

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Qtern 5 mg/10 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää saksagliptiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 5 mg saksagliptiinia, ja dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 10 mg dapagliflotsiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 40 mg (vedetöntä) laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Vaaleanruskea tai ruskea, kaksoiskupera, 0,8 cm:n suuruinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on sinisellä musteella tehty merkintä "5/10" ja toisella puolella merkintä "1122".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Qtern, saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin kiinteäannoksinen yhdistelmä, on tarkoitettu tyypin 2 diabetesta sairastaville vähintään 18-vuotiaille aikuispotilaille:

- parantamaan glukoositasapainoa, kun metformiinilla ja/tai sulfonyyliurealla ja Qtern-valmisteen jommankumman lääkeaineen yksittäisellä käytöllä ei saavuteta riittävää glukoositasapainoa
- kun heitä jo hoidetaan samanaikaisesti erillisillä dapagliflotsiini- ja saksagliptiinivalmisteilla.

(Ks. kohdista 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1 saatavilla olevat tiedot tutkituista yhdistelmistä.)

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun vuorokausiannos on yksi tabletti, joka sisältää 5 mg saksagliptiinia ja 10 mg dapagliflotsiinia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Erytisyryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Qtern-valmistetta voidaan käyttää potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta.

Tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma [CrCl] on < 60 ml/min tai joiden glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] on < 60 ml/min / 1,73 m², ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2). Sitä ei myöskään pidä käyttää, jos potilaalla on loppuvaiheen munuaissairaus (end-stage renal disease, ESRD) (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Tätä lääkevalmistetta voidaan käyttää potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden status on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana.

Sen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät

Pelkästään ikään perustuvia rajoituksia ei ole. Munuaisten toiminta ja nestehukan riski on kuitenkin otettava huomioon iäkkäillä (vähintään 65-vuotiailla) potilailla. Käytöstä vähintään 75-vuotiaille potilaille on hyvin vähän tietoa, joten Qtern-hoidon aloittamista tälle potilasryhmälle ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Qtern otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa. Se voidaan ottaa mihin aikaan päivästä tahansa joko aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan. Tabletti on nieltävä kokonaisena.

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen ja seuraavan annoksen ottamiseen on vähintään 12 tuntia, unohtunut annos otetaan heti. Jos potilas unohtaa ottaa annoksen ja seuraavan annoksen ottamiseen on alle 12 tuntia, unohtunut annos jätetään ottamatta ja seuraava annos otetaan tavanomaiseen aikaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai aiemmin ilmennyt minkä tahansa dipeptidyylipeptidaasi 4:n estäjän (DPP-4:n estäjän) tai minkä tahansa natriumin- ja glukosinkuljettajaproteiini 2:n estäjän (SGLT2:n estäjän) aiheuttama vakava yliherkkyysreaktio, kuten anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki tai angioedeema (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Akuutti haimatulehdus

DPP-4:n estäjien käyttöön on liittynyt akuutin haimatulehduksen riski. Potilaalle on kerrottava akuutin haimatulehduksen tyypillisistä oireista, kuten pitkittyneestä voimakkaasta vatsakivusta. Tämän lääkevalmisteen käyttö on keskeytettävä, jos epäillään haimatulehdusta. Hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen, jos akuutti haimatulehdusdiagnoosi varmistuu. Varovaisuutta on noudatettava, kun hoidetaan potilaita, joilla on aiemmin ollut haimatulehdus.

Saksagliptiinin myyntiintulon jälkeen spontaaneissa häiritsevä vaikutusraporteissa on ilmoitettu akuuttia haimatulehdusta.

Munuaisten toiminnan seuranta

Dapagliflotsiinin teho riippuu munuaisten toiminnasta. Teho on alentunut potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja todennäköisesti puuttuu potilailta, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Kreatiniini-, fosfori- ja lisäkilpirauhashormoni-arvojen suurenemista sekä hypotensiota ilmeni häiritsevä vaikutuksina enemmän dapagliflotsiiniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ($\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ tai $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$). Qtern-valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (potilaat, joiden CrCl on $< 60 \text{ ml/min}$ tai eGFR on $< 60 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$). Tätä lääkevalmistetta ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ tai $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$) tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa (ESRD) sairastavilla potilailla.

Munuaisten toiminnan seuranta suositellaan seuraavasti:

- Ennen tämän lääkevalmisteen käytön aloittamista ja sen jälkeen vähintään kerran vuodessa (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).
- Ennen sellaisten lääkevalmisteiden samanaikaisen annon aloittamista, jotka saattavat heikentää munuaisten toimintaa, ja säännöllisesti sen jälkeen.

- Vähintään 2–4 kertaa vuodessa, kun munuaisten toiminnanvajausten vaikeusaste lähenee kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa. Qtern-hoito on keskeytettävä, jos munuaisten toiminta heikkenee niin, että CrCl on < 60 ml/min tai eGFR on < 60 ml/min / 1,73 m².

Käyttö nestehukan, hypotension ja/tai elektrolyyttitasapainon häiriön riskiryhmään kuuluville potilaille

Dapagliflotsiinin vaikutusmekanismin vuoksi Qtern lisää virtsaneritystä, mihin liittyy vähäinen verenpaineen lasku (ks. kohta 5.1). Lasku voi olla merkittävämpi potilailla, joilla on erittäin korkea veren glukoosipitoisuus.

Tämän lääkevalmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on nestehukan riski (saavat esimerkiksi loop-diureetteja) (ks. kohta 4.5) tai joilla on nestehukka esimerkiksi akuutin sairauden vuoksi (kuten akuutti maha-suolikanavasairaus, johon liittyy pahoinvointia, oksentelua tai ripulia).

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joille dapagliflotsiinin aiheuttama verenpaineen lasku saattaa olla riski, kuten potilailla, joilla tiedetään olevan sydän-verisuonisairaus, potilailla, joilla on ollut hypotensiota verenpainelääkityksen yhteydessä, tai iäkkäillä potilailla.

Nestetasapainon huolellista seuranta (esim. lääkärintarkastus, verenpainemittaukset, laboratoriotutkimukset, mukaan lukien hematokriitti) ja elektrolyyttitasapainon seuranta suositellaan, kun Qtern-valmistetta käytävällä potilaalla on lisäksi muita sairaustiloja, jotka saattavat johtaa nestehukkaan. Tämän lääkevalmisteen käytön tilapäistä keskeyttämistä suositellaan, jos potilaalle kehittyä nestehukka, kunnes nestehukka on korjaantunut (ks. kohta 4.8).

Käyttö maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Kliinisissä tutkimuksissa on vähän kokemusta käytöstä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Dapagliflotsiini- ja saksagliptiinialtistus suurenevät potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Qtern-valmistetta voidaan käyttää potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden status on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Tämän lääkevalmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Diabeettinen ketoasidoosi

Harvinaisia diabeettisen ketoasidoosin tapauksia, myös henkeä uhkaavia ja kuolemaan johtaneita, on ilmoitettu potilailla, joita on hoidettu SGLT2:n estäjillä, dapagliflotsiini mukaan lukien. Useissa tapauksissa sairaustila ilmeni epätyypillisenä sikäli, että veren glukoosipitoisuudet olivat vain jonkin verran koholla, alle 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei tiedetä, ilmeneekö diabeettista ketoasidoosia todennäköisemmin käytettäessä suuria dapagliflotsiiniannoksia.

Diabeettisen ketoasidoosin riski täytyy ottaa huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta, vatsakipua, epänormaalin voimakasta janoa, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, epätavallista väsymystä tai uneliaisuutta. Jos tällaisia oireita ilmenee, potilas on tutkittava ketoasidoosin varalta välittömästi veren glukoosipitoisuudesta riippumatta.

Qtern-hoito on lopetettava välittömästi, jos potilaalla epäillään olevan tai todetaan diabeettinen ketoasidoosi.

Hoito on keskeytettävä potilailta, jotka ovat sairaalahoidossa suuren kirurgisen toimenpiteen tai äkillisen vakavan sairauden takia. Molemmissa tapauksissa dapagliflotsiinihoito voidaan aloittaa uudelleen sen jälkeen, kun potilaan tila on jälleen vakaa.

Ennen Qtern-hoidon aloittamista on otettava huomioon potilaalla aiemmin ilmenneet tekijät, jotka saattavat altistaa ketoasidoosille.

Suurentuneen diabeettisen ketoasidoosin riskiryhmään saattavat kuulua potilaat, joiden toiminnallisten beetasolujen määrä on vähentynyt (kuten tyyppin 2 diabetesta sairastavat potilaat, joiden C-peptidiarvot ovat pienet, tai potilaat, joilla on aikuisiällä alkava latenti autoimmuunityyppinen diabetes (LADA)

tai joilla on aiemmin ollut haimatulehdus), potilaat, joilla on rajoittuneeseen ravinnonsaantiin tai vaikeaan nestehukkaan johtava tila, potilaat, joiden insuliiniannosta on pienennetty, ja potilaat, joiden insuliinin tarve on lisääntynyt akuutin sairauden, leikkauksen tai alkoholin väärinkäytön vuoksi. SGLT2:n estäjiä on käytettävä varoen tällaisille potilaille.

Hoitoa SGLT2:n estäjällä ei suositella aloittamaan uudelleen, jos potilaalla on aiemmin ollut diabeettinen ketoasidoosi SGLT2:n estäjällä toteutetun hoidon aikana eikä diabeettiselle ketoasidoosille ole löytynyt muuta selkeää selittävää syytä, joka on korjautunut.

Dapagliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa tyyppin 1 diabetesta sairastavilla potilailla ei ole varmistettu eikä Qtern-valmistetta pidä käyttää tyyppin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoitoon. Kliinisistä tutkimuksista saadut vähäiset tiedot viittaavat siihen, että diabeettista ketoasidoosia ilmenee yleisenä haittavaikutuksena tyyppin 1 diabetesta sairastavilla potilailla, jotka saavat SGLT2:n estäjiä.

Yliherkkyysoireet

Qtern-valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on ollut vakava yliherkkyysoireet dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4:n) estäjien tai natriumin- ja glukosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2:n) estäjän käytön yhteydessä (ks. kohta 4.3).

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen spontaaneissa raporteissa ja kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu seuraavia saksagliptiinin käyttöön liittyneitä haittavaikutuksia: vakavat yliherkkyysoireet, kuten anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki ja angioedeema. Jos vakavaa yliherkkyysoireetia epäillään, Qtern-hoito on lopetettava, tapahtuma on arvioitava ja on aloitettava vaihtoehtoinen diabeteshoito (ks. kohta 4.8).

Virtsatieinfektio

Yhdistetyissä turvallisuutta koskevissa tiedoissa 52 viikon ajalta raportoitiin usein virtsatieinfektioita kolmessa hoitoryhmässä: 5,7 %:lla potilaista saksagliptiinia, dapagliflotsiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä, 7,4 %:lla potilaista saksagliptiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä ja 5,6 %:lla potilaista dapagliflotsiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä (ks. kohta 4.8). Lisäksi saksagliptiinilla ja dapagliflotsiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimusohjelmissa raportoitiin usein virtsatieinfektioita.

Urosepsis ja pyelonefriitti

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen dapagliflotsiinia ja muita SGLT2:n estäjiä saaneilla potilailla on raportoitu sairaalahoitoa vaatineita vakavia virtsatieinfektioita, kuten urosepsistä ja pyelonefriittiä. Hoito SGLT2:n estäjällä lisää virtsatieinfektioiden riskiä. Potilaat, joilla on virtsatieinfektioiden oireita ja merkkejä on tutkittava ja potilasta on hoidettava viipymättä, jos se on aiheellista (ks. kohta 4.8).

Iäkkäät

Iäkkäillä potilailla heikentyneen munuaisten toiminnan todennäköisyys kasvaa ja nestehukan riski saattaa olla suurentunut. Lisäksi iäkkäitä potilaita hoidetaan todennäköisemmin verenpainelääkkeillä, jotka saattavat muuttaa munuaisten toimintaa ja/tai aiheuttaa nestehukkaa [esim. angiotensiinikonvertaasin estäjät (ACE-I) ja angiotensiinireseptorin (tyypin 1) salpaajat (ATR-salpaajat)]. Sen vuoksi munuaisten toiminta ja nestehukan riski on otettava huomioon ennen Qtern-hoidon aloittamista. Kaikkien potilaiden munuaisten toiminnan seurannasta annetut suositukset koskevat myös iäkkäitä potilaita (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Vähintään 65-vuotiaista tutkittavista dapagliflotsiinia saaneilla todettiin useammin nestehukkaan ja munuaisten toiminnan heikkenemiseen tai vajaatoimintaan liittyviä haittavaikutuksia kuin lumeryhmään kuuluneilla (ks. kohta 4.8). Yleisin raportoitu munuaisten toimintaan liittyvä haittavaikutus oli seerumin kreatiniinipitoisuuden kohoaminen, joka oli pääosin ohimenevää ja palautuvaa (ks. kohta 4.8).

