. Creșterea creatininei a fost în general tranzitorie în timpul tratamentului continuu sau reversibilă după întreruperea tratamentului.

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

După punerea pe piață, s-au raportat cazuri de gangrenă Fournier la pacienți tratați cu inhibitori de SGLT2, inclusiv cu dapagliflozin (vezi pct. 4.4).

În studiul cu obiectivele cardiovasculare efectuat cu dapagliflozin (DECLARE) care a inclus 17160 subiecți cu diabet zaharat de tip 2 și o perioadă mediană de expunere de 48 de luni, au fost raportate un număr de 6 cazuri de gangrenă Fournier, unul în grupul tratat cu dapagliflozin și 5 în grupul tratat cu placebo.

Cetoacidoză diabetică

În studiul cu obiective cardiovasculare efectuat cu dapagliflozin (DECLARE), cu o perioadă mediană de expunere de 48 de luni, evenimente de tip CAD au fost raportate la 27 de pacienți în grupul de tratament cu dapagliflozin 10 mg și la 12 pacienți în grupul cu administrare de placebo. Distribuția evenimentelor a fost uniformă pe durata studiului. Dintre cei 27 de pacienți cu evenimente de tip CAD din grupul de tratament cu dapagliflozin, 22 erau tratați concomitent cu insulină la momentul apariției evenimentului. Factorii care au precipitat CAD au fost cei așteptați la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.4).

Infecții de tract urinar

Asocierea saxagliptin/dapagliflozin: În cadrul analizelor cumulate de siguranță, infecțiile de tract urinar (ITU) au fost balansate între cele 3 grupuri de tratament: 5,7% în grupul cu saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin, 7,4% în grupul cu saxagliptin plus metformin și 5,6% în grupul cu dapagliflozin plus metformin. Un pacient din grupul saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin a prezentat un EAS de pielonefrită și a întrerupt tratamentul. Majoritatea cazurilor de infecție de tract urinar a fost raportată la femei (81% dintre paciente cu ITU); reacțiile au avut intensitate ușoară sau moderată, au apărut o singură dată și cele mai multe paciente au continuat tratamentul.

Investigații de laborator

Scăderea numărului de limfocite

Saxagliptin: În 5 studii cumulate controlate placebo, a fost observată o scădere mică a numărului absolut de limfocite, aproximativ 100 celule/μl comparativ cu placebo. Numărul mediu absolut de limfocite a rămas stabil în timpul administrării zilnice, pe o durată de până la 102 săptămâni. Această reducere a numărului mediu absolut de limfocite nu a fost asociată cu reacții adverse relevante clinic.

Lipide

Asocierea saxagliptin/dapagliflozin: Datele din 3 studii clinice de fază 3 din brațele de tratament saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin, au demonstrat tendințe de creștere procentuală medie față de valoarea inițială (rotunjită la cea mai apropiată zecime) în ceea ce privește colesterolul total (Total C) (variind de la 0,4% până la 3,8%), LDL-C (variind de la 2,1% până la 6,9%) și HDL-C (variind de la 2,3% până la 5,4%) și scăderea procentuală medie față de valoarea inițială în ceea ce privește trigliceridele (variind de la -3,0% la -10,8%).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Asocierea saxagliptin/dapagliflozin: Dintre cei 1169 de subiecți tratați, incluși în datele cumulate de siguranță din 3 studii clinice, 1007 (86,1%) au avut vârsta <65 de ani, 162 (13,9%) au avut vârsta ≥65 de ani și 9 (0,8%) au avut vârsta ≥75 de ani. În general, cele mai frecvente evenimente adverse raportate la pacienții cu vârsta ≥65 de ani și peste au fost similare celor raportate la cei cu vârsta <65 de ani. Experiența terapeutică la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste este limitată și foarte limitată la pacienți cu vârsta de 75 de ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există informații disponibile în ceea ce privește supradozajul cu combinația în doză fixă saxagliptin/dapagliflozin. În cazul unui supradozaj, trebuie inițiat un tratament de susținere adecvat în funcție de starea clinică a pacientului.

Saxagliptin

Saxagliptin nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra intervalului QTc sau frecvenței cardiace după administrarea orală a unor doze zilnice de până la 400 mg timp de 2 săptămâni (de 80 de ori doza recomandată). Saxagliptin și metabolitul său principal sunt eliminate prin hemodializă (23% din doză în 4 ore).

Dapagliflozin

Nu a fost observat niciun semn de toxicitate cu dapagliflozin la persoanele sănătoase, la doze orale unice de până la 500 mg (de 50 de ori doza maximă recomandată la om). La aceste persoane a fost detectată glucoză în urină pe o perioadă de timp în funcție de doză (cel puțin 5 zile pentru doza de 500 mg), fără raportări de deshidratare, hipotensiune sau dezechilibru electrolitic și fără niciun efect semnificativ clinic asupra intervalului QTc. Incidența hipoglicemiei a fost similară cu placebo. În studiile clinice în care au fost administrate o dată pe zi doze de până la 100 mg timp de 2 săptămâni (de 10 ori doza maximă recomandată la om) la persoane sănătoase și la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, incidența hipoglicemiei a fost ușor mai mare decât cu placebo și nu a fost corelată cu doza. Rata evenimentelor adverse, inclusiv deshidratare sau hipotensiune, a fost similară cu placebo și nu au fost modificări importante clinic în funcție de doză ale parametrilor de laborator, inclusiv ale electroliților serici și biomarkerilor funcției renale. Eliminarea dapagliflozin prin hemodializă nu a fost studiată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în diabet, combinații de antidiabetice orale, codul ATC: A10BD21

Mecanism de acțiune

Acest medicament combină saxagliptin și dapagliflozin, medicamente cu mecanisme de acțiune distincte și complementare pentru îmbunătățirea controlului glicemic. Saxagliptin, prin inhibarea selectivă a dipeptidil peptidazei-4 (DPP4), stimulează secreția de insulină mediată de glucoză (efect incretinic). Dapagliflozin, un inhibitor selectiv al co-transportorului 2 de sodiu/glucoză (SGLT2), inhibă independent de insulină reabsorbția renală de glucoză. Acțiunile celor două medicamente sunt reglate de concentrația plasmatică a glucozei.

Saxagliptin

Saxagliptin este un inhibitor foarte potent (K_i : 1,3 nM), selectiv, reversibil, competitiv al DPP-4, o enzimă responsabilă pentru metabolizarea hormonilor incretinici. Aceasta are ca rezultat creșterea secreției de insulină dependentă de glucoză, reducând astfel valorile glicemiei *à jeun* și post-prandială.

Dapagliflozin

Dapagliflozin este un inhibitor foarte puternic (K_i : 0,55 nM), selectiv și reversibil al SGLT2.

Inhibarea SGLT2 de către dapagliflozin reduce reabsorbția glucozei din filtratul glomerular la nivelul tubului renal proximal, cu o reducere concomitentă a reabsorbției sodiului, care determină excreția urinară a glucozei și diureză osmotică. Prin urmare, dapagliflozin crește eliberarea de sodiu la nivelul tubului distal, ceea ce determină creșterea feedback-ului tubuloglomerular și reducerea presiunii intraglomerulare. Acest lucru, în asociere cu diureza osmotică, duce la o reducere a supraîncărcării

volemice, o reducere a tensiunii arteriale și o reducere a preîncărcării și postîncărcării, ceea ce poate avea efecte benefice asupra remodelării cardiace și funcției diastolice și poate menține funcția renală. Beneficiile dapagliflozin la nivel cardiac și renal nu depind numai de efectul de scădere a glicemiei. Alte efecte includ creșterea valorilor hematocritului și scăderea greutății corporale.

Dapagliflozin îmbunătățește atât glicemia *à jeun*, cât și pe cea post-prandială prin reducerea reabsorbției renale a glucozei, urmată de excreția urinară a acesteia. Această excreție a glucozei (efect glucuretic) se observă după prima doză, continuă în intervalul de dozare de 24 de ore și se menține pe durata tratamentului. Cantitatea de glucoză eliminată de către rinichi prin acest mecanism depinde de concentrația glucozei din sânge și de RFG. Astfel, la subiecții cu valori normale ale glicemiei, dapagliflozin prezintă un risc scăzut de hipoglicemie. Dapagliflozin nu afectează producția normală endogenă de glucoză ca răspuns la hipoglicemie. Dapagliflozin acționează independent de secreția și acțiunea insulinei. Îmbunătățirea evaluării modelului homeostatic pentru funcția celulelor beta (celule beta HOMA) a fost observată în studiile clinice cu dapagliflozin.

SGLT2 este exprimat selectiv în rinichi. Dapagliflozin nu inhibă alți transportori de glucoză importanți pentru transportul glucozei în țesuturile periferice și este de > 1400 ori mai selectiv pentru SGLT2 comparativ cu SGLT1, principalul transportor intestinal responsabil pentru absorbția glucozei.

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, administrarea saxagliptin a inhibat activitatea enzimei DPP-4 pe toată perioada de 24 de ore. Inhibarea activității plasmatice a DPP-4 de saxagliptin pentru cel puțin 24 de ore după administrarea orală a saxagliptin se datorează potenței crescute, afinității crescute și legării extensive de situsul activ. După o doză de încărcare orală cu glucoză, această inhibare este urmată de creșterea de 2-3 ori a nivelelor circulatorii ale peptidului 1 asemănător glucagonului (GLP-1) și a polipeptidului insulinotrop dependent de glucoză (GIP), de scăderea concentrațiilor de glucagon și creșterea responsivității celulelor beta pancreatice, având ca rezultat concentrații mai mari de insulină și peptidului C. Creșterea secreției de insulină din celulele beta pancreatice și reducerea secreției de glucagon din celulele alfa pancreatice au fost asociate cu concentrații mai mici ale glicemiei în condiții de repaus alimentar și cu reducerea variațiilor glicemiei după o doză de încărcare orală cu glucoză sau postprandial.