Qtern-valmisteen käytöstä vähintään 65-vuotiaille potilaille on vähän ja vähintään 75-vuotiaille potilaille erittäin vähän kokemusta. Tämän lääkevalmisteen käytön aloittamista tälle potilasryhmälle (yli 75-vuotiaille) ei suositella (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

Ihosairaudet

Saksagliptiinilla tehdyissä ei-kliinisissä toksisuustutkimuksissa on raportoitu haavaisia ja nekroottisia iholeesioita apinoiden raajoissa (ks. kohta 5.3). Iholeesioiden esiintyvyyden suurenemista ei havaittu saksagliptiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. DPP-4:n estäjien ryhmään kuuluvien lääkeaineiden käytön yhteydessä on niiden markkinoille tulon jälkeen raportoitu ihottumaa. Ihottumaa on todettu myös tämän lääkevalmisteen haittavaikutuksena (ks. kohta 4.8). Siksi suositellaan ihomuutosten, kuten rakkuloiden, haavaumien tai ihottuman, seuranta diabeetikkojen rutiinihoidon mukaisesti.

Sydämen vajaatoiminta

NYHA-luokkien I–II potilaiden hoidosta dapagliflotsiinilla on vähän kokemusta, eikä dapagliflotsiinilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista ole lainkaan kokemusta NYHA-luokkien III–IV potilaista. NYHA-luokkien III–IV potilaiden hoidosta saksagliptiinilla on vähän kokemusta.

SAVOR-tutkimuksessa sairaalajaksojen lukumäärä sydämen vajaatoiminnan vuoksi suureni hieman saksagliptiinihoitoryhmässä lumelääkkeeseen verrattuna, vaikka syy-yhteyttä ei ole osoitettu (ks. kohta 5.1). Tarkemmassa analyysissä NYHA-luokissa ei todettu vaikutuseroja.

Varovaisuutta on noudatettava, jos Qtern-valmistetta käytetään potilaille, joilla tiedetään olevan riskitekijöitä, jotka voivat johtaa sairaalahoitoon sydämen vajaatoiminnan vuoksi, kuten aiemmin todettu sydämen vajaatoiminta tai kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilaille on kerrottava sydämen vajaatoiminnan tyypillisistä oireista ja potilaita on kehoitettava ilmoittamaan näistä oireista välittömästi.

Nivelkipu

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisissä DPP-4:n estäjiä koskevissa raporteissa on ilmoitettu nivelkipua, joka saattaa olla vaikea-asteista (ks. kohta 4.8). Potilaiden oireet lievittyivät lääkevalmisteen käytön keskeyttämisen jälkeen ja osalla potilaista oireet uusiutuivat, kun hoito aloitettiin uudelleen samalla tai muulla DPP-4:n estäjällä. Oireet saattavat ilmaantua nopeasti hoidon aloittamisen jälkeen tai vasta pitkän hoitajakson jälkeen. Jos potilaalla ilmenee vaikeaa nivelkipua, hoidon jatkamista on harkittava yksilöllisesti.

Käyttö potilaille, joita hoidetaan pioglitasonilla

Vaikka syy-yhteys dapagliflotsiinin ja virtsarakkosityövän välillä on epätodennäköinen (ks. kohdat 4.8 ja 5.3), Qtern-valmisteen käyttöä ei varmuuden vuoksi suositella samanaikaisesti pioglitasonia saaville potilaille. Pioglitasonista saatavilla olevat epidemiologiset tiedot viittaavat hieman kohonneeseen virtsarakkosityövän riskiin diabetespotilailla, joita hoidetaan pioglitasonilla.

Immuunipuutteiset potilaat

Immuunipuutteisia potilaita, kuten potilaita, joille on tehty elinsiirto, tai potilaita, joilla on todettu ihmisen immuunivajeoireyhtymä, ei ole tutkittu saksagliptiinin kliinisessä tutkimusohjelmassa. Qtern-valmisteen teho- ja turvallisuusprofiilia näiden potilaiden osalta ei ole selvitetty.

Kohonnut hematokriitti

Dapagliflotsiinihoidon yhteydessä on havaittu hematokriitin kohoamista (ks. kohta 4.8), ja tästä syystä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joiden hematokriitti on jo koholla.

Alaraajojen amputaatiot

Käynnissä olevissa toisella SGLT2:n estäjällä tehdyissä pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa on havaittu alaraaja-amputaatioiden (pääasiassa varvasamputaatioiden) määrän lisääntymistä. Ei tiedetä, onko kyseessä luokkavaikutus. Kuten kaikkien diabetespotilaiden kohdalla, on tärkeää antaa potilaalle ohjeita rutiininomaisesta ennaltaehkäisevästä jalkojenhoidosta.

Samanaikainen käyttö tunnetusti hypoglykemiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa

Sekä saksagliptiini että dapagliflotsiini voivat erikseen suurentaa hypoglykemian riskiä, kun niitä käytetään yhdessä insuliinin erityistä lisäävään lääkeaineeseen kanssa. Jos Qtern-valmistetta käytetään

yhdessä insuliinin erityistä lisäävän lääkeaineen (sulfonyyliurean) kanssa, sulfonyyliurea-annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.8).

Virtsan laboratoriotutkimukset

Qtern-valmisteen toimintamekanismin vuoksi potilaiden virtsan glukoosimääritys on positiivinen.

Käyttö voimakkaiden CYP 3A4:n induktorien kanssa

CYP 3A4:n induktorien, kuten karbamatsepiinin, deksametasonin, fenobarbitaalin, fenytoiinin tai rifampisiinin, samanaikainen käyttö saattaa heikentää Qtern-valmisteen glukoosipitoisuutta alentavaa tehoa. Glukoositasapainoa on seurattava, kun valmistetta käytetään samanaikaisesti voimakkaan CYP 3A4/5:n induktorin kanssa (ks. kohta 4.5).

Laktoosi

Tabletit sisältävät laktoosia. Harvinaista perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia, saamelaisilla esiintyvää laktaasinpuutosta tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriötä sairastavien potilaiden ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Diureetit

Dapagliflotsiini saattaa lisätä tiatsidi- ja loop-diureettien diureettisia vaikutuksia, ja dehydraation ja hypotension riski saattaa suurentua (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö tunnetusti hypoglykemiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa

Jos Qtern-valmistetta käytetään yhdessä insuliinin erityistä lisäävän lääkeaineen (sulfonyyliurean) kanssa, sulfonyyliurea-annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Saksagliptiini: Saksagliptiinin metabolia on ensisijaisesti sytokromi P450 3A4/5 (CYP 3A4/5) -välitteinen.

Dapagliflotsiini: Dapagliflotsiini metaboloituu pääasiassa UDP-glukuronosyylitransferaasi 1A9 -entsyymin (UGT1A9) välittämän glukuronidikonjugaation kautta.

Yhteisvaikutukset muiden suun kautta otettavien diabeteksen tai sydän- ja verisuonitautien hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden kanssa

Saksagliptiini: Saksagliptiini ei merkittävästi muuttanut dapagliflotsiinin, metformiinin, glibenklamidin, pioglitasonin, digoksiinin, diltiatseemin tai simvastatiinin farmakokinetiikkaa. Nämä lääkevalmisteet eivät muuttaneet saksagliptiinin tai sen aktiivisen päämetaboliitin farmakokinetiikkaa.

Dapagliflotsiini: Dapagliflotsiini ei merkittävästi muuttanut saksagliptiinin, metformiinin, pioglitasonin, sitagliptiinin, glimepiridin, vogliboosin, hydroklooritiatsidin, bumetanidin, valsartaanin tai simvastatiinin farmakokinetiikkaa. Nämä lääkkeet eivät muuttaneet dapagliflotsiinin farmakokinetiikkaa.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset saksagliptiiniin tai dapagliflotsiiniin

Saksagliptiini: Saksagliptiinin samanaikainen anto keskivahvan CYP 3A4/5:n estäjän, diltiatseemin, kanssa suurensi saksagliptiinin C_{max} -arvoa 63 % ja AUC-arvon 2,1-kertaiseksi, ja vastaavat aktiivisen metaboliitin arvot pienenevät 44 % ja 34 %. Nämä farmakokineettiset vaikutukset eivät ole kliinisesti merkityksellisiä eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.

Saksagliptiinin samanaikainen anto voimakkaan CYP 3A4/5:n estäjän, ketokonatsolin, kanssa suurensi saksagliptiinin C_{max} -arvoa 62 % ja AUC-arvon 2,5-kertaiseksi, ja vastaavat aktiivisen metaboliitin arvot pienenevät 95 % ja 88 %. Nämä farmakokineettiset vaikutukset eivät ole kliinisesti

merkityksellisiä eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.

Saksagliptiinin samanaikainen anto voimakkaan CYP 3A4/5:n induktorin, rifampisiinin, kanssa pienensi saksagliptiinin C_{max} -arvoa 53 % ja AUC-arvoa 76 %. Rifampisiinilla ei ollut vaikutusta altistukseen aktiiviselle metaboliitille eikä plasman DPP-4-aktiivisuuden estoon antovälin aikana (ks. kohta 4.4).

Saksagliptiinin antoa samanaikaisesti muiden CYP 3A4/5:n induktorien kuin rifampisiinin (kuten karbamatsepiinin, deksametasonin, fenobarbitaalin ja fenytoiinin) kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö saattaa kuitenkin pienentää saksagliptiinin pitoisuutta ja suurentaa sen päämetaboliitin pitoisuutta plasmassa. Glukoositasapainoa on seurattava huolellisesti, kun saksagliptiinia käytetään samanaikaisesti voimakkaan CYP 3A4/5:n induktorin kanssa.

Terveillä tutkittavilla tehdyissä tutkimuksissa metformiini, glibenklamidi, pioglitatsoni, digoksiini, simvastatiini, omepratsoli, antasidit tai famotidiini eivät merkittävästi muuttaneet saksagliptiinin eivätkä sen päämetaboliitin farmakokinetiikkaa.

Dapagliflotsiini: Kun rifampisiinia (useiden aktiivisten kuljettajaproteiinien ja lääkkeitä metaboloivien entsyymien induktori) annettiin samanaikaisesti dapagliflotsiinin kanssa, systeemisen altistuksen (AUC) dapagliflotsiinille havaittiin pienentyneen 22 %, mutta kliinisesti merkittävää vaikutusta glukoosin erittymiseen virtsaan 24 tunnin aikana ei todettu. Annoksen muuttamista ei suositella. Kliinisesti merkittävää vaikutusta ei odoteta muiden induktorien (kuten karbamatsepiinin, fenytoiinin tai fenobarbitaalin) samanaikaisen annon yhteydessä.

Dapagliflotsiinin ja mefenaamihapon (UGT1A9:n estäjä) samanaikaisen annon jälkeen systeemisen dapagliflotsiinialtistuksen havaittiin suurentuneen 55 %, mutta kliinisesti merkityksellistä vaikutusta glukoosin erittymiseen virtsaan 24 tunnin aikana ei todettu.

Saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Saksagliptiini: Saksagliptiini ei merkittävästi muuttanut metformiinin, glibenklamidin (CYP 2C9:n substraatti), pioglitatsonin [(merkittävä) CYP 2C8:n ja (heikompi) CYP 3A4:n substraatti], digoksiinin (P-glykoproteiinin substraatti), simvastatiinin (CYP 3A4:n substraatti), yhdistelmäehkäisytabletin vaikuttavien aineiden (etinyyliestradiolin ja norgestimaatin), diltiatseemin tai ketokonatsolin farmakokinetiikkaa.

Dapagliflotsiini: Terveillä tutkittavilla pääasiassa kerta-annoksia käyttämällä tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa dapagliflotsiinin ei todettu muuttavan metformiinin, pioglitatsonin [(merkittävä) CYP 2C8:n ja (heikompi) CYP3A4:n substraatti], sitagliptiinin, glimepiridin (CYP 2C9:n substraatti), hydroklooritiatsidin, bumetanidin, valsartaanin, digoksiinin (P-glykoproteiinin substraatti) tai varfariinin (S-varfariini, CYP 2C9:n substraatti) farmakokinetiikkaa tai varfariinin veren hyytymistä estäviä vaikutuksia INR-lukemilla mitattuna. Dapagliflotsiinin 20 mg kerta-annoksen ja simvastatiinin (CYP 3A4:n substraatti) samanaikainen käyttö suurensi simvastatiinin AUC-arvoa 19 % ja simvastatiinihapon AUC-arvoa 31 %. Suurentunutta simvastatiini- ja simvastatiinihappoaltistusta ei pidetä kliinisesti merkittävinä.

Häiriöt 1,5-anhydroglusitolin (1,5-AG) määrittämisessä

Glukoositasapainon seuranta 1,5-AG-määrittämisellä ei suositella, koska SGLT2:n estäjiä käyttäviltä potilailta 1,5-AG-määrittämisellä mitatut arvot eivät luotettavasti kuvaa glukoositasapainoa. Vaihtoehtoisten menetelmien käyttöä glukoositasapainon seurantaan suositellaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Saksagliptiinilla tehdyissä eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuus suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Rotilla tehdyissä dapagliflotsiinia koskevissa tutkimuksissa on osoitettu toksisia

vaikutuksia kehittyvään munuaiseen ajanjaksolla, joka vastaa ihmisen toista ja kolmatta raskauskolmannesta (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi Qtern-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana. Qtern-hoito on keskeytettävä, jos raskaus havaitaan.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö saksagliptiini ja dapagliflotsiini ja/tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on osoitettu saksagliptiinin ja/tai sen metaboliitin erittyvän maitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet dapagliflotsiinin/metaboliittien erittyvän maitoon sekä farmakologisesti välittyviä vaikutuksia imetetyissä jälkeläisissä (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Qtern-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin vaikutusta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Millään tutkitulla dapagliflotsiiniannoksella ei ollut vaikutusta uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen. Saksagliptiinin suurilla annoksilla havaittiin olevan vaikutuksia uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen. Nämä annokset aiheuttivat ilmeisiä myrkytyksen merkkejä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Qtern-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ajettaessa autoa tai käytettäessä koneita on otettava huomioon, että saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmällä tehdyissä tutkimuksissa on raportoitu ilmenneen heitehuimausta. Potilaita on myös varoitettava hypoglykemian riskistä, jos Qtern-valmistetta käytetään yhdessä muiden sellaisten diabeteslääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa (kuten sulfonyyliureoiden kanssa).

4.8 Haittavaikutukset

Saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmän turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kolmessa enintään 52 viikon pituisessa vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivi/lumekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa arvioitiin saksagliptiinin (5 mg) ja dapagliflotsiinin (10 mg) yhdistelmää 1 169 aikuisella potilaalla, joilla oli tyypin 2 diabetes ja joilla ei saavutettu riittävää glukoositasapainoa metformiinilla (ks. kohta 5.1). Yhdistetty turvallisuusanalyysi sisälsi kolme hoitoryhmää: saksagliptiinin, dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmä (492 tutkittavaa), saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmä (336 tutkittavaa) ja dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmä (341 tutkittavaa). Saksagliptiinin, dapagliflotsiinin ja metformiinin yhteiskäytön turvallisuusprofiili vastasi yksittäisillä komponenteilla havaittuja haittavaikutuksia.

Saksagliptiinin, dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää saaneilla tutkittavilla hypoglykemian esiintyvyys oli pieni (1,4 %). Yhtään merkittäviä hypoglykemia-apahtumia ei ilmoitettu, eikä yksikään tutkittava keskeyttänyt tutkimushoitoa hypoglykemian vuoksi.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on esitetty Qtern-valmisteen haittavaikutukset saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmällä tehtyjen kliinisten tutkimusten yhdistettyjen turvallisuutta koskevien tietojen mukaan. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaisesti. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$) ja harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$).

Taulukko 1. Qtern-valmisteelle ilmoitettujen haittavaikutusten yhteenveto

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot	Ylempien hengitysteiden infektio ¹	Virtsatieinfektio ² , vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaalinfektiot ³ , gastroenteriitti ^D	Sieni-infektio	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet ^C	Anafylaktiset reaktiot, myös anafylaktinen sokki ^C
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia ^D (yhdessä sulfonyyliurean kanssa käytettynä)	Dyslipidemia ⁴	Nestehukka ^F , jano	Diabeettinen ketoasidoosi ^C
Hermosto		Päänsärky, heitehuimaus		
Ruoansulatuselimi-		Vatsakipu ^C , ripuli, dyspepsia ^D , gastriitti ^D , pahoinvointi ^C , oksentelu ^D	Ummetus, suun kuivuus, haimatulehdus ^C	
munuaiset ja virtsatie-		Dysuria, polyuria ^{D,5}	Nokturia, munuaisten vajaatoiminta ^F	
iho ja ihonalainen kudus		Ihottuma ⁶	Ihotulehdus ^C , kutina ^C , nokkosihottuma ^C	Angioedeema ^C
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu, selkäkipu, lihaskipu ^D		
Sukupuolielimet ja rinnat			Erektiohäiriö, sukupuolielinten kutina, vulvovaginaalinen kutina	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsytys ^D , perifeerinen turvotus ^D		
Tutkimukset		Pienentynyt munuaisten kreatiniinipuhdistus ^F , hematokriitin kohoaminen ^E	Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen ^F , veren ureapitoisuuden suureneminen, painon lasku	

^A Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin yhdistetyssä turvallisuusanalyysissä vähintään 2 %:lla tutkittavista, jotka olivat saaneet saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmää, tai jos haittavaikutuksia oli ilmoitettu alle 2 %:lla tutkittavista yhdistetyssä turvallisuusanalyysissä, ne perustuivat yksittäisistä komponenteista saatuihin tietoihin.

^B Kaikkien melko harvinaisten haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuivat yksittäisistä komponenteista saatuihin tietoihin.

^C Haittavaikutus on peräisin saksagliptiinin tai dapagliflotsiinin myyntiluvan myöntämisen jälkeisen seurannan tiedoista.

^D Haittavaikutuksia ilmoitettiin vähintään 2 %:lla tutkittavista jommankumman lääkeaineen yksittäisen käytön yhteydessä ja vähintään 1 %:lla enemmän kuin lumelääkkeellä, mutta ei yhdistetyssä analyysissä.

^E Yli 55 %:n hematokriittiarvoja ilmoitettiin dapagliflotsiinilla hoidetuilla tutkittavilla 1,3 % verrattuna lumelääkkeellä hoidetuilla ilmoitettuun 0,4 %:iin.

- ^F Katso vastaavista alakohdista jäljempänä tietoja tapahtumista dapagliflotsiinin tutkimusohjelmassa.
- ¹ Ylempien hengitysteiden infektio sisältää seuraavat suositellut termit: nenänielun tulehdus, influenssa, ylempien hengitysteiden infektio, nielutulehdus, nuha, poskiontelotulehdus, bakteerin aiheuttama nielutulehdus, nielurisatulehdus, akuutti nielurisatulehdus, kurkunpääntulehdus, viruksen aiheuttama nielutulehdus ja viruksen aiheuttama ylempien hengitysteiden infektio.
- ² Virtsatieinfektio sisältää seuraavat suositellut termit: virtsatieinfektio, *Escherichia colin* aiheuttama virtsatieinfektio, pyelonefriitti ja eturauhastulehdus.
- ³ Vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaali-infektiot sisältävät seuraavat suositellut termit: vulvovaginaalinen mykoottinen infektio, balanopostiitti, genitaalialueen sieni-infektio, vaginaalinen infektio ja vulvovaginiitti.
- ⁴ Dyslipidemia sisältää seuraavat suositellut termit: dyslipidemia, hyperlipidemia, hyperkolesterolemia ja hypertriglyseridemia.
- ⁵ Polyuria sisältää seuraavat suositellut termit: polyuria ja pollakisuria.
- ⁶ Ihottumaa on ilmoitettu saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin myyntiintulon jälkeisessä käytössä. Dapagliflotsiinin kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut suositellut termit esiintymistiheyden mukaisesti: ihottuma, yleistynyt ihottuma, kutiava ihottuma, täpläinen ihottuma, täpläinen ja näppyläinen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, vesirakkulainen ihottuma ja punoittava ihottuma.
- SU = sulfonyyliurea

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hypoglykemia

Saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmä: Hypoglykemian ilmaantuvuus oli pieni (1,4 %) saksagliptiinin, dapagliflotsiin ja metformiinin yhdistelmää saaneiden ryhmässä, 0,3 % saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmää saaneiden ryhmässä ja 1,8 % dapagliflotsiin ja metformiinin yhdistelmää saaneiden ryhmässä. Yhtään merkittävää hypoglykemiatapahtumaa ei ilmoitettu eikä yksikään tutkittava keskeyttänyt tutkimushoitoa hypoglykemian vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Nestehukka

Saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmä: Nestehukkaan liittyvät tapahtumat (matala verenpaine, dehydraatio ja hypovolemia) kuvastivat dapagliflotsiiniin liittyviä haittatapahtumia ja niitä ilmoitettiin kahdella (0,4 %) tutkittavista, jotka saivat saksagliptiinin, dapagliflotsiin ja metformiinin yhdistelmää [vakava haittatapahtuma (pyörtyminen) ja haittatapahtuma (vähentynyt virtsaneritys)], ja kolmella (0,9 %) tutkittavista, jotka saivat dapagliflotsiin ja metformiinin yhdistelmää [kaksi haittatapahtumaa (pyörtyminen) ja yksi matalan verenpaineen tapaus].

Heikentyneeseen munuaisten toimintaan liittyvät tapahtumat

Saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmä: Yhdistetyssä turvallisuusanalyysissä heikentyneeseen munuaisten toimintaan liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli 2,0 % saksagliptiinin, dapagliflotsiin ja metformiinin yhdistelmää saaneilla, 1,8 % saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmää saaneilla ja 0,6 % dapagliflotsiin ja metformiinin yhdistelmää saaneilla tutkittavilla. Tutkittavilla, joilla oli munuaisten heikentyneeseen toimintaan liittyviä haittatapahtumia, todettiin pienemmät keskimääräiset eGFR-arvot lähtötilanteessa (61,8 ml/min / 1,73 m²) koko potilasjoukkoon verrattuna (93,6 ml/min / 1,73 m²). Suurin osa tapahtumista katsottiin vaikeusasteeltaan ei-vakaviksi, lieviksi tai keskivaikeiksi ja ne korjaantuivat. Keskimääräisen eGFR:n muutos lähtötilanteeseen nähden oli viikolla 24 -1,17 ml/min / 1,73 m² saksagliptiinin, dapagliflotsiin ja metformiinin yhdistelmää saaneiden ryhmässä, -0,46 ml/min / 1,73 m² saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmää saaneiden ryhmässä ja 0,81 ml/min / 1,73 m² dapagliflotsiin ja metformiinin yhdistelmää saaneiden ryhmässä.

Dapagliflotsiini: 13 lyhytkestaisen lumekontrolloidun tutkimuksen yhdistetyissä tiedoissa ilmoitettiin tapahtumia termein, jotka viittasivat heikentyneeseen munuaisten toimintaan (kuten pienentynyt munuaisten kreatiniinipuhdistuma, munuaisten vajaatoiminta, veren suurentunut kreatiniiniarvo ja pienentynyt glomerulusten suodatusnopeus). Tämän ryhmän tapahtumia ilmoitettiin 3,2 %:lla dapagliflotsiinia (10 mg) saaneista potilaista ja 1,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti tai joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (lähtötilanteen eGFR \geq 60 ml/min / 1,73 m²), heikentyneeseen munuaisten toimintaan liittyviä tapahtumia ilmoitettiin 1,3 %:lla dapagliflotsiinia (10 mg) saaneista potilasta ja 0,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Potilailla, joiden lähtötilanteen eGFR oli \geq 30 ja $<$ 60 ml/min / 1,73 m², näitä tapahtumia ilmoitettiin

18,5 %:lla dapagliflotsiinia (10 mg) saaneista ja 9,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Seerumin kreatiiniini arvioitiin lisäksi potilailla, joilla ilmeni heikentyneeseen munuaisten toimintaan liittyviä tapahtumia, ja useimmat havaitut kreatiiniiniarvon suurenemat olivat $\leq 0,5$ mg/dl lähtötilanteeseen nähden. Kreatiiniiniarvojen suurenemat olivat yleensä ohimeneviä, kun hoitoa jatkettiin, tai palautuvia hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaali-infektiot

Saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmä: Yhdistetyn turvallisuusanalyysin ilmoitetut haittatapahtumat vulvovaginiitti, balaniitti ja vastaavat genitaali-infektiot kuvastivat dapagliflotsiinin turvallisuusprofiilia. Genitaali-infektiohaittatapahtumia ilmoitettiin 3,0 %:lla tutkittavista saksagliptiinin, dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää saaneiden ryhmässä, 0,9 %:lla tutkittavista saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmää saaneiden ryhmässä ja 5,9 %:lla tutkittavista dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää saaneiden ryhmässä. Useimmat genitaali-infektioihin liittyvät haittatapahtumat ilmoitettiin naisilla (84 %:lla tutkittavista ilmeni genitaali-infektio), ne olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ilmenivät vain kerran ja useimmat potilaat jatkoivat hoitoa.

Virtsatieinfektiot

Saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmä: Yhdistetyssä turvallisuutta koskevassa analyysissä virtsatieinfektioita ilmeni yhtä usein kolmessa hoitoryhmässä: 5,7 %:lla potilaista saksagliptiinia, dapagliflotsiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä, 7,4 %:lla potilaista saksagliptiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä ja 5,6 %:lla potilaista dapagliflotsiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä. Yhdellä potilaalla saksagliptiinia, dapagliflotsiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä ilmeni vakava haittatapahtuma, pyelonefriitti, ja hän keskeytti hoidon. Useimmat virtsatieinfektioihin liittyvät haittatapahtumat ilmoitettiin naisilla (81 %:lla tutkittavista ilmeni virtsatieinfektio), ne olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ilmenivät vain kerran ja useimmat potilaat jatkoivat hoitoa.

Sydän- ja verisuoniturvallisuus

Saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmä: Sydän- ja verisuonitapahtumia, jotka arvioitiin ja vahvistettiin sydän- ja verisuonitapahtumiksi, ilmoitettiin yhteensä 1,0 %:lla tutkittavista saksagliptiinia, dapagliflotsiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä, 0,6 %:lla tutkittavista saksagliptiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä ja 0,9 %:lla tutkittavista dapagliflotsiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä.

Maligniteetit

Saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmä: Yhdistetyssä turvallisuutta koskevissa tiedoissa ilmoitettiin pahanlaatuisia tai määrittelemättömiä kasvaimia kolmella tutkittavalla. Haittatapahtumia olivat muun muassa mahakasvain, haimasyöpä, johon liittyi etäpesäkkeitä maksassa, ja invasiivinen duktaalinen rintakarsinooma, jotka ilmenivät saksagliptiinia, dapagliflotsiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä. Kun otetaan huomioon ensimmäisen lääkealtistuksen ja kasvaindiagnoosin välinen lyhyt latenssiaika, syy-yhteyttä mihinkään tiettyyn kasvaintyyppiin pidetään epätodennäköisenä.