Efectul glucuretic al dapagliflozin este observat după prima doză, este continuu pe o perioadă de 24 de ore de la administrare și este susținut pe durata tratamentului. Creșteri ale cantității de glucoză excretată în urină au fost observate la subiecții sănătoși și la cei cu diabet zaharat de tip 2 după administrarea dapagliflozin. Aproximativ 70 g glucoză au fost excretate zilnic prin urină (corespunzătoare la 280 kcal/zi) după administrarea unei doze de dapagliflozin de 10 mg/zi la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 timp de 12 săptămâni. Dovezi ale excreției susținute de glucoză au fost observate la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 la care s-a administrat dapagliflozin 10 mg/zi timp de 2 ani. De asemenea, excreția urinară a acidului uric a crescut tranzitor (pentru 3-7 zile) și a fost însoțită de o reducere susținută a concentrației plasmatice de acid uric. La 24 săptămâni, reducerile concentrațiilor plasmatice de acid uric au fost cuprinse între -48,3 și -18,3 micromoli/l (-0,87 și -0,33 mg/dl).

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța combinației în doză fixă saxagliptin 5 mg/dapagliflozin 10 mg a fost evaluată în 3 studii clinice randomizate, cu design dublu-orb, controlate cu comparator activ/placebo, la 1169 pacienți adulți cu diabet zaharat de tip 2. Un studiu cu saxagliptin și dapagliflozin asociate concomitent la metformin a fost realizat pentru o perioadă de 24 de săptămâni. Două studii cu tratament adjuvant, care au asociat dapagliflozin la saxagliptin plus metformin sau saxagliptin la dapagliflozin plus metformin, au fost, de asemenea, desfășurate pe o perioadă de 24 de săptămâni, urmată de o perioadă de extensie a tratamentului de 28 de săptămâni. Profilul de siguranță al asocierii saxagliptin plus dapagliflozin în aceste studii cu durata de până la 52 de săptămâni a fost comparabil cu profilele de siguranță ale mono-componentelor.

Control glicemic

Tratamentul concomitent cu saxagliptin și dapagliflozin la pacienți cu control glicemic inadecvat cu metformin

În total, 534 de pacienți adulți cu diabet zaharat de tip 2 și control glicemic inadecvat cu metformin în monoterapie ($HbA1c \geq 8\%$ și $\leq 12\%$) au participat în acest studiu clinic randomizat, dublu-orb, cu comparator activ, de superioritate, cu durată de 24 de săptămâni, care a comparat tratamentul combinat cu saxagliptin și dapagliflozin asociat concomitent cu metformin versus saxagliptin (inhibitor DPP-4) sau dapagliflozin (inhibitor SGLT2) în asociere la metformin. Pacienții au fost randomizați în unul dintre cele trei grupuri de tratament dublu-orb pentru a li se administra saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg în asociere la metformin, saxagliptin 5 mg și placebo în asociere la metformin sau dapagliflozin 10 mg și placebo în asociere la metformin.

La 24 de săptămâni, în grupul cu saxagliptin și dapagliflozin au fost obținute reduceri semnificativ mai mari ale HbA1c față de grupul cu saxagliptin sau dapagliflozin (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2. HbA1c în săptămâna 24 în studiul cu control activ care a comparat combinația saxagliptin și dapagliflozin asociată concomitent la metformin cu saxagliptin sau dapagliflozin în asociere la metformin

Parametrul de eficacitate	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²	Saxagliptin 5 mg + metformin N=176 ²	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²
HbA1c (%) în săptămâna 24¹			
Valoare inițială (medie)	8,93	9,03	8,87
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată ³) (Interval de încredere [Î] 95%)	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Diferența față de saxagliptin + metformin (medie ajustată ³) (Î 95%)	-0,59 ⁴ (-0,81; -0,37)	-	-
Diferența față de dapagliflozin + metformin (medie ajustată ³) (Î 95%)	-0,27 ⁵ (-0,48; -0,05)	-	-

¹. LRM = măsurători longitudinale repetate (utilizând valorile înainte de medicația de salvare).

². Pacienți randomizați și tratați.

³. Media celor mai mici pătrate în funcție de valoarea inițială.

⁴. Valoarea $p < 0,0001$.

⁵. Valoarea $p = 0,0166$.

Majoritatea pacienților din acest studiu a avut valori HbA1c inițiale $>8\%$ (vezi Tabelul 3). Tratamentul combinat cu saxagliptin și dapagliflozin în asociere la metformin a demonstrat în mod constant reduceri mai mari ale HbA1c, indiferent de valorile HbA1c inițiale, comparativ cu saxagliptin sau dapagliflozin asociate fiecare la metformin. Într-o analiză pe subgrupuri, separată, pre-specificată, reducerile medii ale HbA1c față de momentul inițial au fost în general mai mari la pacienții cu valori HbA1c inițiale mai mari.

Tabelul 3. Analiza HbA1c pe subgrupuri, în funcție de valorile HbA1c inițiale, în săptămâna 24, la pacienții randomizați

Tratamente	Modificarea medie ajustată față de momentul inițial în funcție de valorile HbA1c inițiale		
	< 8,0%	≥ 8% până la < 9,0%	≥ 9,0%
Saxagliptin + dapagliflozin + metformin Modificare medie ajustată față de valoarea inițială (Î 95%)	-0,80 (n=37) (-1,12; -0,47)	-1,17 (n=56) (-1,44; -0,90)	-2,03 (n=65) (-2,27; -1,80)
Saxagliptin + metformin Modificare medie ajustată față de valoarea inițială (Î 95%)	-0,69 (n=29) (-1,06; -0,33)	-0,51 (n=51) (-0,78; -0,25)	-1,32 (n=63) (-1,56; -1,09)
Dapagliflozin + metformin Modificare medie ajustată față de valoarea inițială (Î 95%)	-0,45 (n=37) (-0,77; -0,13)	-0,84 (n=52) (-1,11; -0,57)	-1,87 (n=62) (-2,11; -1,63)

n = numărul de pacienți fără valori lipsă la momentul inițial și în săptămâna 24.

Proporția pacienților care au obținut valori HbA1c < 7 %

Patruzeci și unu virgulă patru la sută (41,4%) (95% Î [34,5; 48,2]) dintre pacienții din grupul cu tratament combinat cu saxagliptin și dapagliflozin au obținut valori HbA1c mai mici de 7%, comparativ cu 18,3 % (95% Î [13,0; 23,5]) dintre pacienții din grupul cu saxagliptin și 22,2% (95% Î [16,1; 28,3]) dintre pacienții din grupul cu dapagliflozin.

Tratamentul adjuvant cu dapagliflozin la pacienți cu control glicemic inadecvat cu saxagliptin plus metformin

Un studiu clinic dublu-orb, controlat placebo, cu durata de 24 de săptămâni, a comparat asocierea secvențială a dapagliflozin 10 mg la saxagliptin 5 mg și metformin cu asocierea placebo la saxagliptin 5 mg (inhibitor DPP-4) și metformin, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și control glicemic inadecvat (HbA1c ≥ 7% și ≤ 10,5%). Trei sute douăzeci (320) de pacienți au fost randomizați în mod egal în grupurile de tratament cu dapagliflozin în asociere la saxagliptin plus metformin sau placebo plus saxagliptin plus metformin. Pacienții care au finalizat perioada inițială de studiu de 24 de săptămâni au fost eligibili pentru a intra în perioada de extensie pe termen lung cu tratament controlat, cu durata de 28 de săptămâni (52 de săptămâni).

Grupul cu dapagliflozin asociat secvențial la saxagliptin și metformin a obținut reduceri HbA1c semnificativ mai mari (valori $p < 0,0001$) comparativ cu placebo asociat secvențial la saxagliptin plus metformin, la 24 de săptămâni (vezi Tabelul 5). Efectul HbA1c observat în săptămâna 24 a fost susținut în săptămâna 52.

Tratamentul adjuvant cu saxagliptin la pacienți cu control glicemic inadecvat cu dapagliflozin plus metformin

Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu durata de 24 de săptămâni, realizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și control glicemic inadecvat (HbA1c ≥ 7% și ≤ 10,5%) doar cu metformin și dapagliflozin, a comparat asocierea secvențială a saxagliptin 5 mg la dapagliflozin 10 mg și metformin cu asocierea placebo la dapagliflozin 10 mg și metformin; 153 de pacienți au fost randomizați în grupul de tratament cu saxagliptin în asociere la dapagliflozin plus metformin și 162 de pacienți au fost randomizați în grupul de tratament cu placebo în asociere la dapagliflozin plus

metformin. Pacienții care au finalizat perioada inițială de studiu de 24 de săptămâni au fost eligibili pentru a intra în perioada de extensie pe termen lung cu tratament controlat, de 28 de săptămâni (52 de săptămâni). În perioada de tratament pe termen lung, profilul de siguranță al asocierii saxagliptin la dapagliflozin plus metformin a fost comparabil cu cel observat anterior în studiile clinice, în timpul perioadei de studiu cu tratament concomitent și cu cel observat în timpul perioadei de 24 de săptămâni din acest studiu.

Grupul cu saxagliptin asociat secvențial la dapagliflozin și metformin a obținut reduceri HbA1c semnificativ mai mari (valori $p < 0,0001$) comparativ cu placebo asociat secvențial la dapagliflozin plus metformin, la 24 de săptămâni (vezi Tabelul 4). Efectul HbA1c observat în săptămâna 24 a fost susținut în săptămâna 52.