Dapagliflotsiini: 21 aktiivi- ja lumekontrolloidun tutkimuksen yhdistetyissä tiedoissa todettiin pahanlaatuisia tai määrittelemättömiä kasvaimia kokonaisuudessaan saman verran dapagliflotsiinilla hoidetuilla tutkittavilla (1,50 %) ja lumelääkkeellä tai vertailuvalmisteella hoidetuilla potilailla (1,50 %), eikä eläinkokeissa todettu merkkejä karsinogeenisuudesta tai mutageenisuudesta (ks. kohta 5.3). Kun tarkasteltiin eri elinjärjestelmissä esiintyviä kasvaimia, dapagliflotsiiniin liittyvä suhteellinen riski oli joillekin kasvaimille (virtsarakko-, eturauhas- ja rintakasvaimille) yli 1 ja joillekin (esim. veri- ja lymfaattisille, munasarja- ja munuaiskasvaimille) alle 1 eikä dapagliflotsiinin käyttö kaiken kaikkiaan suurentanut kasvainriskiä. Suurentunut tai pienentynyt riski ei ollut tilastollisesti merkitsevä minkään elinjärjestelmän osalta. Kun tarkastellaan kasvainlöydösten puuttumista ei-kliinissä tutkimuksissa sekä lyhyttä latenssiaikaa lääkehoidon aloittamisen ja kasvaindiagnoosin välillä, syy-yhteys katsotaan epätodennäköiseksi. Rinta-, virtsarakko- ja eturauhaskasvainten lukumääräiseen epätasapainoon on suhtauduttava varoen ja sitä tutkitaan tarkemmin myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehtävissä tutkimuksissa.

Laboratoriolöydökset

Lymfosyyttimäärän väheneminen

Saksagliptiini: Viiden lumekontrolloidun tutkimuksen yhdistetyissä tiedoissa havaittiin lymfosyyttien absoluuttisen määrän pientä vähenemistä, suunnilleen 100 solua/mikrolitra lumelääkkeeseen nähden. Absoluuttisen lymfosyyttimäärän keskiarvo pysyi vakaana, kun tutkimuslääkettä annettiin päivittäin korkeintaan 102 viikon ajan. Tähän absoluuttisen lymfosyyttimäärän keskiarvon pienenemiseen ei liittynyt kliinisesti merkityksellisiä haittavaikutuksia.

Lipidit

Saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmä: Kolmen vaiheen 3 tutkimuksen saksagliptiinin, dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmän hoitoharoista saadut tiedot osoittivat, että kokonaiskolesteroli- (0,4–3,8 %), LDL-kolesteroli- (2,1–6,9 %) ja HDL-kolesteroliarvoilla (2,3–5,2 %) on taipumus keskimääräiseen prosentuaaliseen suurenemiseen lähtötilanteeseen nähden (pyöritys lähimpään prosentin kymmenesosaan) ja triglyseridiarvoilla (-3,0 – -10,8 %) on taipumus keskimääräiseen prosentuaaliseen pienenemiseen lähtötilanteeseen nähden.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmä: Kolmen kliinisen tutkimuksen yhdistettyihin turvallisuutta koskeviin tietoihin sisällytetyistä 1 169 tutkittavasta 1 007 tutkittavaa (86,1 %) oli alle 65-vuotiaita, 162 tutkittavaa (13,9 %) oli vähintään 65-vuotiaita ja 9 tutkittavaa (0,8 %) oli vähintään 75-vuotiaita. Vähintään 65-vuotiailla yleisimmin ilmoitetut haittatapahtumat olivat yleensä vastaavanlaisia kuin alle 65-vuotiailla. Vähintään 65 vuotiaiden potilaiden hoidosta on vähän ja vähintään 75-vuotiaiden potilaiden hoidosta erittäin vähän kokemusta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista Liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmä: Qtern-valmisteeseen yliannostuksesta ei ole saatavilla tietoja. Yliannostustilanteessa on aloitettava asianmukainen tukihoido potilaan kliinisen tilan mukaan. Saksagliptiini ja sen päämetaboliitti voidaan poistaa hemodialyysillä (23 % annoksesta neljän tunnin aikana). Dapagliflotsiinin poistamista hemodialyysillä ei ole tutkittu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, Oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: A10BD21.

Qtern-valmisteiden vaikutusmekanismi

Qtern sisältää saksagliptiinia ja dapagliflotsiinia, joilla on toisiaan täydentävät vaikutusmekanismit, jotka parantavat glukoositasapainoa. Saksagliptiini on dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4) selektiivinen estäjä, minkä ansiosta se tehostaa glukoosivälitteistä insuliinineritystä (inkretiinivaikutus). Dapagliflotsiini on natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) selektiivinen estäjä, joka estää glukoosin takaisinimeytymistä munuaisissa insuliinista riippumatta. Plasman glukoosipitoisuus säätelee molempien lääkevalmisteiden vaikutuksia.

Saksagliptiinin vaikutusmekanismi

Saksagliptiini on erittäin voimakas (K_i : 1,3 nM), selektiivinen, reversiibeli ja kilpaileva DPP-4:n estäjä. DPP-4-entsyymi vastaa inkretiinihormonien pilkkomisesta. Se lisää insuliinineritystä

glukoosista riippuvaisella tavalla pienentäen siten veren glukoosipitoisuuksia paaston ja aterian jälkeen.

Dapagliflotsiinin vaikutusmekanismi

Dapagliflotsiini on erittäin voimakas (K_i : 0,55 nM), selektiivinen ja reversiibeli natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjä. Dapagliflotsiini estää suodattuneen glukoosin takaisinimeytymistä munuaistiehyen S1-jaokkeesta pienentäen tehokkaasti veren glukoosipitoisuutta glukoosista riippuvaisella ja insuliinista riippumattomalla tavalla. Dapagliflotsiini parantaa sekä plasman paastoglukoosiarvoja että aterian jälkeisiä glukoosiarvoja vähentämällä glukoosin takaisinimeytymistä munuaisissa, mikä johtaa glukoosin erittymiseen virtsaan. SGLT2:n estämiseen liittyvä glukoosin lisääntynyt erittyminen virtsaan johtaa osmoottiseen diureesiin ja mahdollisesti systolisen verenpaineen alenemiseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Saksagliptiinin antaminen tyyppin 2 diabetesta sairastaville potilaille esti DPP-4-entsyymin aktiivisuutta 24 tunnin ajan. Saksagliptiini estää plasman DPP-4-aktiivisuutta vähintään 24 tunnin ajan saksagliptiinin suun kautta ottamisen jälkeen suuren voimakkuuden, suuren affiniteetin ja pitkittyneen aktiiviseen kohtaan sitoutumisen ansiosta. Glukoosin nielemisen jälkeen tämä DPP-4:n esto johti glukagoninkaltaisen peptidi 1:n (GLP-1) ja glukoosiriippuvaisen insulinoerooppisen polypeptidin (GIP) 2–3-kertaiseen pitoisuuksien suurenemiseen verenkierrossa. Lisäksi glukagonipitoisuus pieneni ja beetasolujen reaktioherkkyys parani, minkä seurauksena insuliinin ja C-peptidin pitoisuudet suurenivat. Haiman beetasolujen insuliininerityksen suurenemiseen ja haiman alfasolujen glukagoninerityksen pienenemiseen liittyi pienempi paastoglukoosin pitoisuus ja vähäisempi glukoosipitoisuuden vaihtelu glukoosin nielemisen tai aterian jälkeen.

Dapagliflotsiinin glukosuurinen vaikutus havaitaan ensimmäisen annoksen jälkeen ja se jatkuu 24 tunnin annosvälien aikana ja kestää koko hoidon ajan. Virtsaan erittyvän glukoosin määrän havaittiin lisääntyneen terveillä tutkittavilla ja tyyppin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla dapagliflotsiinin antamisen jälkeen. Dapagliflotsiinin 10 mg:n vuorokausiannoksella virtsaan erittyi noin 70 grammaa glukoosia vuorokaudessa (mikä vastaa 280 kilokaloria vuorokaudessa) tyyppin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla 12 viikon ajan. Jatkuva glukoosin erittymistä havaittiin tyyppin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla, joille annettiin 10 mg dapagliflotsiinia vuorokaudessa 2 vuoden ajan. Myös virtsahapon erittyminen virtsaan lisääntyi hetkellisesti (3–7 päivän ajaksi), mitä seurasi pysyvä lasku seerumin virtsahappopitoisuudessa. Viikolla 24 seerumin virtsahappopitoisuuden väheneminen vaihteli -48,3 ja -18,3 mikromoolin/l (-0,87 ja -0,33 mg/dl) välillä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Saksagliptiinin (5 mg) ja dapagliflotsiinin (10 mg) kiinteäannoksisen yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kolmessa vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivi/lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 1 169 aikuista tutkittavaa, joilla oli tyyppin 2 diabetes. Yhdessä 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa arvioitiin saksagliptiinia ja dapagliflotsiinia, joita käytettiin samanaikaisesti metformiinin lisälääkkeinä. Kaksi lisälääketutkimusta, joissa käytettiin joko dapagliflotsiinia saksagliptiinin ja metformiinin lisälääkkeenä tai saksagliptiinia dapagliflotsiinin ja metformiinin lisälääkkeenä, toteutettiin myös 24 viikon aikana ja sen jälkeen 28 viikon pituisena jatkohoitojaksona. Saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmäkäytön turvallisuusprofiili vastasi näissä tutkimuksissa viikkoon 52 asti yksittäisillä komponenteilla havaittuja haittavaikutuksia.

Glukoositasapaino

Saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin samanaikainen käyttö potilaille, joilla ei ole saavutettu riittävää hoitotasapainoa metformiinihoidolla

Tähän 24 viikon pituiseen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, aktiiviverrokkikontrolloituun paremmuustutkimukseen (superiority trial) osallistui kaikkiaan 534 aikuispotilasta, joilla oli tyyppin 2 diabetes ja joilla ei ollut saavutettu riittävää glukoositasapainoa pelkällä metformiinilla ($HbA_{1c} \geq 8\%$ ja $\leq 12\%$). Tutkimuksessa verrattiin saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmää samanaikaisesti käytettävänä metformiinin lisälääkkeenä saksagliptiiniin (DPP-4:n estäjä) tai dapagliflotsiiniin

(SGLT2:n estäjä) metformiinin lisälääkkeinä. Potilaat satunnaistettiin johonkin kolmesta kaksoissokkoutetusta hoitoryhmästä saamaan 5 mg saksagliptiinia ja 10 mg dapagliflotsiinia metformiinin lisälääkkeinä, 5 mg saksagliptiinia ja lumelääkettä metformiinin lisälääkkeinä tai 10 mg dapagliflotsiinia ja lumelääkettä metformiinin lisälääkkeinä.

24 viikon kohdalla HbA_{1c}-arvot olivat pienentyneet saksagliptiinia ja dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä merkitsevästi enemmän kuin saksagliptiinia saaneiden tai dapagliflotsiinia saaneiden ryhmissä (ks. taulukko 2).

Taulukko 2. Viikon 24 HbA_{1c}-tulokset aktiivikontrolloidusta tutkimuksesta, jossa verrattiin saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmää samanaikaisesti käytettynä metformiinin lisälääkkeenä joko saksagliptiiniin tai dapagliflotsiiniin metformiinin lisälääkkeinä

Tehoparametri	Saksagliptiini 5 mg + dapagliflotsiini 10 mg + metformiini N = 179 ²	Saksagliptiini 5 mg + metformiini N = 176 ²	Dapagliflotsiini 10 mg + metformiini N = 179 ²
HbA_{1c} (%) viikolla 24¹			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,93	9,03	8,87
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo ³) (95 %:n luottamusväli)	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Ero saksagliptiiniin + metformiiniin nähden (korjattu keskiarvo ³) (95 %:n luottamusväli)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Ero dapagliflotsiiniin + metformiiniin nähden (korjattu keskiarvo ³) (95 %:n luottamusväli)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

1. LRM = Toistetut pitkäaikaismittaukset (käyttämällä ennen hätälääkityksen käyttöä saatuja arvoja).
2. Satunnaistetut lääkettä saaneet potilaat, joilla lääkkeen teho oli mitattu lähtötilanteessa ja ainakin kerran sen jälkeen.
3. Pienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon.
4. p-arvo < 0,0001.
5. p-arvo = 0,0166.

Suurimmalla osalla tämän tutkimuksen potilaista lähtötilanteen HbA_{1c} oli yli 8 % (ks. taulukko 3). Saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmä metformiinin lisälääkkeenä pienensi HbA_{1c}-arvoja johdonmukaisesti enemmän kuin saksagliptiini tai dapagliflotsiini yksinään metformiinin lisälääkkeinä lähtötilanteen HbA_{1c}-arvoista riippumatta. Erillisessä etukäteen määritellyn alaryhmän analyysissä HbA_{1c}-arvot pienenevät lähtötilanteeseen nähden yleensä keskimäärin enemmän, jos potilaan HbA_{1c}-arvo oli lähtötilanteessa suurempi.

Taulukko 3. Satunnaistettujen tutkittavien HbA_{1c}-alaryhmäanalyysi lähtötilanteen HbA_{1c}-arvojen mukaan viikolla 24

Lääkehoidot	Korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta lähtötilanteen HbA _{1c} -arvojen mukaan		
	< 8,0 %	≥ 8 %, < 9,0 %	≥ 9,0 %
Saksagliptiini + dapagliflotsiini + metformiini Korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (95 %:n luottamusväli)	-0,80 (n = 37) (-1,12, -0,47)	-1,17 (n = 56) (-1,44, -0,90)	-2,03 (n = 65) (-2,27, -1,80)
Saksagliptiini + metformiini Korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (95 %:n luottamusväli)	-0,69 (n = 29) (-1,06, -0,33)	-0,51 (n = 51) (-0,78, -0,25)	-1,32 (n = 63) (-1,56, -1,09)
Dapagliflotsiini + metformiini Korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (95 %:n luottamusväli)	-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 = niiden tutkittavien määrä, joilta oli saatavilla sekä lähtötilanteen että viikon 24 arvot.

Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 7 %

41,4 % (95 %:n luottamusväli: 34,5, 48,2) yhdistelmähoitoa saksagliptiinilla ja dapagliflotsiinilla saaneista potilaista saavutti alle 7 %:n HbA_{1c}-arvot, kun saksagliptiiniyryhmässä näiden potilaiden osuus oli 18,3 % (95 %:n luottamusväli: 13,0, 23,5) ja dapagliflotsiiniyryhmässä 22,2 % (95 %:n luottamusväli: 16,1, 28,3).

Dapagliflotsiinin käyttö lisälääkkeenä potilaille, joilla ei ole saavutettu riittävää hoitotasapainoa saksagliptiinilla ja metformiinilla

24 viikon pituisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin dapagliflotsiinin 10 mg:n annoksen sekventiaalista lisäämistä saksagliptiinin (5 mg) ja metformiinin yhdistelmään ja lumelääkkeen lisäämistä saksagliptiinin (5 mg) (DPP-4:n estäjä) ja metformiinin yhdistelmään tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joilla ei ollut saavutettu riittävää glukoositasapainoa (HbA_{1c} ≥ 7 % ja ≤ 10,5 %). 320 tutkittavaa satunnaistettiin tasan joko hoitoryhmään, jossa tutkittaville annettiin dapagliflotsiinia saksagliptiinin ja metformiinin lisälääkkeenä, tai hoitoryhmään, jossa tutkittaville annettiin lumelääkettä, saksagliptiinia ja metformiinia. Potilaat, jotka jatkoivat 24 viikon tutkimusjakson loppuun, saivat siirtyä kontrolloituun 28 viikon mittaiseen pitkäaikaisjatkotutkimukseen (52 viikkoa).

Viikon 24 kohdalla ryhmässä, jossa tutkittaville annettiin dapagliflotsiinia sekventiaalisesti saksagliptiinin ja metformiinin lisälääkkeenä, HbA_{1c}-arvot pienenevät tilastollisesti merkitsevästi (p-arvo < 0,0001) enemmän kuin ryhmässä, jossa tutkittaville annettiin lumelääkettä sekventiaalisesti saksagliptiinin ja metformiinin lisälääkkeenä (ks. taulukko 4). Viikolla 24 havaittu vaikutus HbA_{1c}-arvoon oli säilynyt viikolle 52 asti.

Saksagliptiinin käyttö lisälääkkeenä potilaille, joilla ei ole saavutettu riittävää hoitotasapainoa dapagliflotsiinilla ja metformiinilla

24 viikon pituisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa saksagliptiinin 5 mg:n annoksen sekventiaalista lisäämistä dapagliflotsiinin (10 mg) ja metformiinin yhdistelmään verrattiin lumelääkkeen lisäämiseen dapagliflotsiinin (10 mg) ja metformiinin yhdistelmään tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joilla ei ollut saavutettu riittävää glukoositasapainoa (HbA_{1c} ≥ 7 % ja ≤ 10,5 %) pelkästään metformiinilla ja dapagliflotsiinilla.

153 potilasta satunnaistettiin hoitoryhmään, jossa saksagliptiinia annettiin dapagliflotsiin ja metformiinin lisälääkkeenä, ja 162 potilasta satunnaistettiin hoitoryhmään, jossa lumelääkettä annettiin dapagliflotsiin ja metformiinin lisälääkkeenä. Potilaat, jotka jatkoivat 24 viikon tutkimusjakson loppuun, saivat siirtyä kontrolloituun 28 viikon mittaiseen pitkäaikaisjatkotutkimukseen (52 viikkoa). Dapagliflotsiin ja metformiinin lisälääkkeenä käytetyn saksagliptiinin turvallisuusprofiili oli pitkäaikaishoitojakson aikana yhdenmukainen turvallisuusprofiilien kanssa, jotka oli aiemmin todettu samanaikaista hoitoa arvioineessa kliinisessä tutkimuksessa ja tämän tutkimuksen 24 viikon mittaisen hoitojakson aikana.

Viikon 24 kohdalla ryhmässä, jossa tutkittaville annettiin saksagliptiinia sekventiaalisesti dapagliflotsiin ja metformiinin lisälääkkeenä, HbA_{1c}-arvot pienenevät tilastollisesti merkitsevästi (p-arvo < 0,0001) enemmän kuin ryhmässä, jossa tutkittaville annettiin lumelääkettä sekventiaalisesti dapagliflotsiin ja metformiinin lisälääkkeenä (ks. taulukko 4). Viikolla 24 havaittu vaikutus HbA_{1c}-arvoon säilyi viikkoon 52 asti.

Taulukko 4. HbA_{1c}-arvon muutos lähtötilanteesta viikolla 24, pois lukien tiedot satunnaistetuista tutkittavista hätälääkityksen käyttämisen jälkeen – tutkimukset MB102129 ja CV181168

Tehoparametri	Sekventiaalisesti annettua lisälääkitystä koskevat kliiniset tutkimukset			
	Tutkimus MB102129		Tutkimus CV181168	
	Dapagliflotsiini 10 mg saksagliptiini 5 mg + metformiinin lisälääkkeenä (N = 160) [†]	Lumelääke + saksagliptiini 5 mg + metformiini (N = 160) [†]	Saksagliptiini 5 mg dapagliflotsiin 10 mg + metformiinin lisälääkkeenä (N = 153) [†]	Lumelääke + dapagliflotsiini 10 mg + metformiini (N = 162) [†]
HbA_{1c} (%) viikolla 24*				
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,24	8,16	7,95	7,85
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo [‡]) (95 %:n luottamusväli)	-0,82 (-0,96, 0,69)	-0,10 (-0,24, 0,04)	-0,51 (-0,63, -0,39)	-0,16 (-0,28, -0,04)
Ero vaikutuksessa HbA _{1c} -arvoon Korjattu keskiarvo (95 %:n luottamusväli) p-arvo	-0,72 (-0,91, -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52, -0,18) < 0,0001	

* LRM = Toistetut pitkäaikaismittaukset (käyttämällä ennen hätälääkityksen käyttöä saatuja arvoja).

[†] N on niiden satunnaistettujen lääkettä saaneiden potilaiden määrä, joilla lääkkeen teho oli mitattu lähtötilanteessa ja ainakin kerran sen jälkeen.

[‡] Pienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon.

Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 7 %

Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 7,0 % viikolla 24 dapagliflotsiinia saksagliptiinin ja metformiinin lisälääkkeenä koskevassa tutkimuksessa, oli suurempi dapagliflotsiinia,

saksagliptiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä (38,0 %, 95 %:n luottamusväli: 30,9, 45,1) kuin lumelääkettä, saksagliptiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä (12,4 %, 95 %:n luottamusväli: 7,0, 17,9). Viikolla 24 havaittu vaikutus HbA_{1c}-arvoon oli säilynyt viikolle 52 asti. Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 7 % viikolla 24 saksagliptiinia dapagliflotsiinin ja metformiinin lisälääkkeenä koskevassa tutkimuksessa, oli suurempi saksagliptiinia, dapagliflotsiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä (35,3 %, 95 %:n luottamusväli: 28,2, 42,2) kuin lumelääkettä, dapagliflotsiinia ja metformiinia saaneiden ryhmässä (23,1 %, 95 %:n luottamusväli: 16,9, 29,3). Viikolla 24 havaittu vaikutus HbA_{1c}-arvoon oli säilynyt viikolle 52 asti.

Paino

Potilaan painon korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 24 (pois lukien hätälääkityksen käytön jälkeen saadut tulokset) oli samanaikaista antoa koskeneessa tutkimuksessa -2,05 kg (95 %:n luottamusväli: -2,52, -1,58) saksagliptiinia (5 mg), dapagliflotsiinia (10 mg) ja metformiinia saaneiden ryhmässä ja -2,39 kg (95 %:n luottamusväli: -2,87, -1,91) dapagliflotsiinia (10 mg) ja metformiinia saaneiden ryhmässä, kun taas saksagliptiinia (5 mg) ja metformiinia saaneiden ryhmässä ei todettu painon muutosta (0,00 kg, 95 luottamusväli: -0,48, 0,49).

Verenpaine

Qtern-hoito muutti systolista verenpainetta lähtötilanteesta -1,3 mmHg – -2,2 mmHg ja diastolista verenpainetta -0,5 mmHg – -1,2 mmHg, minkä aiheutti Qtern-valmisteen lievä diureettinen vaikutus. Kohtalaiset verenpainetta alentavat vaikutukset säilyivät yhdenmukaisina ajan mittaan, ja viikolla 24 kaikissa hoitoryhmissä oli yhtä paljon tutkittavia, joiden systolinen verenpaine oli < 130 mmHg tai diastolinen verenpaine < 80 mmHg.

Sydän- ja verisuoniturvallisuus

Dapagliflotsiini: Kliinisessä tutkimusohjelmassa tehtiin sydän- ja verisuonitapahtumien meta-analyysi. Kliinisessä tutkimusohjelmassa 34,4 %:lla tutkittavista oli lähtötilanteessa aiemmin todettu sydän- ja verisuonitauti (pois lukien verenpainetauti) ja 67,9 %:lla oli verenpainetauti. Dapagliflotsiinin ja vertailuvalmisteen välinen riskisuhde oli 0,79 (95 %:n luottamusväli: 0,58, 1,07), mikä viittaa siihen, että tässä analyysissä dapagliflotsiinin käyttöön ei liittynyt sydän- ja verisuonitapahtumien lisääntynyttä riskiä potilailla, joilla oli tyypin 2 diabetes. Sydän- ja verisuonitautikuolemia, sydäninfarkteja ja aivohalvauksia havaittiin riskisuhteella 0,77 (95 %:n luottamusväli: 0,54, 1,10).

SAVOR-tutkimus (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcome Recorded in Patients with Diabetes Mellitus - Thrombolysis in Myocardial Infarction)

SAVOR-tutkimuksessa arvioitiin kardiovaskulaarisia hoitotuloksia 16 492 potilaalla, joiden HbA_{1c} oli ≥ 6,5 % ja < 12 % (12 959 tutkittavalla oli todettu sydän- ja verisuonitauti; 3 533 tutkittavalla oli ainoastaan useita riskitekijöitä). Potilaat satunnaistettiin saamaan saksagliptiinia (n = 8 280) tai lumelääkettä (n = 8 212), jotka lisättiin HbA_{1c}:n ja sydän- ja verisuonitaudin riskitekijöiden paikallisten hoitokäytäntöjen mukaiseen lääkitykseen. Tutkimuspopulaatioon kuuluivat ≥ 65-vuotiaat (n = 8 561) ja ≥ 75-vuotiaat (n = 2 330) ja tutkittavilla oli normaalisti toimivat munuaiset tai lievä munuaisten vajaatoiminta (n = 13 916) tai kohtalainen (n = 2 240) tai vaikea (n = 336) munuaisten vajaatoiminta.

Ensisijainen turvallisuutta (samanveroisuutta) ja tehoa (paremmuutta) mittaava päätemuuttuja oli yhdistetty päätemuuttuja, jonka muodosti aika ensimmäiseen MACE-tapahtumaan (merkittävä kardiovaskulaarinen haittatapahtuma, major adverse CV event). Näitä tapahtumia olivat: sydän- ja verisuonitautikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti ja kuolemaan johtamaton iskeeminen aivohalvaus.

Keskimäärin kahden vuoden seurannan jälkeen tutkimus saavutti ensisijaisen turvallisuutta mittaavan päätemuuttujansa osoittamalla, että käytössä olevaan taustahoitoon lisätty saksagliptiini ei lisännyt sydän- ja verisuonitaudin riskiä tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna.

Hyötyä ei havaittu MACE-tapahtumien tai kaikki kuolemansyyt käsittävän kuolleisuuden suhteen.