Tabelul 4. Modificarea HbA1c față de momentul inițial în Săptămâna 24, după excluderea datelor după utilizarea medicației de salvare la pacienții randomizați din studiile MB102129 și CV181168

Parametrul de eficacitate	Studiile clinice cu asocieri secvențiale			
	Studiul MB102129		Studiul CV181168	
	Dapagliflozin 10 mg asociat la saxagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†]	Placebo + saxagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†]	Saxagliptin 5 mg asociat la dapagliflozin 10 mg + metformin (N=153) [†]	Placebo + dapagliflozin 10 mg + metformin (N=162) [†]
HbA1c (%) în săptămâna 24*				
Valoare inițială (medie)	8,24	8,16	7,95	7,85
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată [‡]) (Î 95%)	-0,82 (-0,96; 0,69)	-0,10 (-0,24; 0,04)	-0,51 (-0,63; -0,39)	-0,16 (-0,28; -0,04)
Diferența în efectul HbA1c Medie ajustată (Î 95%)	-0,72 (-0,91; -0,53)		-0,35 (-0,52; -0,18)	
Valoare p	< 0,0001		< 0,0001	

* LRM = măsurători longitudinale repetate (utilizând valorile înainte de salvare).

[†] N este numărul de pacienți randomizați și tratați

[‡] Media celor mai mici pătrate în funcție de valorile inițiale.

Proporția pacienților care au obținut valori HbA1c < 7 %

Proporția pacienților care au obținut valori HbA1c < 7,0% în săptămâna 24 într-un tratament adjuvant, care au asociat dapagliflozin la saxagliptin plus metformin a fost mai mare în grupul cu dapagliflozin plus saxagliptin plus metformin, 38,0% (Î 95% [30,9; 45,1]) comparativ cu placebo plus saxagliptin plus metformin, 12,4% (Î 95% [7,0; 17,9]). Efectul asupra HbA1c observat în săptămâna 24 a fost susținut în săptămâna 52. Proporția pacienților care au obținut HbA1c < 7% în săptămâna 24 pentru tratamentul adjuvant, care au asociat saxagliptin la dapagliflozin plus metformin a fost mai mare în grupul cu saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin, 35,3% (Î 95% [28,2; 42,2]) comparativ cu placebo plus dapagliflozin plus metformin, 23,1% (Î 95% [16,9; 29,3]). Efectul asupra HbA1c observat în săptămâna 24 a fost susținut în săptămâna 52.

Greutate corporală

În studiul cu tratament concomitent, modificarea medie ajustată față de momentul inițial a greutății corporale în săptămâna 24 (după excluderea datelor după medicația de salvare) a fost -2,05 kg (ÎI 95% [-2,52; -1,58]) în grupul cu saxagliptin 5 mg plus dapagliflozin 10 mg plus metformin și -2,39 kg (ÎI 95% [-2,87; -1,91]) în grupul cu dapagliflozin 10 mg plus metformin, iar în grupul cu saxagliptin 5 mg plus metformin nu a fost observată nicio modificare (0,00 kg) (ÎI 95% [-0,48; 0,49]).

Tensiune arterială

Tratamentul cu combinația în doză fixă saxagliptin/dapagliflozin a determinat modificarea tensiunii arteriale sistolice față de momentul inițial cu valori cuprinse în intervalul -1,3 până la -2,2 mmHg și a tensiunii arteriale diastolice cu valori cuprinse în intervalul -0,5 la -1,2 mmHg, cauzată de efectul diuretic ușor al acestui medicament. Efectele de reducere modestă a TA au fost constante în timp și un număr similar de pacienți din grupurile de tratament a avut TA sistolică <130 mmHg sau TA diastolică <80 mmHg în săptămâna 24.

Siguranța cardiovasculară

În datele cumulate din trei studii, evenimentele cardiovasculare (CV) care au fost adjuocate și confirmate ca evenimente CV au fost raportate în total la 1,0% dintre pacienții din grupul saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin, la 0,6% dintre pacienții din grupul saxagliptin plus metformin și la 0,9% dintre pacienții din grupul dapagliflozin plus metformin.

Studii cu obiectiv cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

Nu au fost realizate studii cu obiectiv cardiovascular care să evalueze combinația saxagliptin/dapagliflozin.

Evaluarea efectelor vasculare ale saxagliptin înregistrate la pacienții cu diabet zaharat - tromboliză în infarct miocardic (Studiul SAVOR)

SAVOR a fost un studiu cu privire la efectele CV efectuat la 16492 pacienți cu HbA1c $\geq 6,5\%$ și <12% (12959 cu afecțiuni CV stabilite; 3533 numai cu factori de risc multipli) care au fost randomizați să li se administreze saxagliptin (n=8280) sau placebo (n=8212) ca tratament asociat standardului regional de îngrijire pentru HbA1c și factorii de risc cardiovascular. Populația studiului a inclus pacienți cu vârsta ≥ 65 ani (n=8561) și cu vârsta ≥ 75 de ani (n=2330), cu funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară (n=13916), moderată (n=2240) sau severă (n=336).

Criteriul principal de evaluare de siguranță (non-inferioritate) și eficacitate (superioritate) a fost un criteriu de evaluare compus constând în determinarea timpului până la prima apariție a oricăruia dintre următoarele evenimente adverse majore cardiovasculare (MACE): deces de cauză CV, infarct miocardic neletal sau accident vascular cerebral ischemic neletal.

După o perioadă medie de urmărire de 2 ani, studiul și-a îndeplinit criteriul principal de evaluare de siguranță, demonstrând că saxagliptin nu crește riscul cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 comparativ cu placebo, când este adăugat terapiei de fond.

Nu a fost observat un beneficiu în privința MACE sau mortalității de orice cauză.

O componentă a criteriului secundar de evaluare compus, spitalizarea pentru insuficiență cardiacă, a apărut în procent mai mare în grupul tratat cu saxagliptin (3,5%) comparativ cu grupul placebo (2,8%), cu semnificație statistică nominală în favoarea placebo [RR = 1,27; (ÎI 95% 1,07, 1,51); P = 0,007]. Factorii predictivi relevanți clinic ai riscului relativ crescut în cazul tratamentului cu saxagliptin nu au putut fi identificați. Pacienții cu risc mai crescut de spitalizare pentru insuficiență cardiacă, indiferent de tratamentul urmat, pot fi identificați pornind de la factorii de risc cunoscuți pentru insuficiență cardiacă, cum sunt antecedente de insuficiență cardiacă sau disfuncție renală la momentul inițierii tratamentului. Cu toate acestea, pacienții tratați cu saxagliptin, cu antecedente de insuficiență cardiacă sau disfuncție renală la momentul inițierii tratamentului, nu au avut un risc relativ crescut comparativ cu placebo pentru criteriile de evaluare compuse primare și secundare sau pentru mortalitatea de orice cauză.

Un alt criteriu de evaluare secundar, mortalitatea de orice cauză, a apărut în procent de 5,1% în grupul tratat cu saxagliptin și în procent de 4,6% în grupul placebo. S-a observat o distribuție uniformă a deceselor de cauză CV în cadrul grupurilor de tratament. A existat un dezechilibru în ceea ce privește numărul de decese de altă cauză decât cea CV, cu mai multe evenimente în cazul saxagliptin (1,8%) decât în cazul placebo (1,4%) [RR = 1,27; (95% ÎI 1,00, 1,62); P = 0,051].

Efectul Dapagliflozin asupra Evenimentelor Cardiovasculare (DECLARE)

Efectul Dapagliflozin asupra Evenimentelor Cardiovasculare (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events, DECLARE) a fost un studiu clinic internațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat efectuat pentru a determina efectul dapagliflozin comparativ cu placebo, asupra obiectivelor cardiovasculare în condițiile adăugării la terapia actuală de fond. Toți pacienții au avut diabet zaharat de tip 2 și fie cel puțin doi factori suplimentari de risc cardiovascular (vârsta ≥ 55 de ani în cazul bărbaților sau ≥ 60 de ani în cazul femeilor și unul sau mai multe dintre următoarele: dislipidemie, hipertensiune arterială sau status de fumător actual) sau boală cardiovasculară diagnosticată.

Dintre cei 17160 de pacienți randomizați, 6974 (40,6%) au avut boală cardiovasculară diagnosticată și 10186 (59,4%) nu au avut astfel de boală. Un număr de 8582 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra tratament cu dapagliflozin 10 mg și 8578 pentru a li se administra placebo, urmărirea mediană fiind de 4,2 ani.

Vârsta medie a populației înrolate a fost de 63,9 ani, 37,4% au fost femei. Per total, la 22,4% dintre pacienți durata diabetului zaharat a fost de ≤ 5 ani, durata medie a diabetului zaharat fiind de 11,9 ani. Valoarea medie a HbA1c a fost de 8,3%, iar valoarea medie a IMC a fost de 32,1 kg/m².

La momentul inițial, 10,0% dintre pacienți au prezentat insuficiență cardiacă în antecedente. Valoarea medie a RFG_e a fost de 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4% dintre pacienți au avut o valoare a RFG_e < 60 ml/min/1,73 m², iar 30,3% dintre pacienți au prezentat micro- sau macroalbuminurie (raport urinar albumină- creatinină [RUAC] între ≥ 30 și ≤ 300 mg/g sau, respectiv, > 300 mg/g).

Majoritatea pacienților (98%) utiliza unul sau mai multe medicamente antidiabetice la momentul inițial, incluzând metformin (82,0%), insulină (41%) și sulfoniluree (43%).