Yhtä toissijaisen yhdistelmäpäätemuuttujan osatekijää, sydämen vajaatoiminnasta johtuvia sairaalajaksoja, oli enemmän saksagliptiiniiryhmässä (3,5 %) kuin lumeryhmässä (2,8 %) ja nimellinen tilastollinen merkitsevyys suosi lumelääkettä [riskisuhde = 1,27; 95 %:n luottamusväli 1,07, 1,51; $p = 0,007$]. Saksagliptiinihoitoon liittyviä kliinisesti merkittäviä lisääntynyttä suhteellista riskiä ennustavia tekijöitä ei voitu varmuudella tunnistaa. Tutkittavat, joilla oli määrätystä hoidosta riippumatta suurentunut riski joutua sairaalahoitoon sydämen vajaatoiminnan vuoksi, voitiin tunnistaa sydämen vajaatoiminnan tunnettujen riskitekijöiden avulla, kuten lähtötilanteessa todetun olemassa olevan sydämen vajaatoiminnan tai heikentyneen munuaisten toiminnan perusteella. Saksagliptiinia saaneilla tutkittavilla, joilla lähtötilanteessa tiedettiin olleen sydämen vajaatoiminta tai heikentynyt munuaisten toiminta, ei kuitenkaan ollut lumelääkkeeseen verrattuna lisääntynyttä riskiä ensisijaisten tai toissijaisten yhdistettyjen päätemuuttujien tai kaikki kuolemansyyt käsittävän kuolleisuuden suhteen.

Toista toissijaista päätemuuttujaa, kaikki kuolemansyyt käsittävää kuolleisuutta, ilmeni saksagliptiiniiryhmässä 5,1 %:lla tutkittavista ja lumelääkeryhmässä 4,6 %:lla tutkittavista. Sydän- ja verisuonitautikuolemia oli molemmissa hoitoryhmissä saman verran. Muiden kuin sydän- ja verisuonitaudista johtuvien kuolemien lukumäärässä oli ero hoitoryhmien välillä ja näitä tapahtumia oli enemmän saksagliptiiniiryhmässä (1,8 %) lumelääkeryhmään (1,4 %) verrattuna [riskisuhde = 1,27; 95 %:n luottamusväli 1,07, 1,62; $p = 0,051$].

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Qtern-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien tyyppin 2 diabeteksen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmä: Kaiken kaikkiaan saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittävää eroa, kun verrattiin Qtern-valmisteen antamista saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin antamiseen erikseen.

Seuraavassa kuvataan Qtern-valmisteen farmakokineettisiä ominaisuuksia, ellei ole mainittu, että esitetyt tulokset on saatu saksagliptiini- tai dapagliflotsiinihoidosta.

Qtern 5 mg/10 mg -tabletin ja erikseen annettujen saksagliptiini- (5 mg) ja dapagliflotsiini (10 mg) -tablettien välinen bioekvivalenssi terveille tutkittaville paastotilassa annetun kerta-annoksen jälkeen on varmistettu. Dapagliflotsiinin ja saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin farmakokinetiikka oli samanlainen sekä terveillä tutkittavilla että tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Qtern-valmisteen ottaminen rasvaisen aterian yhteydessä pienentää dapagliflotsiinin C_{max} -arvoa jopa 35 % ja pidentää t_{max} -arvoa noin 1,5 tuntia, mutta ei muuta AUC-arvoa paastotilaan verrattuna. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävänä. Ruuan ei havaittu vaikuttavan saksagliptiiniin. Qtern voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset:

Saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmä: Qtern-valmisteella ja muilla lääkevalmisteilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Tällaisia tutkimuksia on tehty kullakin yksittäisellä vaikuttavalla aineella.

Saksagliptiini: *In vitro* -tutkimuksissa saksagliptiini ja sen päämetaboliitti eivät estäneet CYP 1A2:ta, -2A6:ta, -2B6:ta, -2C8:aa, -2C9:ää, -2C19:ää, -2D6:ta, -2E1:tä tai -3A4:ä eivätkä indusoineet CYP 1A2:ta, -2B6:ta, -2C9:ää tai -3A4:ää.

Dapagliflotsiini: *In vitro* -tutkimuksissa dapagliflotsiini ei estänyt sytokromi P450 (CYP) 1A2-, CYP 2A6-, CYP 2B6-, CYP 2C8-, CYP 2C9-, CYP 2C19-, CYP 2D6- tai CYP 3A4 -entsyymejä eikä

indusoinut CYP 1A2-, CYP 2B6- tai CYP 3A4 -entsyymejä. Tämän vuoksi dapagliflotsiinin ei odoteta muuttavan näiden entsyymien kautta metaboloituvien, samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden metabolista puhdistumaa.

Imeytyminen

Saksagliptiini: Nieltä saksagliptiini imeytyi nopeasti paastotilassa niin, että saksagliptiinin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutettiin 2 tunnissa (t_{max}) ja saksagliptiinin päämetaboliitin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutettiin 4 tunnissa (t_{max}). Saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin C_{max} - ja AUC-arvot suurenvat suhteessa saksagliptiiniannoksen suurentamiseen, ja tämä annospitoisuussuhde pysyi samana vielä enintään 400 mg:n annoksilla. Saksagliptiinin suun kautta otetun 5 mg:n kerta-annoksen ottamisen jälkeen terveiden tutkittavien plasman keskimääräiset saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin AUC-arvot olivat 78 ng·h/ml ja 214 ng·h/ml. Vastaavat plasman C_{max} -arvot olivat 24 ng/ml ja 47 ng/ml. Yksilölliset vaihtelukertoimet saksagliptiinin C_{max} - ja AUC-arvoille olivat alle 12 %.

Dapagliflotsiini: Dapagliflotsiini imeytyi nopeasti ja tehokkaasti suun kautta annettuna. Dapagliflotsiinin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutettiin paastotilassa yleensä kahdessa tunnissa lääkkeen antamisen jälkeen. Dapagliflotsiinin geometrinen vakaan tilan C_{max} -keskiarvo oli 158 ng/ml ja AUC_τ-keskiarvo oli 628 ng h/ml kerran vuorokaudessa otetun 10 mg dapagliflotsiiniannoksen jälkeen. Suun kautta otetun 10 mg dapagliflotsiiniannoksen absoluuttinen hyötyosuus oli 78 %.

Jakautuminen

Saksagliptiini: Ihmisen seerumissa saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin sitoutuminen proteiineihin *in vitro* on merkityksetöntä. Siten eri sairauksiin (kuten munuaisten tai maksan vajaatoimintaan) liittyvät veren proteiiniarvojen muutokset eivät oletettavasti muuta saksagliptiinin jakautumista. Saksagliptiinin keskimääräinen jakautumistilavuus oli 205 l.

Dapagliflotsiini: Dapagliflotsiini sitoutuu proteiineihin noin 91-prosenttisesti. Sitoutuminen proteiineihin ei vaihdellut eri sairaustiloissa (esim. munuaisen tai maksan vajaatoiminta). Dapagliflotsiinin keskimääräinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa oli 118 l.

Biotransformaatio

Saksagliptiini: Saksagliptiinin biotransformaatio on ensisijaisesti sytokromi P450 (CYP 3A4/5) -välitteinen. Myös saksagliptiinin aktiivinen päämetaboliitti, 5-OH-saksagliptiini, on selektiivinen, reversiibeli ja kilpaileva DPP-4:n estäjä ja se on puoliksi niin voimakas kuin saksagliptiini.

Dapagliflotsiini: Dapagliflotsiini metaboloituu laajasti ja sen päämetaboliitti on inaktiivinen dapagliflotsiini-3-O-glukuronidi. Dapagliflotsiini-3-O-glukuronidilla tai muilla metaboliiteilla ei ole glukoosipitoisuutta pienentävää vaikutusta. Dapagliflotsiini-3-O-glukuronidin muodostumiseen vaikuttaa UGT1A9-entsyymi, jota esiintyy maksassa ja munuaisissa. CYP-välitteinen metabolia oli ihmisillä vähäisempi puhdistumareitti.

Eliminaatio

Saksagliptiini: Saksagliptiinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) plasmassa on 2,5 tuntia ja sen päämetaboliitin 3,1 tuntia. DPP-4:n eston keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa oli 26,9 tuntia. Saksagliptiini eliminoituu sekä munuaisten että maksan kautta. ¹⁴C-saksagliptiinin 50 mg kerta-annoksen ottamisen jälkeen annoksesta erittyi virtsaan 24 % saksagliptiininä ja 36 % sen aktiivisena metaboliittina. Virtsaan erittynyt kokonaisradioaktiivisuus oli 75 % annoksesta. Saksagliptiinin keskimääräinen munuaispuhdistuma (~230 ml/min) oli suurempi kuin keskimääräinen glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (GFR) (~120 ml/min), mikä viittaa jonkinasteiseen aktiiviseen erittymiseen munuaisten kautta.

Dapagliflotsiini: Dapagliflotsiinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) plasmassa oli terveillä tutkittavilla 12,9 tuntia yhden suun kautta otetun dapagliflotsiinin 10 mg annoksen jälkeen. Laskimoon annetun dapagliflotsiinin keskimääräinen systeeminen kokonaispuhdistuma oli

207 ml/min. Dapagliflotsiini ja sen metaboliitit poistuvat pääasiassa erittymällä virtsaan, jolloin alle 2 % erittyneestä lääkeaineesta on metaboloitumatonta dapagliflotsiinia.

Lineaarisuus

Saksagliptiini: Saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin C_{\max} - ja AUC-arvot suurenevät samassa suhteessa saksagliptiiniannokseen. Saksagliptiinin tai sen päämetaboliitin merkittävää kumuloitumista ei havaittu toistetulla kerran vuorokaudessa annolla millään annoksella. Annoksen suuruuteen tai antoaikaan liittyvää riippuvuutta ei havaittu saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin puhdistumassa 14 päivän aikana, kun saksagliptiinia annettiin kerran vuorokaudessa 2,5–400 mg:n annoksina.

Dapagliflotsiini: Dapagliflotsiiniannostus suureni dapagliflotsiiniannoksen mukaisesti alueella 0,1–500 mg, eikä sen farmakokinetiikka muuttunut ajan myötä, kun toistuvia vuorokausiannoksia jatkettiin viikolle 24.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Saksagliptiini: Kun kreatiniinipuhdistuman perusteella luokiteltua lievää, kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (tai loppuvaiheen munuaissairautta) sairastaville tutkittaville annettiin kerta-annos saksagliptiinia, keskimääräiset saksagliptiinin AUC-arvot olivat 1,2 kertaa (lievä vajaatoiminta), 2,1 kertaa (kohtalainen vajaatoiminta) ja 4,5 kertaa (vaikea vajaatoiminta) suurempia kuin AUC-arvot tutkittavilla, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Myös 5-OH-saksagliptiinin AUC-arvot suurenevät. Munuaisten vajaatoiminnan vaikeusaste ei vaikuttanut saksagliptiinin tai sen päämetaboliitin C_{\max} -arvoon.

Dapagliflotsiini: Vakaassa tilassa (20 mg dapagliflotsiinia kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan) olevilla tutkittavilla, jotka sairastivat tyypin 2 diabetesta ja lievää, kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (plasman ioheksolipuhdistumalla määritettynä), keskimääräinen systeeminen dapagliflotsiiniannostus oli 32 % (lievä munuaisten vajaatoiminta), 60 % (kohtalainen munuaisten vajaatoiminta) ja 87 % (vaikea munuaisten vajaatoiminta) suurempi kuin tutkittavilla, joilla oli tyypin 2 diabetes ja normaali munuaisten toiminta. Vakaassa tilassa glukoosin erityisvirtsaan 24 tunnin aikana riippui voimakkaasti munuaisten toiminnasta: tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla glukoosia erittyi päivässä 85 g normaalissa munuaisten toiminnassa, 52 g lievässä vajaatoiminnassa, 18 g kohtalaisessa vajaatoiminnassa ja 11 g vaikeassa vajaatoiminnassa. Hemodialyysin vaikutusta dapagliflotsiiniannostukseen ei tunneta.

Maksan vajaatoiminta

Saksagliptiini: Lievää (Child-Pugh-luokka A) maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla saksagliptiiniannostus oli 1,1 kertaa suurempi, keskivaikeassa (Child-Pugh-luokka B) 1,4 kertaa suurempi ja vaikeassa (Child-Pugh-luokka C) 1,8 kertaa suurempi, ja vastaavat altistukset BMS-510849:lle (saksagliptiinin metaboliitti) olivat 22 %, 7 % ja 33 % pienempiä kuin arvot, joita havaittiin terveillä tutkittavilla.

Dapagliflotsiini: Tutkittavilla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokat A ja B), dapagliflotsiinin C_{\max} -keskiarvo oli enintään 12 % suurempi ja AUC-keskiarvo oli enintään 36 % suurempi kuin kaltaistetuilla terveillä verrokeilla. Näitä eroja ei pidetty kliinisesti merkittävänä. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla (Child-Pugh-luokka C) dapagliflotsiinin C_{\max} -keskiarvo oli 40 % suurempi ja AUC-keskiarvo 67 % suurempi kuin terveillä kaltaistetuilla verrokkihenkilöillä.

Iäkkäät

Saksagliptiini: Saksagliptiinin AUC-arvo oli iäkkäillä (65–80-vuotiailla) potilailla noin 60 % suurempi kuin nuorilla (18–40-vuotiailla) potilailla. Tätä ei pidetty kliinisesti merkityksellisenä ja sen vuoksi saksagliptiinin annoksen sovittamista ei suositella pelkästään iän perusteella.

Dapagliflotsiini: Alle 70-vuotiailla tutkittavilla altistus ei lisääntynyt kliinisesti merkittävästi pelkästään iän perusteella. Altistuksen voidaan kuitenkin olettaa lisääntyvän ikään liittyvän munuaistoiminnan heikkenemisen vuoksi. Tutkimustuloksia ei ole riittävästi, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä yli 70-vuotiaiden potilaiden altistuksesta.

Sukupuoli

Saksagliptiini: Naisilla todettiin suunnilleen 25 % suuremmat systeemiset saksagliptiinialtistukset. Saksagliptiinin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja miesten ja naisten välillä.

Dapagliflotsiini: Dapagliflotsiinin AUC_{ss}-keskiarvon arvioitiin olevan naisilla noin 22 % suurempi kuin miehillä.

Rotu

Saksagliptiini: Rodun ei todettu olevan saksagliptiinin ja sen metaboliitin näennäisen puhdistuman tilastollisesti merkitsevä kovariaatti.

Dapagliflotsiini: Systeemisissä altistuksissa ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja valkoihoisten, mustaihoisten ja aasialaisten välillä.

Paino

Dapagliflotsiini: Dapagliflotsiinialtistuksen havaittiin pienenevän painon lisääntyessä. Tämän vuoksi hoikilla potilailla altistus saattaa olla hieman suurentunut ja tavallista painavammilla potilailla hieman pienentynyt. Näitä eroja ei kuitenkaan pidetty kliinisesti merkityksellisinä.

Saksagliptiini: Painolla oli vähäinen ja kliinisesti merkityksetön vaikutus saksagliptiinialtistukseen. Naisilla todettiin noin 25 % suuremmat systeemiset saksagliptiinialtistukset, mutta tätä eroa ei pidetty kliinisesti merkityksellisenä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Saksagliptiinilla tai dapagliflotsiinilla tehtyjen farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta tai karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Cynomolgus-apinoilla saksagliptiini aiheutti korjautuvia iholeesioita (ruvettumista, haavaumia ja nekroosia) ulkonevissa ruumiinosissa (hännässä, sormissa/varpaissa, kivespusseissa ja/tai kuonossa). Leesioihin liittyvä vaikutukseton annostaso (NOEL) on saksagliptiinilla sama ja päämetaboliitilla 2-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla 5 mg:n vuorokausiannoksella. Iholeesioiden kliinistä merkitystä ei tunneta, eikä ihmisillä ole todettu iholeesioita.

Kaikilla testatuilla lajeilla raportoitiin vastustuskykyyn liittyviä löydöksiä, kuten minimaalista etenevää lymfoidia hyperplasiaa pernassa, imusolmukkeissa ja luuytimessä aina 7-kertaisesta ihmiselle suositellusta vuorokausiannoksesta alkaen. Näillä ei kuitenkaan ollut haitallisia seurauksia.

Saksagliptiini aiheutti gastrointestinaalista toksisuutta koirilla, kuten verisiä/limaisia ulosteita ja enteropatiaa, suuremmilla annoksilla, kun saksagliptiinin NOEL oli saksagliptiinilla 4-kertainen ja saksagliptiinin päämetaboliitilla 2-kertainen ihmisen altistukseen nähden käytettäessä suositeltua vuorokausiannosta. Vaikutus jälkeläisten painoon huomattiin naaraista 92 päivään ja uroksista 120 päivään asti syntymästä.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Saksagliptiinin vaikutuksia uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen havaittiin suurilla annoksilla, jotka tuottivat selviä toksisuuden merkkejä. Saksagliptiini ei ollut teratogeeninen millään rotilla tai kaneilla tutkituilla annoksilla. Rotilla suuret saksagliptiiniannokset hidastivat sikiön lantion luutumista (kehitysviivästymä) ja pienensivät sikiön painoa (emolle toksisilla annoksilla). Saksagliptiinin NOEL oli 303-kertainen ja sen päämetaboliitin NOEL 30-kertainen ihmisen altistukseen nähden käytettäessä ihmiselle suositeltua vuorokausiannosta. Kaneilla saksagliptiinin

vaikutukset rajoittuivat vähäisiin luustomuutoksiin, joita todettiin vain emolle toksisilla annoksilla (saksagliptiinin NOEL oli 158-kertainen ja sen päämetaboliitin NOEL 224-kertainen ihmisen altistukseen nähden käytettäessä ihmiselle suositeltua vuorokausiannosta). Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalisessa kehitystutkimuksessa saksagliptiini pienensi poikasten painoa emolle toksisilla annoksilla. Saksagliptiinin NOEL oli 488-kertainen ja sen päämetaboliitin NOEL 45-kertainen ihmisen altistukseen nähden käytettäessä ihmiselle suositeltua vuorokausiannosta. Vaikutus jälkeläisten painoon huomattiin naarailta 92 päivään ja uroksilla 120 päivään asti syntymän jälkeen.

Dapagliflotsiinin suora antaminen vastavieroitetuille rotanpoikasille ja epäsuora altistus myöhäisen tiineyden aikana (aikana, joka vastaa toista ja kolmatta raskauskolmannesta ihmisen munuaisten kehittymisen suhteen) ja imetyksen aikana johtivat jälkeläisten munuaisaltaan ja munuaistiehyiden laajenemisen esiintymistiheyden ja/tai vaikeusasteen kasvamiseen.

Nuorilla eläimillä tehdyssä tutkimuksessa dapagliflotsiinia annettiin suoraan rotanpoikasille 21.:stä syntymän jälkeisestä päivästä päivään 90 saakka. Munuaisaltaan ja munuaistiehyiden laajenemista raportoitiin kaikilla annoksilla. Poikasten altistukset pienimmällä tutkitulla annoksella olivat ≥ 15 kertaa ihmiselle suositeltuja enimmäisannoksia suurempia. Näihin löydöksiin liittyi annosriippuvaista munuaisten painon kasvua ja makroskooppista munuaisten suurenemista, jota havaittiin kaikilla annoksilla. Nuorilla eläimillä havaitut munuaisaltaan ja -tiehyiden laajenemiset eivät täysin palautuneet noin yhden kuukauden mittaisen palautumisjakson aikana.

Emorotille annettiin dapagliflotsiinia kuudennesta tiineyspäivästä 21. syntymänjälkeiseen päivään, ja poikaset altistui epäsuorasti *in utero* ja koko imetyksen ajan. Munuaisaltaan laajenemisen esiintymistiheyden tai vaikeusasteen kasvua havaittiin käsiteltyjen emojen täysikasvuisilla jälkeläisillä, mutta vain suurimmalla tutkitulla annoksella (emon dapagliflotsiinaltistukset olivat 1 415 kertaa ja poikasten altistukset 137 kertaa suurempia kuin ihmiselle saadut arvot ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella). Kehitykseen kohdistunut lisätoksisuus rajoittui poikasten annoksesta riippuvaiseen painon laskuun, ja sitä havaittiin vain annoksilla ≥ 15 mg/kg/vrk (poikasten altistuksen ollessa ≥ 29 -kertainen ihmiselle saatuihin arvoihin nähden ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella). Maternaalinen toksisuus oli ilmeistä vain suurimmalla tutkitulla annoksella, ja se rajoittui ohimenevään painonlaskuun ja ruuankulutuksen vähenemiseen. Kehitystoksisuuden suurin haitaton annostaso (NOAEL) liittyy emon systeemiseen altistukseen, joka on 19-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella.

Kaneilla tehdyissä alkioiden ja sikiöiden kehitystä koskeneissa tutkimuksissa dapagliflotsiini ei aiheuttanut maternaalista toksisuutta eikä kehitystoksisuutta millään tutkitulla annoksella; suurin tutkittu annos vastasi systeemistä altistusta, joka oli noin 1 191 kertaa ihmiselle suositeltu enimmäisannos. Rotilla dapagliflotsiini ei ollut alkioille letaali eikä teratogeeninen altistuksella, joka oli 1 441 kertaa ihmiselle suositeltu enimmäisannos.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460i)

Kroskarmelloosinatrium (E468)

Vedetön laktoosi

Magnesiumstearaatti (E470b)

Piidioksidi, hammaslääkintään (E551)

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Makrogoli 3350

Titaanidioksidi (E171)

Talkki (E553b)

Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

Painoväri
Shellakka
Indigokarmiini alumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PA/Alumiini/PVC-alumiiniläpipainopakkaus.
14, 28 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia kalenteriläpipainopakkauksissa.
30 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/16/1108/001 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1108/002 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1108/003 98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1108/004 30 kalvopäällysteistä tablettia

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. heinäkuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Iso-Britannia

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- Kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Qtern 5 mg/10 mg kalvopäällysteinen tabletti
saksagliptiini/dapagliflotsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää saksagliptiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 5 mg saksagliptiinia, ja dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 10 mg dapagliflotsiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1108/001 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1108/002 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1108/003 98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1108/004 30 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

qtern 5 mg/10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Qtern 5 mg/10 mg tabletti
saksagliptiini/dapagliflotsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Qtern 5 mg/10 mg tabletti
saksagliptiini/dapagliflotsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma Ti Ke To Pe La Su

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Qtern 5 mg/10 mg kalvopäällysteinen tabletti saksagliptiini/dapagliflotsiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Qtern on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Qtern-valmistetta
3. Miten Qtern-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Qtern-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Qtern on ja mihin sitä käytetään

Qtern sisältää vaikuttavina aineina saksagliptiinia ja dapagliflotsiinia. Molemmat kuuluvat suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden ryhmään.

- Tämä lääke on suun kautta otettava diabeteslääke.
- Tätä valmistetta käytetään, jos diabetesta ei saada riittävästi hallintaan muilla suun kautta otettavilla diabeteslääkkeillä, ruokavaliolla ja liikunnalla.

Qtern-valmistetta käytetään vähintään 18-vuotiaille aikuispotilaille tyypin 2 diabeteksen hoitoon. Tyypin 2 diabetes alkaa yleensä vanhemmalla iällä. Jos sinulla on tyypin 2 diabetes, haimasi ei tuota riittävästi insuliinia tai elimistösi ei pysty käyttämään tuottamaansa insuliinia oikein. Tämä johtaa veren korkeaan sokeripitoisuuteen. Qtern sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, joilla on erilaiset vaikutustavat, jotka auttavat veren sokeripitoisuuden hallinnassa ja poistavat ylimääräisen sokerin elimistöstäsi virtsan kautta.

On tärkeää noudattaa edelleen lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta saatuja ruokavaliota ja liikuntaa koskevia ohjeita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Qtern-valmistetta

Älä ota Qtern-valmistetta:

- jos olet allerginen saksagliptiinille, dapagliflotsiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos jokin muu samantyyppinen diabeteslääke on aiheuttanut sinulle vakavan allergisen reaktion (esim. dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4) estäjä, kuten sitagliptiini, linagliptiini tai alogliptiini, tai glukosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjä, kuten kanagliptiini tai empagliflotsiini).

Älä ota Qtern-valmistetta, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Qtern-valmistetta, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Qtern-valmistetta ja hoidon aikana:

- jos sinulla on tyypin 1 diabetes (tässä yleensä nuorella iällä puhkeavassa diabetestyyppissä elimistö ei tuota yhtään insuliinia)
- jos sinulla on tai on ollut haimasairaus
- jos sinulla on kohtalainen tai vaikea munuaissairaus
- jos sinulla on sairaus, joka heikentää vastustuskykyäsi infektioita vastaan (kuten AIDS), tai käytät elinsiirron jälkeen vastustuskykyä alentavia lääkkeitä
- jos sinulla on kohtalainen tai vaikea maksasairaus
- jos sinulla ilmenee nopeaa painonlaskua, pahoinvointia tai oksentelua, mahakipua, voimakasta janoa, nopeutunutta tai syventynyttä hengitystä, sekavuutta, epätavallista uneliaisuutta tai väsymystä, makealta tuoksuva hengitystä, makeaa tai metallista makua suussa tai muutos virtsan tai hien hajussa. Ota siinä tapauksessa välittömästi yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan. Nämä oireet saattavat olla merkki ”diabeettisesta ketoasidoosista”. Se on harvinainen, mutta vakava ja joskus hengenvaarallinen sairaus, jonka voit saada diabeteksen yhteydessä, jos virtsan tai veren ketonipitoisuus on kohonnut, mikä havaitaan laboratoriotutkimuksissa. Diabeettisen ketoasidoosin kehittymisen riskiä saattavat suurentaa pitkäaikainen paasto, liiallinen alkoholin käyttö, nestehukka, insuliiniannoksen äkillinen pienentäminen tai suuren leikkauksen tai vakavan sairauden vuoksi suurentunut insuliinin tarve.
- jos sinulla on tai on ollut tai epäillään olevan vakava yliherkkyysoire
- jos sinulla on ollut vakava sydänsairaus
- jos sairastat sydämen vajaatoimintaa tai sinulla on muita sydämen vajaatoiminnan kehittymisen riskitekijöitä, kuten munuaissairaus. Lääkäri kertoo sinulle sydämen vajaatoiminnan merkeistä ja oireista. Oireita voivat olla, näihin kuitenkin rajoittumatta, lisääntynyt hengenahdistus, nopea painonnousu ja jalkojen (jalkaterien) turvotus. Sinun on otettava yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai hoitajaan välittömästi, jos havaitset jonkin näistä oireista.
- jos käytät lääkkeitä, jotka alentavat verenpainetta (verenpainelääkkeitä) ja sinulla on ollut matala verenpaine (hypotensio). Lisätietoja on jäljempänä kohdassa "Muut lääkevalmisteet ja Qtern".
- jos sinulla on erittäin korkea veren sokeripitoisuus (verensokeri), mikä voi aiheuttaa nestehukkaa (elimistöstä poistuu liikaa nestettä). Mahdolliset nestehukan oireet on lueteltu kohdan 4 alussa. Kerro lääkärille ennen Qtern-hoidon aloittamista, jos sinulla on jokin tässä mainituista oireista.
- jos sinulla on pahoinvointia, oksentelua tai kuumetta tai et pysty syömään tai juomaan. Tällöin sinulle voi kehittyä nestehukka. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Qtern-valmisteen käytön, kunnes olet parantunut, jotta ei synny nestehukkaa.
- jos sinulla on usein virtsatieinfektioita tai sinulla on vakava virtsatieinfektio, kuten urosepsis tai pyelonefriitti, jotka voivat aiheuttaa kuumetta ja/tai vilunväristyksiä, polttavaa tunnetta virtsatessa, virtsan verisyyttä tai kipua selässä tai kyljessä. Sinun on otettava yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan välittömästi, jos havaitset jonkin näistä oireista.
- jos olet vähintään 75-vuotias
- jos käytät muita verensokeria alentavia lääkkeitä, kuten insuliinia tai sulfonyyliureaa
- jos käytät toista diabeteslääkettä, joka sisältää "pioglitatsonia"
- jos veren punasolujen määrä on lisääntynyt, mikä havaitaan laboratoriotutkimuksissa.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin otat Qtern-valmistetta.