Criteriile principale au fost intervalul de timp până la primul eveniment compozit de tip deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral ischemic (evenimente adverse cardiovasculare majore) și intervalul de timp până la primul eveniment compozit de tip spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară. Criteriile secundare au fost un criteriu compozit de tip renal și mortalitate de orice cauză.

Evenimente adverse cardiovasculare majore

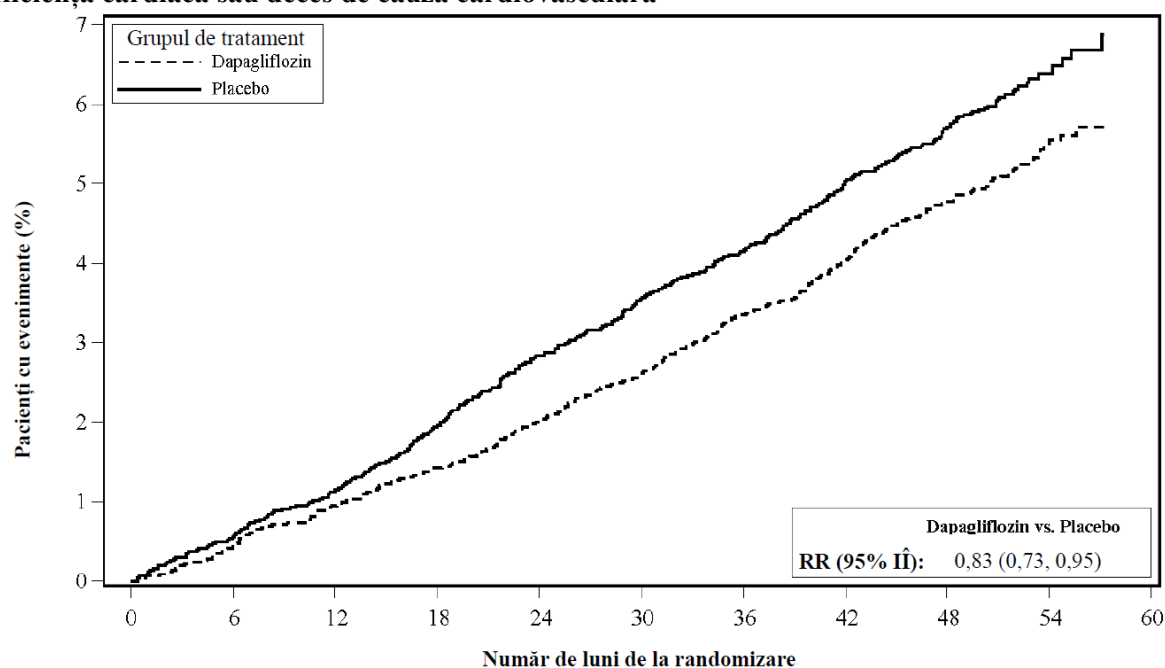
Dapagliflozin 10 mg a demonstrat non-inferioritate comparativ cu placebo în ceea ce privește criteriul compozit de tip deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral ischemic (valoare p unidirecțională $< 0,001$).

Insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară

Dapagliflozin 10 mg a demonstrat superioritate comparativ cu placebo în ceea ce privește prevenirea criteriului compus din spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară (Figura 1). Diferența asociată efectului terapeutic a fost determinată de incidența spitalizării pentru insuficiență cardiacă, fără diferențe în ceea ce privește decesul de cauză cardiovasculară (Figura 2).

Beneficiul terapeutic al dapagliflozin comparativ cu placebo a fost observat atât la pacienții cu boală cardiovasculară diagnosticată cât și la cei fără boală cardiovasculară diagnosticată, precum și la pacienții cu sau fără insuficiență cardiacă la momentul inițial și a fost constant între subgrupurile cheie, stabilite în funcție de vârstă, sex, gradul funcției renale (RFG_e) și regiune.

Figura 1: Intervalul de timp până la apariția primului eveniment de tip spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară



Pacienți la risc

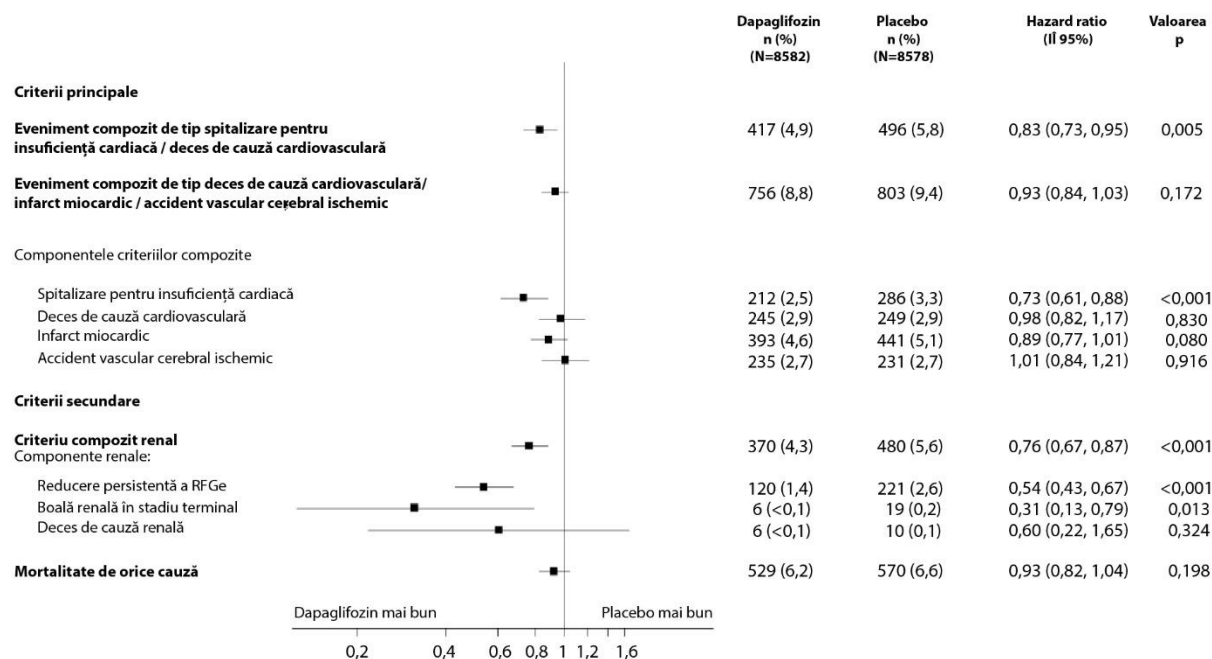
Dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Pacienții la risc reprezintă numărul de pacienți la risc la începutul perioadei.

RR=rata de risc; ÎI=interval de încredere.

Rezultatele privind obiectivele primare și secundare sunt prezentate în Figura 2. Superioritatea dapagliflozin față de placebo nu a fost demonstrată pentru evenimentele tip MACE ($p=0,172$). Prin urmare, obiectivul renal compus și mortalitatea de orice cauză nu au fost evaluate în cadrul testelor de confirmare.

Figura 2: Efectele tratamentului în ceea ce privește criteriile compozite principale și componentele acestora și pentru criteriile secundare și componentele acestora



Criteriul compozit renal definit ca: scădere persistentă confirmată $\geq 40\%$ a RFG la RFG < 60 ml/min/1,73 m² și/sau boală renală în stadiu terminal (dializă ≥ 90 de zile sau transplant renal, valoare persistentă confirmată a RFG < 15 ml/min/1,73 m²) și/sau deces de cauză renală sau cardiovasculară.

Valorile p sunt bidirecționale. Valorile p pentru criteriile compozite secundare și pentru componentele unice sunt nominale. Intervalul de timp până la primul eveniment a fost analizat într-un model Cox al hazardului proporțional. Numărul de prime evenimente pentru componentele unice reprezintă numărul real de prime evenimente pentru fiecare componentă și nu se însumează la numărul de evenimente din criteriul compozit. ÎI= interval de încredere.

Nefropatie

Dapagliflozin a redus incidența evenimentelor criteriului compozit de scădere persistentă confirmată a RFG, boală renală în stadiu terminal, deces de cauză renală sau cardiovasculară. Diferența între grupuri a fost determinată de reducerea incidenței evenimentelor renale: scădere persistentă a RFG, boală renală în stadiu terminal și deces de cauză renală (Figura 2).

Rata de risc pentru intervalul de timp până la apariția nefropatiei (reducere susținută a RFG, boală renală în stadiu terminal și deces de cauză renală) a fost de 0,53 (ÎI 95%, 0,43, 0,66) pentru dapagliflozin comparativ cu placebo.

În plus, dapagliflozin a redus apariția cazurilor noi de albuminurie susținută (RR 0,79 [95% ÎI 0,72, 0,87]) și a condus la o reducere mai mare a macroalbuminuriei (RR 1,82 [95% ÎI 1,51, 2,20]), comparativ cu placebo.

Insuficiență renală

Insuficiență renală moderată BCR 3A (RFG ≥ 45 până la < 60 ml/min/1,73 m²)

Dapagliflozin

Eficacitatea dapagliflozin a fost evaluată într-un studiu dedicat, care a inclus pacienți cu diabet cu o RFG ≥ 45 până la 60 ml/min/1,73 m², care au avut un control glicemic inadecvat prin măsuri uzuale de îngrijire. Tratamentul cu dapagliflozin a dus la reduceri ale HbA1c și greutateii corporale comparativ cu placebo (Tabelul 5).

Tabelul 5. Rezultatele în săptămâna 24 într-un studiu cu dapagliflozin, controlat cu placebo, efectuat la pacienții diabetici cu o RFG_e ≥ 45 până la < 60 ml/min/1,73 m².

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Valoare inițială (medie)	8,35	8,03
Modificare față de valorile inițiale ^b	-0,37	-0,03
Diferență față de placebo ^b (Î 95%)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Greutate corporală (kg)		
Valoare inițială (medie)	92,51	88,30
Procent față de valoarea inițială ^c	-3,42	-2,02
Diferența procentuală față de placebo ^c (Î 95%)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metformin sau clorhidratul de metformin au făcut parte din măsurile uzuale de îngrijire la 69,4% dintre pacienții din grupul tratat cu dapagliflozin și la 64,0% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

^b Media celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială.

^c Derivată din media celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valoarea inițială.

* p ≤ 0.001.

În săptămâna 24, tratamentul cu dapagliflozin a demonstrat reduceri în ceea ce privește concentrația plasmatică de glucoză determinată în condiții de repaus alimentar (FPG) -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl), comparativ cu -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) pentru placebo (p≤0,001), precum și reduceri în ceea ce privește tensiunea arterială sistolică (TAS) -4,8 mmHg, comparativ cu -1,7 mmHg pentru placebo (p<0,05).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentelor a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Qtern la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Asocierea saxagliptin/dapagliflozin: În general, proprietățile farmacocinetice ale saxagliptin și dapagliflozin nu au fost influențate în niciun mod relevant clinic atunci când au fost administrate ca o combinație în doză fixă saxagliptin/dapagliflozin, comparativ cu administrarea separată de saxagliptin și dapagliflozin.

Următoarele reflectă proprietățile farmacocinetice ale combinației în doză fixă saxagliptin/dapagliflozin, numai dacă nu se specifică faptul că datele prezentate sunt pentru administrarea saxagliptin sau dapagliflozin.

A fost confirmată bioechivalența dintre comprimatele Qtern 5 mg/10 mg și comprimatele separate de saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg după administrarea unor doze unice, la subiecți sănătoși, în condiții de repaus alimentar. Farmacocinetica dapagliflozin, saxagliptin și a metabolitului său principal a fost similară la subiecți sănătoși și la pacienți cu diabet zaharat de tip 2.

Administrarea combinației în doză fixă saxagliptin/dapagliflozin cu o masă bogată în grăsimi reduce C_{max} pentru dapagliflozin cu până la 35% și prelungește T_{max} cu aproximativ 1,5 ore, dar nu modifică ASC comparativ cu administrarea *à jeun*. Se consideră că aceste modificări nu sunt semnificative clinic. Acest medicament poate fi administrat cu sau fără alimente.

Interacțiuni cu alte medicamente:

Asocierea saxagliptin/dapagliflozin: Nu au fost realizate studii privind interacțiunile dintre această

combinație în doză fixă saxagliptin/dapagliflozin și alte medicamente. Astfel de studii au fost realizate cu fiecare dintre substanțele active.

Saxagliptin: În studiile *in vitro*, saxagliptin și metabolitul său principal nu au avut nici efect inhibitor asupra izoenzimelor CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4 și nici efect inductor asupra izoenzimelor CYP1A2, 2B6, 2C9 sau 3A4.

Dapagliflozin: În studiile *in vitro*, dapagliflozin nu a avut nici efect inhibitor asupra citocromului P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 și nici efect inductor asupra izoenzimelor CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4. Astfel, nu se anticipează ca dapagliflozin să modifice clearance-ul metabolic al medicamentelor administrate concomitent, care sunt metabolizate de aceste enzime.

Absorbție

Saxagliptin: Saxagliptin fost rapid absorbit după administrarea orală în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) ale saxagliptinului și ale principalului său metabolit fiind atinse în decurs de 2, respectiv, 4 ore (T_{max}). Valorile C_{max} și ASC pentru saxagliptin și principalul său metabolit au crescut direct proporțional cu creșterea dozei de saxagliptin, iar această relație direct proporțională cu doza a fost observată la doze de până la 400 mg. După administrarea unei doze orale unice de 5 mg saxagliptin la subiecți sănătoși, valorile medii plasmatice ale ASC pentru saxagliptin și principalul său metabolit au fost de 78 ng·h/ml, respectiv, 214 ng·h/ml. Valorile corespunzătoare ale C_{max} plasmatice au fost 24 ng/ml, respectiv, 47 ng/ml. Coeficienții de variabilitate intra-individuală ai C_{max} și ASC pentru saxagliptin au fost sub 12%.

Dapagliflozin: După administrarea orală, dapagliflozin a avut o absorbție bună și rapidă. În general, concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) ale dapagliflozin au fost atinse în primele 2 ore după administrarea *à jeun*. Media geometrică a C_{max} pentru dapagliflozin la starea de echilibru și valorile ASC $_{\tau}$ obținute după dozele zilnice unice de 10 mg dapagliflozin au fost 158 ng/ml și, respectiv, 628 ng h/ml. Biodisponibilitatea orală absolută a dapagliflozin după administrarea unei doze de 10 mg este de 78%.

Distribuție

Saxagliptin: *In vitro*, legarea de proteine a saxagliptin și a principalului său metabolit în serul uman este neglijabilă. Astfel, nu se anticipează ca modificările concentrațiilor proteinelor sangvine din diverse afecțiuni (de exemplu, insuficiență renală sau hepatică) să modifice distribuția saxagliptin. Volumul de distribuție a saxagliptin a fost 205 l.

Dapagliflozin: Dapagliflozin se leagă de proteine în proporție de aproximativ 91%. Legarea de proteine nu a fost modificată în diverse afecțiuni (de exemplu, insuficiență renală sau hepatică). Volumul mediu de distribuție a dapagliflozin la starea de echilibru a fost de 118 l.

Metabolizare

Saxagliptin: Metabolizarea saxagliptin este mediată în principal de citocromul P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Metabolitul principal al saxagliptin, 5-OH-saxagliptin, este, de asemenea, un inhibitor selectiv, reversibil, competitiv al DPP-4, cu o potență egală cu jumătate din cea a saxagliptinului.

Dapagliflozin: Dapagliflozin suferă un proces extensiv de metabolizare, în urma căruia rezultă în principal dapagliflozin 3-O-glucuronid, care este un metabolit inactiv. Dapagliflozin 3-O-glucuronid sau alți metaboliți nu contribuie la efectele hipoglicemiante. Formarea dapagliflozin 3-O-glucuronid este mediată de UGT1A9, o enzimă prezentă la nivel hepatic și renal, iar metabolizarea mediată de CYP a reprezentat la om o cale minoră de eliminare.

Eliminare

Saxagliptin: Valorile medii ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) pentru saxagliptin și principalul său metabolit au fost de 2,5 ore și, respectiv, 3,1 ore, iar valoarea medie a $t_{1/2}$ pentru inhibarea plasmatică a DPP-4 a fost de 26,9 ore. Saxagliptin este eliminat atât pe cale renală, cât și hepatică. După o doză unică de 50 mg ^{14}C -saxagliptin, 24%, 36% și 75% din doză au fost eliminate în urină sub formă de saxagliptin, metabolitul principal al acestuia și, respectiv, ca radioactivitate totală. Valoarea medie a clearance-ului renal al saxagliptin (~230 ml/min) a depășit valoarea medie a ratei estimate a filtrării glomerulare (~120 ml/min), sugerând o componentă de excreție renală activă.

Dapagliflozin: Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) pentru dapagliflozin a fost 12,9 ore după o doză orală unică de dapagliflozin 10 mg administrată la subiecți sănătoși. Clearance-ul total sistemic mediu al dapagliflozin administrat intravenos a fost 207 ml/min. Dapagliflozin și metabolii săi se elimină în principal prin excreție urinară, forma nemodificată a medicamentului reprezentând mai puțin de 2%.

Linearitate

Saxagliptin: Valorile $C_{\max}$ și ASC ale saxagliptin și principalului său metabolit au crescut direct proporțional cu creșterea dozei de saxagliptin. În cazul administrării repetate a unor doze zilnice unice, la niciun nivel de dozaj nu au fost observate fenomene apreciable de acumulare pentru saxagliptin sau metabolitul principal al acestuia. Nu au fost observate nici efecte de dependență de doză sau de timp în ceea ce privește clearance-ul saxagliptin și al metabolitului său principal, pe parcursul a 14 zile de administrare de saxagliptin o dată pe zi, în doze variind între 2,5 mg și 400 mg.

Dapagliflozin: Expunerea la dapagliflozin a crescut direct proporțional cu creșterea dozei de dapagliflozin în intervalul dintre 0,1 și 500 mg, iar farmacocinetica sa nu s-a modificat odată cu trecerea timpului după administrarea zilnică repetată până la 24 săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Saxagliptin: După administrarea unei doze zilnice unice de saxagliptin la pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (sau BRST), evaluată astfel în funcție de clearance-ul creatininei, valorile medii ale ASC pentru saxagliptin au fost de 1,2 ori, până la de 2,1 ori și până la de 4,5 ori mai mari decât valorile respective ale ASC la subiecți cu funcție renală normală. Valorile ASC pentru 5-OH-saxagliptin au fost, de asemenea, crescute. Gradul insuficienței renale nu a afectat $C_{\max}$ pentru saxagliptin sau metabolitul său principal.

Dapagliflozin: La starea de echilibru (20 mg dapagliflozin o dată pe zi timp de 7 zile), pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (determinată prin metoda clearance-ului plasmatic al iohexol) au avut expuneri sistемice medii la dapagliflozin cu 32%, 60% și, respectiv, 87% mai mari decât cele ale pacienților cu diabet zaharat de tip 2 și funcție renală normală. La starea de echilibru, excreția urinară a glucozei în 24 de ore a depins în foarte mare măsură de funcția renală, iar la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară, moderată sau severă au fost eliminate urinar 85, 52, 18 și, respectiv, 11 g de glucoză/zi. Efectul hemodializei asupra expunerii la dapagliflozin nu este cunoscut.