Diabeettiset ihomuutokset (ihovauriot, kuten painehaavat ja haavaumat) ovat diabeteksen yleisiä lisätauteja eli komplikaatioita. Ihottumaa on havaittu sekä saksagliptiinin että dapagliflotsiinin käytön yhteydessä, kun ne annettiin erikseen (ks. kohta 4). Sinua kehoitetaan noudattamaan lääkärin tai sairaanhoitajan antamia ohjeita ihon hoidosta.

Kuten kaikkien diabetespotilaiden kohdalla, on tärkeää, että tarkistat jalkasi säännöllisesti ja noudatat muitakin terveydenhuollon ammattilaisen antamia ohjeita jalkojenhoidosta.

Munuaisten toiminta

Munuaiset on tutkittava ennen tämän lääkkeen käytön aloittamista ja lääkkeen käytön aikana.

Virtsakokeet

Qtern-valmisteen toimintatavan vuoksi virtsan sokerimäärityksen tulos on positiivinen tämän lääkkeen käytön aikana.

Lapset ja nuoret

Qtern-valmistetta ei suositella lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, koska valmisteen vaikutusta näihin potilaisiin ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Qtern

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille erityisesti:

- jos käytät nesteensoistolääkettä (diureettia), joka lisää elimistöstä poistuvan veden määrää. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Qtern-valmisteen käytön. Mahdolliset elimistön liiallisen nestehukan oireet on lueteltu kohdan 4 alussa.
- jos käytät seuraavia vaikuttavia aineita sisältäviä lääkkeitä:
 - Karbamatsipiini, fenobarbitaali tai fenytoiini. Näitä saatetaan käyttää kouristusten estoon tai pitkittyneen kivun lievittämiseen.
 - Deksametasoni – steroidilääke. Tätä voidaan käyttää kehon eri osien ja elinten tulehdustilojen hoitoon.
 - Rifampisiini. Antibiootti, jota käytetään tuberkuloosin kaltaisten infektioiden hoitoon.
 - Ketokonatsoli. Tätä voidaan käyttää sieni-infektioiden hoitoon.
 - Diltiatseemi. Tätä käytetään rintakivun (angina pectoris) hoidossa ja alentamaan verenpainetta.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen Qtern-valmisteen käyttöä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Qtern-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana. Jos tulet raskaaksi, lääkäri pyytää sinua lopettamaan tämän lääkkeen käytön. Keskustele lääkärin kanssa, mikä on paras tapa hallita verensokeria raskauden aikana.

Älä käytä Qtern-valmistetta imetyksen aikana. Ei tiedetä, erittyykö tämä lääke ihmisen rintamaitoon. Keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä, jos haluat imettää tai imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Qtern-valmisteella ei oleteta olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Jos sinua huimaa käyttäessäsi Qtern-valmistetta, älä aja tai käytä työvälineitä tai koneita. Tämän lääkkeen käyttö voi alentaa verensokeria liikaa (hypoglykemia), mikä saattaa aiheuttaa erilaisia oireita, kuten vapinaa, hikoilua ja muutoksia näkökyvyssä, ja se saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Qtern sisältää laktoosia

Qtern sisältää laktoosia (maitosokeria). Jos lääkäri on kertonut, että elimistösi ei siedä tiettyjä sokerityyppejä, ota yhteys lääkäriin ennen kuin otat tätä lääkevalmistetta.

3. Miten Qtern-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

- Suositeltu annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Niele tabletti kokonaisena puolikkaan vesilasillisen kanssa.
- Voit ottaa tabletin joko ruuan kera tai tyhjään mahaan.
- Tabletti voidaan ottaa mihin aikaan päivästä tahansa. Yritä kuitenkin ottaa tabletti aina samaan aikaan joka päivä. Silloin lääkkeen ottaminen on helpompi muistaa.

Lääkäri saattaa määrätä myös muita verensokeria alentavia lääkkeitä. Muista ottaa myös muut lääkärin määräämät lääkkeet saamasi ohjeen mukaan. Näin saavutat parhaat tulokset terveytesi kannalta.

Ruokavalio ja liikunta

Diabeteksen hallinta vaatii ruokavalion ja liikuntaohjeiden noudattamista myös tämän lääkkeen käytön aikana. Sen vuoksi on tärkeää noudattaa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta saatuja ruokavalio- ja liikuntaohjeita. Jos noudatat diabeetikoiden painonhallintaan tarkoitettua ruokavaliota, on erityisen tärkeää jatkaa sitä myös Qtern-valmisteen käytön aikana.

Jos otat enemmän Qtern-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai mene sairaalaan, jos otat enemmän Qtern-tabletteja kuin sinun pitäisi. Ota lääkepakkaus mukaasi.

Jos unohtat ottaa Qtern-valmistetta

Miten menetellään, jos unohtat ottaa tabletin.

- Jos on kulunut alle 12 tuntia siitä, kun sinun olisi pitänyt ottaa annos, ota Qtern-annos heti kun muistat. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Jos on kulunut yli 12 tuntia siitä, kun sinun olisi pitänyt ottaa annos, jätä unohtunut annos ottamatta. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista Qtern-annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Qtern-valmisteen käytön

Älä lopeta Qtern-valmisteen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Veresi sokeripitoisuus saattaa nousta ilman tätä lääkettä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin oireet vaativat välitöntä hoitoa:

Lopeta Qtern-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmenee jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- Vakavan allergisen reaktion oireita (ilmenee harvoin, alle 1 henkilöllä tuhannesta), joita voivat olla:
 - Ihottuma
 - Punoittavat kohoumat iholla (nokkosihottuma)
 - Kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotus, joka saattaa aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia.

Lääkäri saattaa määrätä sinulle lääkkeen allergisen reaktion hoitoon ja jonkin muun diabeteslääkkeen.

- **Haimatulehdus**, melko harvinainen (saattaa ilmetä alle 1 henkilöllä sadasta): voimakas ja pitkittynyt vatsakipu (mahan alueella), joka saattaa ulottua selkään asti, sekä pahoinvointi ja oksentelu, sillä ne voivat olla merkkejä haiman tulehtumisesta.
- **Nestehukka (elimistön suuri nestehukka, kuivuminen)**, melko harvinainen (saattaa ilmetä alle 1 henkilöllä sadasta).
Nestehukan oireita ovat:
 - hyvin kuiva tai tahmea suu, voimakas janon tunne
 - voimakas uneliaisuus tai väsymys
 - vähäinen virtsamäärä tai ei ollenkaan virtsaa
 - nopea sydämensyke.
- **Virtsatieinfektio**, yleinen (saattaa ilmetä alle 1 henkilöllä kymmenestä).
Vaikean virtsatieinfektion oireita ovat:
 - kuume ja/tai vilunväristykset
 - polttava tunne virtsatessa
 - kipu selässä tai kyljessä.
 Kerro lääkärille välittömästi, jos huomaat verta virtsassa. Tämä oire on melko harvinainen.
- **Matala verensokeri (hypoglykemia)**, joka on hyvin yleinen (saattaa ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä), kun tätä lääkettä otetaan yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa.
Matalan verensokerin oireita ovat:
 - tärinä, hikoilu, voimakas ahdistuneisuuden tunne, nopea sydämensyke
 - nälän tunne, päänsärky, näkömuutokset
 - mielialan muutos tai sekavuus.
 Lääkäri kertoo, miten matalaa verensokeripitoisuutta hoidetaan ja mitä on tehtävä, jos edellä mainittuja oireita esiintyy.
- **Diabeettinen ketoasidoosi**, harvinainen (saattaa ilmetä alle 1 henkilöllä tuhannesta)
Diabeettisen ketoasidoosin oireita ovat (katso myös kohta 2 Varoitukset ja varotoimet):
 - virtsan tai veren kohonnut ketonipitoisuus
 - nopea painonlasku
 - pahoinvointi tai oksentelu
 - mahakipu
 - voimakas jano
 - nopeutunut tai syventynyt hengitys
 - sekavuus
 - epätavallinen uneliaisuus tai väsymys
 - makealta tuoksuva hengitys, makea tai metallinen maku suussa tai muutos virtsan tai hien hajussa.
 Tämä sairaustila saattaa kehittyä veren glukoosipitoisuudesta riippumatta. Lääkäri saattaa päättää keskeyttää Qtern-hoitosi tilapäisesti tai pysyvästi.

Lopeta Qtern-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos havaitset jonkin edellä mainituista vakavista haittavaikutuksista.

Muita Qtern-valmisteen käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kun sitä käytetään yksinään tai yhdistelmänä metformiinin kanssa:

Yleiset

- sukuelininfektio (sammus) peniksessä tai emättimessä (oireita voivat olla ärsytys, kutina, epätavallinen erite tai haju)
- selkäkipu
- virtsamäärän lisääntyminen tai tihentynyt virtsaamistarve
- muutokset veren kolesteroli- tai rasva-arvoissa (todetaan laboratoriotutkimuksissa)
- veressä olevien punasolujen määrän suurentuminen (todetaan laboratoriotutkimuksissa)
- pienentynyt kreatiniinin munuaispuhdistuma (todetaan laboratoriotutkimuksissa)

- heitehuimaus
- väsymys
- vatsakipu
- vaikea nivelkipu (artralgia)
- rintakehän yläosan ja keuhkojen infektiot
- nenän sivuonteloiden tulehdus, johon liittyy kivun ja paineen tunnetta poskien tai silmien takana (sinuiitti)
- nenä- tai nielutulehdus (nasofaryngiitti, jonka oireita voivat olla nuhakuume tai kurkkukipu)
- mahakipu ja ruuansulatusvaivat (dyspepsia)
- pahoinvointi
- ripuli
- maha- tai suolitulehdus, joka aiheutuu tavallisesti infektiosta (gastroenteriitti)
- päänsärky, lihaskipu (myalgia)
- oksentelu, mahatulehdus (gastriitti)
- muutokset laboratoriotutkimuksissa (esimerkiksi pienentynyt munuaisten kreatiniinipuhdistuma tai kohonnut hematokriitti)
- ihottuma.

Melko harvinaiset

- jano
- ummetus
- virtsaamistarpeeseen herääminen yöllä
- suun kuivuminen
- painon lasku
- suurentuneet veren kreatiniini- tai ureapitoisuudet (todetaan laboratoriotutkimuksissa)
- heikentynyt munuaisten toiminta
- ihottuma, johon saattaa liittyä kohoumia, ihon ärtymistä tai epämiellyttävää kutinaa
- vaikeudet erektion saamisessa ja sen ylläpitämisessä (erektiohäiriö)
- sieni-infektiot
- yliherkkyysoireet
- sukupuolielinalueen kutina (sukupuolielinten tai emättimen kutina) tai epämiellyttävä tunne virtsatessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan **liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta**. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Qtern-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Qtern sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat saksagliptiini ja dapagliflotsiini. Yksi tabletti sisältää saksagliptiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 5 mg saksagliptiinia, ja dapagliflotsiinipropaanidiolimonohydraattia määrän, joka vastaa 10 mg dapagliflotsiinia.
- Muut aineet ovat:
 - tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa (E460i), kroskarmelloosinatrium (E468), vedetön laktoosi (ks. kohta 2 "Qtern sisältää laktoosia"), magnesiumstearaatti (E470b), piidioksidi (hammaslääkintään, E551).
 - kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi (E1203), makrogoli 3350, titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172).
 - painoväri: shellakka, indigokarmiini alumiinilakka (E132).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Qtern 5 mg/10 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaaleanruskea tai ruskea, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on sinisellä musteella tehty merkintä "5/10" ja toisella puolella merkintä "1122".

Qtern 5 mg/10 mg -tablettien alumiinisten läpipainopakkausten pakkauskoot: 14, 28 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia kalenteriläpipainopakkauksissa ja 30 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä maassasi.

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Iso-Britannia

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>