Insuficiență hepatică

Saxagliptin: La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh), moderată (clasa B Child-Pugh) sau severă (clasa C Child-Pugh), expunerile la saxagliptin au fost de 1,1, 1,4 și, respectiv, de 1,8 mai mari, iar expunerile la BMS-510849 au fost cu 22%, 7% și, respectiv, 33% mai mici decât cele observate la subiecți sănătoși.

Dapagliflozin: La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clase A și B Child-Pugh), C_{max} medie și ASC pentru dapagliflozin au fost cu până la 12% și, respectiv, 36% mai mari decât la subiecții sănătoși din grupul de control. Aceste diferențe nu au fost considerate semnificative din punct de vedere clinic. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh), C_{max} medie și ASC pentru dapagliflozin au fost cu 40% și, respectiv, 67% mai mari decât la subiecții sănătoși din grupul de control.

Vârstnici

Saxagliptin: Pacienții vârstnici (65-80 ani) au avut valori ale ASC pentru saxagliptin cu aproximativ 60% mai mari decât pacienții tineri (18-40 ani). Nu se consideră că aceste valori au semnificație clinică, de aceea, nu se recomandă nicio ajustare a dozelor de saxagliptin numai pe baza vârstei.

Dapagliflozin: Nu există o creștere semnificativă clinic a expunerii determinată doar de vârstă la subiecții cu vârsta de până la 70 ani. Cu toate acestea, se poate anticipa creșterea expunerii determinată de reducerea funcției renale asociată cu înaintarea în vârstă. Nu există suficiente date pentru formularea unor concluzii referitoare la expunerea pacienților cu vârsta > 70 ani.

Sex

Saxagliptin: Femeile au avut valori ale expunerii sistemice la saxagliptin cu aproximativ 25% mai mari. Nu au fost observate diferențe relevante clinic în ceea ce privește farmacocinetica saxagliptin între bărbați și femei.

Dapagliflozin: S-a estimat că ASC_{ss} medie pentru dapagliflozin este cu aproximativ 22% mai mare la femei decât la bărbați.

Rasa

Saxagliptin: Rasa nu a fost identificată ca o covariată semnificativă statistic asupra clearance-ului aparent al saxagliptin și metabolitului său.

Dapagliflozin: Nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere clinic între expunerile sistemice înregistrate la rasa albă, populația de culoare sau asiatică.

Greutate corporală

Saxagliptin: Greutatea corporală a avut un impact mic și nesemnificativ clinic asupra expunerii la saxagliptin. Femeile au avut valori ale expunerii sistemice la saxagliptin cu aproximativ 25% mai mari, această diferență nu a fost considerată semnificativă clinic.

Dapagliflozin: S-a observat că expunerea la dapagliflozin scade odată cu creșterea greutății corporale. În consecință, pacienții cu greutate corporală redusă pot avea o expunere mai mare și cei cu greutate corporală crescută pot avea o expunere redusă într-o anumită măsură. Totuși, aceste diferențe privind expunerea nu au fost considerate semnificativ clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice cu saxagliptin sau dapagliflozin nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea sau carcinogenitatea.

La maimuțele cynomolgus, saxagliptin a provocat leziuni cutanate reversibile (cruste, ulceratii și necroze) la nivelul extremităților (coadă, degete, scrot și/sau nas). Doza la care nu apare nicio reacție adversă (NOEL) în cazul leziunilor este de 1 și 2 ori mai mare decât expunerea umană la saxagliptin, respectiv la metabolitul său principal, la doza recomandată la om de 5 mg/zi (DRO). Relevanța clinică a leziunilor cutanate nu este cunoscută, iar leziunile cutanate nu au fost observate la om.

Efecte la nivelul sistemului imunitar, de hiperplazie limfoidă, neprogresivă, minimă la nivelul splinei, ganglionilor limfatici și măduvei osoase hematogene fără sechele, au fost raportate la toate speciile testate la expuneri de la 7 ori mai mari decât DRO.

Saxagliptin a cauzat toxicitate gastro-intestinală la câini, inclusiv scaune sanguinolente/mucoase și enteropatie la doze mai mari cu NOEL de 4 și 2 ori mai mari decât expunerea umană la saxagliptin, respectiv la metabolitul său principal la DRO. Efectul asupra greutateii puilor a fost înregistrat post-natal până în ziua 92 la femele și 120 la masculi.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Au fost observate efecte asupra fertilității la femelele și masculii de șobolan la doze mari care produc semne manifeste de toxicitate. Saxagliptin nu s-a dovedit teratogen la niciuna din dozele evaluate la șobolani sau iepuri. La doze mari, la șobolani, saxagliptin a provocat osificare redusă (o întârziere a dezvoltării) a pelvisului fetal și greutate fetală redusă (în cazul toxicității pentru organismul matern), cu NOEL de 303 și 30 de ori mai mare decât expunerea la om pentru saxagliptin și, respectiv, metabolitul său principal, la DRO. La iepuri, efectele saxagliptinului s-au limitat la variații scheletale minore, observate numai la doze toxice pentru organismul matern (NOEL de 158 și 224 de ori expunerea la om pentru saxagliptin și, respectiv, metabolitul său principal, la DRO). Într-un studiu de dezvoltare pre- și post-natală la șobolani, saxagliptin a cauzat scăderea greutateii puilor la doze toxice pentru organismul matern, cu NOEL de 488 și 45 de ori mai mare decât expunerea la om pentru saxagliptin și, respectiv, metabolitul său principal, la DRO. Efectul asupra greutateii puilor a fost înregistrat post-natal până în ziua 92 la femele și 120 la masculi.

Administrarea directă a dapagliflozin la șobolani tineri recent înțărcați și expunerea indirectă din ultima perioadă a gestației (intervale de timp care corespund trimestrelor al doilea și al treilea ale unei sarcini umane, din punct de vedere al maturării renale) și din timpul alăptării se asociază cu creșterea incidenței și/sau severității dilatațiilor bazinetului sau tubulilor renali la descendenți.

Într-un studiu privind toxicitatea juvenilă, atunci când dapagliflozin a fost administrat direct la șobolani tineri din ziua 21 în ziua 90 postnatal, dilatațiile bazinetului și tubulilor renali (cu creșterea dependentă de doză a greutateii rinichilor și hipertrofie macroscopică a rinichilor) au fost raportate la toate dozele; expunerile puilor la cea mai mică doză testată au fost ≥ 15 ori față de doza maximă recomandată la om. Dilatațiile bazinetului și tubulilor renali observate la animalele tinere nu au fost complet reversibile în perioada de recuperare de aproximativ 1 lună.

Dapagliflozin a fost administrat femelelor gestante de șobolan din ziua 6 a gestației și până în ziua 21 postnatală, iar puii au fost expuși indirect *in utero* și pe toată durata alăptării. La descendenții adulți ai femelelor tratate s-a observat o creștere a incidenței sau severității dilatațiilor bazinetului renal, deși numai în cazul celei mai mari doze testate (la expuneri maternă și ale puilor la dapagliflozin de 1415 ori și, respectiv, 137 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om [DRO]). Alte efecte de toxicitate asupra dezvoltării au fost limitate la reducerea greutateii corporale a puilor, dependentă de doză și observată numai la doze ≥ 15 mg/kg/zi (expuneri ale puilor ≥ 29 ori decât valorile înregistrate la om, la DRO maximă). Toxicitatea maternă a fost evidentă doar pentru cea mai mare doză testată și a fost limitată la reducerea tranzitorie a greutateii corporale și consumului de hrană după administrare. NOAEL pentru toxicitatea asupra dezvoltării s-a asociat cu o expunere sistemică maternă de aproximativ 19 ori mai mare decât valoarea înregistrată la om după administrarea DRO maxime.

În studiile privind dezvoltarea embrio-fetală la iepuri, dapagliflozin nu a cauzat nici efecte toxice maternă, nici de dezvoltare, la nicio doză testată; cea mai mare doză testată se asociază cu o expunere sistemică de aproximativ 1191 ori mai mare decât DRO maximă. La șobolani, dapagliflozin nu a fost nici letal pentru embrion, nici teratogen la expuneri de până la 1441 ori mai mari decât valorile înregistrate la om, la DRO maximă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (E460i)
Croscarmeloză sodică (E468)
Lactoză
Stearat de magneziu (E470b)
Dioxid de siliciu tip dentar (E551)

Filmul

Alcool polivinilic (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Dioxid de titan (E171)
Talc (E553b)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

Cerneala pentru inscripționare

Shellac
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister PA/Alu/PVC-Alu.
Mărimi de ambalaj cu 14, 28 și 98 comprimate filmate în blistere tip calendar.
Mărimi de ambalaj cu 30 de comprimate filmate în blistere.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1108/001 14 comprimate filmate

EU/1/16/1108/002 28 comprimate filmate
EU/1/16/1108/003 98 comprimate filmate
EU/1/16/1108/004 30 comprimate filmate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 iulie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 mai 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentelor <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suedia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Qtern 5 mg/10 mg comprimate filmate
saxagliptin/dapagliflozin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține clorhidrat de saxagliptin echivalent cu saxagliptin 5 mg și dapagliflozin propandiol monohidrat echivalent cu dapagliflozin 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimate filmate

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
98 comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1108/001 14 comprimate filmate
EU/1/16/1108/002 28 comprimate filmate
EU/1/16/1108/003 98 comprimate filmate
EU/1/16/1108/004 30 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

qtern 5 mg/10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Qtern 5 mg/10 mg comprimate
saxagliptin/dapagliflozin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

BLISTERE TIP CALENDAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Qtern 5 mg/10 mg comprimate
saxagliptin/dapagliflozin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Qtern 5 mg/10 mg comprimate filmate saxagliptin/dapagliflozin

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Qtern și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Qtern
3. Cum să luați Qtern
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Qtern
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Qtern și pentru ce se utilizează

Qtern conține substanțele active saxagliptin și dapagliflozin. Fiecare aparține unui grup de medicamente denumite „antidiabetice orale”. Aceste medicamente se administrează pe cale orală pentru diabet.

Qtern se utilizează pentru tratamentul unui tip de diabet zaharat numit „diabet zaharat de tip 2” la pacienți adulți (cu vârsta de 18 ani și peste). Dacă aveți diabet zaharat tip 2, pancreasul dumneavoastră nu produce suficientă insulină sau corpul dumneavoastră nu este capabil să utilizeze corespunzător insulina produsă. Aceasta are ca rezultat o cantitate ridicată de zahăr în sânge. Cele două substanțe active din Qtern acționează în moduri diferite pentru a controla concentrația zahărului din sânge și pentru a elimina excesul de zahăr din corpul dumneavoastră prin urină.

Qtern este utilizat pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 atunci când :

- saxagliptin sau dapagliflozin împreună cu metformin și/sau o sulfoniluree nu mai pot controla diabetul.
- aveți deja tratament cu saxagliptin și dapagliflozin, comprimate separate. Medicul dumneavoastră vă poate ruga să treceți la acest medicament.

Este important să continuați să urmați recomandările referitoare la dietă și exerciții fizice din partea medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Qtern

Nu luați Qtern:

- dacă sunteți alergic la saxagliptin, dapagliflozin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă ați avut o reacție alergică gravă la oricare alt medicament similar (de exemplu, inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4) cum sunt sitagliptin, linagliptin, alogliptin sau inhibitori ai co-

transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) cum sunt canagliflozin, empagliflozin) pe care îl luați pentru controlul cantității zahărului din sânge.

Nu luați Qtern dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua acest medicament.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte și în timpul tratamentului cu Qtern:

- dacă aveți sau ați avut o afecțiune a pancreasului denumită pancreatită. Semnele posibile de pancreatită sunt prezentate la punctul 4.
- dacă luați tratament cu medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale (antihipertensive) și aveți antecedente de tensiune arterială scăzută (hipotensiune arterială). Pentru mai multe informații vezi punctul „Qtern împreună cu alte medicamente” de mai jos.
- dacă aveți cantități foarte mari ale zahărului în sânge, care pot duce la deshidratare (pierderea unei cantități prea mari de lichide din organism). Semnele prin care se poate manifesta deshidratarea sunt enumerate la punctul 4. Înainte să luați Qtern, spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste semne.
- dacă aveți sau începeți să aveți greață (stare de rău), vărsături sau febră sau dacă nu puteți să mâncați sau să consumați lichide. Aceste manifestări pot provoca deshidratare. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să opriți tratamentul cu Qtern până vă reveniți, pentru a preveni deshidratarea.
- dacă aveți o afecțiune moderată sau severă a ficatului.
- dacă experimentați scădere rapidă în greutate, greață sau vărsături, durere de stomac, senzație de sete excesivă, respirație rapidă și profundă, stare de confuzie, stare neobișnuită de somnolență sau oboseală, respirație cu miros dulceag, gust metalic sau dulceag în gură sau modificare de miros al urinei sau al transpirației, adresați-vă unui medic sau prezentați-vă imediat la cel mai apropiat spital. Aceste simptome pot fi semnele unei „cetoacidoze diabetice” - o problemă rară dar gravă, câteodată amenințătoare de viață pe care o puteți dobândi în evoluția diabetului zaharat din cauza concentrațiilor crescute de „corpi cetonici” în urină sau sânge, identificate prin teste. Riscul dezvoltării cetoacidozei diabetice poate crește din cauza postului alimentar, consumului excesiv de alcool etilic, deshidratării, reducerii bruște a dozei de insulină sau necesarului crescut de insulină în urma intervențiilor chirurgicale importante sau a bolilor severe.
- dacă aveți „diabet zaharat de tip 1”, în care organismul dumneavoastră nu produce deloc insulină. Qtern nu trebuie utilizat pentru a trata această afecțiune.
- dacă aveți, ați avut sau este suspectată o reacție gravă de hipersensibilitate (alergie). Semnele posibile ale unei reacții alergice grave sunt prezentate la punctul 4.
- dacă aveți deseori infecții ale tractului urinar.
- dacă aveți antecedente de boală severă de inimă.
- dacă aveți insuficiență cardiacă sau alți factori de risc pentru apariția insuficienței cardiace, cum sunt problemele cu rinichii. Doctorul dumneavoastră vă va prezenta semnele și simptomele insuficienței cardiace. Simptomele pot include, dar nu sunt limitate la, accentuarea problemelor de respirație, creștere rapidă în greutate și umflarea picioarelor (edem al picioarelor). Contactați imediat medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă experimentați oricare din aceste simptome.
- dacă aveți dureri articulare severe.
- dacă este redusă capacitatea organismului de a lupta împotriva infecțiilor, de exemplu dacă aveți o boală cum este SIDA sau ați avut un transplant de organ.
- dacă luați un medicament pentru scăderea concentrației zahărului din sânge, de exemplu, o sulfoniluree (vezi punctul „Qtern împreună cu alte medicamente”).

Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua Qtern.

Leziunile diabetice pe piele (leziuni ale pielii cum sunt răni sau ulcerații) reprezintă o complicație frecventă a diabetului zaharat. S-au observat erupții pe piele, trecătoare, la ambele saxagliptin și dapagliflozin când sunt administrate separat (vezi pct. 4). Sunteți sfătuit să respectați recomandările pentru îngrijirea pielii primite de la medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Luați legătura cu medicul dumneavoastră dacă vă apar vezicule pe piele, deoarece acestea pot fi un semn al unei afecțiuni numite pemfigoid bulos. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă solicite să opriți utilizarea Qtern.

Este important ca toți pacienții cu diabet zaharat, să-și verifice picioarele în mod regulat și să adere la orice alt tip de consiliere în ceea ce privește îngrijirea picioarelor oferită de personalul medical.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, înroșire sau umflare la nivelul zonei organelor genitale sau a zonei dintre organele genitale și anus, însoțite de febră sau stare generală de rău. Aceste simptome pot fi un semn de infecție rară, dar gravă, care poate pune în pericol chiar viața, denumită fascită necrozantă care afectează perineul sau gangrenă Fournier, infecție care distruge țesutul de sub piele. Gangrena Fournier trebuie tratată imediat.

Funcția rinichilor

Rinichii dumneavoastră trebuie să fie evaluați înainte de a începe să luați Qtern. În timpul tratamentului cu acest medicament, medicul dumneavoastră va verifica funcția renală o dată pe an sau mai des dacă funcția renală se agravează.

Teste urinare

Din cauza modului în care acționează Qtern, în timp ce urmați tratament cu acest medicament, urina dumneavoastră va fi testată pozitiv pentru zahăr.

Copii și adolescenți

Qtern nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la aceste categorii de pacienți.

Alte medicamente și Qtern

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați oricare alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați un medicament utilizat pentru creșterea cantității de apă eliminată din organism (diuretic).
- dacă luați alt medicament care scade cantitatea de zahăr din sânge, cum este o sulfoniluree (de exemplu, glimepiridă). Medicul dumneavoastră ar putea să reducă doza celui alt medicament pentru a preveni scăderea concentrațiilor de zahăr în sânge (hipoglicemie).
- dacă luați litiu, deoarece Qtern poate scădea cantitatea de litiu din sânge.
- dacă luați medicamente care conțin oricare dintre următoarele substanțe active, care ar putea avea un efect asupra metabolismului Qtern în organismul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră ar putea să vă solicite să vă verificați mai des concentrația de zahăr din sânge atunci când luați aceste medicamente:
 - Carbamazepină, fenobarbital sau fenitoină. Acestea pot fi utilizate pentru controlul convulsiilor (crize convulsive) sau durerii cronice.
 - Dexametazonă – un corticosteroid. Acesta poate fi utilizat pentru tratamentul inflamației în diferite părți și organe ale organismului.
 - Rifampicină. Acesta este un antibiotic utilizat pentru tratarea infecțiilor, cum este tuberculoza.
 - Ketoconazol. Acesta poate fi utilizat pentru tratarea infecțiilor fungice.
 - Diltiazem. Acesta este un medicament utilizat pentru tratamentul anginei (durere în piept) și scăderea tensiunii arteriale.

Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Qtern.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Qtern nu este recomandat în timpul sarcinii iar medicul dumneavoastră vă va solicita să întrerupeți administrarea acestui medicament dacă intenționați să rămâneți gravidă. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cele mai bune modalități de control al zahărului din sângele dumneavoastră pe durata sarcinii.

Nu trebuie să folosiți Qtern dacă alăptați. Nu se cunoaște dacă acest medicament trece în laptele uman. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă doriți să alăptați sau alăptați înainte să luați acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se anticipează ca Qtern să afecteze capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă vă simțiți amețit în timpul tratamentului cu acest medicament, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje. Dacă luați acest medicament împreună cu alt medicament care scade nivelul de zahăr din sânge, cum este o sulfoniluree, ar putea să vă scadă prea mult cantitatea de zahăr din sânge (hipoglicemie). Aceasta ar putea cauza apariția unor simptome cum sunt tremurături, transpirații și tulburări de vedere și poate afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Qtern conține lactoză

Qtern conține lactoză (zahărul din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de zaharuri, contactați-l înainte de a lua acest medicament.

Qtern conține sodiu

Qtern conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Qtern

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Cât trebuie să luați

- Doza recomandată este de un comprimat pe zi.

Cum luați acest medicament

- Înghițiți comprimatul întreg, cu jumătate de pahar cu apă.
- Puteți lua comprimatul cu sau fără alimente.
- Puteți lua comprimatul în orice moment al zilei. Cu toate acestea, încercați să-l luați la aceeași oră în fiecare zi. Astfel, vă va fi mai ușor să vă amintiți să-l luați.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie alte medicamente pentru a scădea cantitatea de zahăr din sânge. Amintiți-vă să luați și acest(e) medicament(e) așa cum v-a prescris medicul, pentru a obține cele mai bune rezultate pentru sănătatea dumneavoastră.

Dieta și exercițiile fizice

Pentru a ține diabetul zaharat sub control, trebuie să respectați în continuare dieta și regimul de exerciții fizice, chiar dacă luați acest medicament. De aceea, este important să respectați în continuare indicațiile referitoare la dietă și exerciții fizice pe care le-ați primit de la medicul dumneavoastră, farmacist sau asistenta medicală. În special, dacă urmați o dietă de control a greutateii corporale în diabetul zaharat, continuați-o în timp ce luați Qtern.

Dacă luați mai mult Qtern decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate de Qtern decât trebuie, contactați un medic sau mergeți imediat la un

spital. Luați cu dumneavoastră ambalajul medicamentului.

Dacă uitați să luați Qtern

Ce trebuie să faceți dacă uitați să luați un comprimat.

- Dacă sunt mai puțin de 12 ore de când ar fi trebuit să vă luați doza, luați o doză de Qtern imediat ce vă aduceți aminte. Luați doza următoare la ora obișnuită.
- Dacă sunt mai mult de 12 ore de când ar fi trebuit să vă luați doza, săriți peste doza omisă. Apoi luați doza următoare la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă de Qtern pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Qtern

Nu încetați să luați Qtern fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Cantitatea de zahăr din sângele dumneavoastră poate crește în lipsa tratamentului cu acest medicament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Încetați să luați Qtern și adresați-vă unui medic cât mai curând posibil dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- **Simptomele unei reacții alergice grave (reacție anafilactică, angioedem)** observată rar (poate afecta până la 1 persoană din 1000) care pot include:
 - erupție trecătoare pe piele
 - pete roșii, reliefate, pe piele (urticarie)
 - umflare a feței, buzelor, limbii și gâtului, care poate determina dificultăți la respirație și înghițire.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie un medicament pentru tratamentul reacției alergice apărute și un alt medicament pentru tratamentul diabetului zaharat.

- **Pancreatită**, observată mai puțin frecvent (poate afecta până la 1 persoană din 100): durere abdominală severă și persistentă (în zona stomacului), care poate iradia în spate, însoțită de greață și vărsături, deoarece acestea pot fi semne ale inflamației pancreasului.
- **Infecții de tract urinar**, observate frecvent (pot afecta până la 1 persoană din 10). Acestea sunt semnele unei infecții severe de tract urinar:
 - febră și/sau frisoane
 - senzație de arsură la eliminarea urinei (urinare)
 - durere la nivelul spatelui sau lateral.

Deși acest semn apare mai puțin frecvent, dacă observați prezența sângelui în urina dumneavoastră, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

- **Cantități scăzute ale zahărului în sânge (hipoglicemie)**, observate foarte frecvent (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10) dacă este utilizat cu alte medicamente antidiabetice cunoscute a cauza hipoglicemie.

Acestea sunt semnele unei valori scăzute a zahărului din sânge:

- tremurături, transpirații, senzație marcată de neliniște, bătăi rapide ale inimii
- senzație de foame, durere de cap, modificări ale vederii
- modificare a dispoziției dumneavoastră sau senzație de confuzie.

Medicul dumneavoastră vă va spune cum să tratați valorile scăzute ale zahărului din sânge și ce trebuie să faceți dacă aveți oricare dintre semnele de mai sus.

- **Cetoacidoză diabetică**, observată rar.
Acesta sunt semne ale cetoacidozei diabetice (vezi deasemenea secțiunea 2 Atenționări și precauții):
 - creștere a concentrațiilor de „corpi cetonici” în urină sau sânge
 - scădere rapidă în greutate
 - senzație de rău sau stare de rău
 - durere abdominală
 - senzație de sete excesivă
 - respirație rapidă și profundă
 - stare de confuzie
 - stare neobișnuită de somnolență sau oboseală
 - respirație cu miros dulceag, gust metalic sau dulceag în gură sau modificarea de miros al urinei sau al transpirației.
 Aceasta poate apărea indiferent de concentrația zahărului din sânge. Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu Qtern.
- **Fasceită necrozantă care afectează perineul** sau gangrenă Fournier, o infecție gravă care afectează țesuturile moi de la nivelul organelor genitale sau regiunii dintre organele genitale și anus, observată foarte rar (poate afecta până la 1 din 10000 persoane).

Încetați să luați Qtern și adresați-vă imediat unui medic sau unei asistente medicale dacă observați oricare dintre reacțiile adverse grave de mai sus.

Alte reacții adverse în timpul tratamentului cu Qtern în monoterapie sau în asociere cu metformin:

Foarte frecvente

- infecții ale tractului respirator superior, inclusiv:
 - infecții de tract respirator superior sau la nivelul plămânilor,
 - infecții ale sinusurilor cu senzația de durere și presiune în spatele obrazilor și ochilor (sinuzită),
 - inflamație a nasului sau gâtului (rinofaringită) (semnele acestora pot include răceală sau durere în gât).

Frecvente

- infecții genitale (candidoză) la nivelul penisului sau vaginului (semnele pot include iritație, mâncărime, secreție neobișnuită sau miros neobișnuit)
- durere de spate
- eliminare a unei cantități mai mari de apă (urină) decât în mod obișnuit sau necesitatea de a urina mai frecvent
- modificări ale cantităților de colesterol sau grăsimi din sângele dumneavoastră (identificate prin analize)
- creșteri ale numărului de celule roșii din sângele dumneavoastră (identificate prin analize)
- scăderi ale clearance-ului creatininei serice (identificate prin analize) la începutul tratamentului
- amețeli
- oboseală
- dureri severe ale articulațiilor (artralgii)
- durere de stomac și indigestie (dispepsie)
- greață
- diaree
- inflamație a stomacului sau intestinelor cauzată de obicei de o infecție (gastroenterită)
- durere de cap, dureri musculare (mialgii)
- vărsături, inflamație a stomacului (gastrită)
- erupție trecătoare pe piele

Mai puțin frecvente

- pierdere a unei cantități prea mari de lichide din organism (deshidratare, semnele pot include gură foarte uscată sau lipicioasă, urinare scăzută sau lipsa urinării sau bătăi rapide ale inimii)
- sete
- constipație
- treziri în timpul nopții pentru a urina
- gură uscată
- scădere în greutate
- creșteri ale creatininei (identificate prin analize de laborator ale sângelui) la începutul tratamentului
- creșteri ale ureei (identificate prin analize de laborator ale sângelui)
- erupție trecătoare pe piele, care se poate manifesta și prin apariția de umflături, iritație a pielii sau mâncărimi neplăcute
- dificultăți în obținerea sau menținerea erecției (disfuncție erectilă)
- infecții fungice
- reacții de hipersensibilitate
- mâncărime în zona genitală (prurit genital sau vulvovaginal) sau disconfort la urinare

Foarte rare

- inflamație a rinichilor (nefrită tubulo-interstițială)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- vezicule pe piele (pemfigoid bulos)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Qtern

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister sau cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Qtern

- Substanțele active sunt saxagliptin și dapagliflozin.
Fiecare comprimat conține saxagliptin sub formă de clorhidrat, echivalent cu saxagliptin 5 mg și dapagliflozin propandiol monohidrat echivalent cu dapagliflozin 10 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - nucleul comprimatului: celuloză microcristalină (E460i), croscarmeloză sodică (E468) (vezi pct.2 „Qtern conține sodiu”), lactoză (vezi pct. 2 „Qtern conține lactoză”), stearat de magneziu (E470b), dioxid de siliciu de tip dentar (E551).
 - filmul: alcool polivinilic (E1203), macrogol 3350 (E1521), dioxid de titan (E171), talc (E553b), oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172).

- cerneala pentru inscripționare: shellac, lac de aluminiu indigo carmin (E132).

Cum arată Qtern și conținutul ambalajului

Qtern 5 mg/10 mg comprimate filmate sunt biconvexe, de 0,8 cm, rotunde, de culoare maro deschis până la maro, inscripționate cu cerneală albastră cu „5/10” pe o parte și cu „1122” pe cealaltă parte.

Comprimatele Qtern 5 mg/10 mg sunt disponibile în blistere de aluminiu în ambalaje a câte 14, 28 sau 98 comprimate filmate conținute în blistere tip calendar și 30 de comprimate filmate în blistere.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricantul

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suedia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al Deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 4455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf : +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Τηλ: +30 2 106871500

Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA IV
CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru saxagliptin / dapagliflozin, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile cu privire la policitemie din literatura de specialitate și raportările spontane pentru dapagliflozin și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că există suficiente dovezi pentru a justifica o relație de cauzalitate între saxagliptin / dapagliflozin și valorile crescute ale hematocritului. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament ale medicamentelor care conțin saxagliptin / dapagliflozin trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru saxagliptin / dapagliflozin, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin saxagliptin / dapagliflozin este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.