

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Qtern 5 mg/10 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder saxagliptinhydrochlorid svarende til 5 mg saxagliptin og dapagliflozinpropandiolumonohydrat svarende til 10 mg dapagliflozin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 40 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Lysebrun til brun, bikonveks 0,8 cm rund, filmovertrukket tablet med "5/10" trykt på den ene side og "1122" trykt på den anden side med blå blæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Qtern kombinationspræparat med saxagliptin og dapagliflozin er indiceret til voksne personer på 18 år og derover med type 2-diabetes mellitus:

- for at forbedre den glykæmiske kontrol, når metformin og/eller sulfonylurinstof (SU) og et af enkeltstofferne i Qtern ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol,
- når patienten allerede er i kombinationsbehandling med dapagliflozin og saxagliptin som enkeltstoffer.

(Se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgængelige data om undersøgte kombinationer).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er én tablet med 5 mg saxagliptin/10 mg dapagliflozin én gang dagligt (se pkt. 4.5 og 4.8).

Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes, og der er ≥ 12 timer til næste dosis, skal dosen tages. Hvis en dosis glemmes, og der er < 12 timer til næste dosis, skal den glemte dosis springes over og næste dosis tages på det sædvanlige tidspunkt.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Qtern bør ikke initieres til patienter med glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 60 ml/min og bør seponeres ved vedvarende lav GFR under 45 ml/min. Det bør heller ikke anvendes til patienter med nyresygdom i slutstadie (ESRD) (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Dosisjustering anbefales ikke baseret på nyrefunktionen.

Nedsat leverfunktion

Dette lægemiddel kan anvendes til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Patienter med moderat nedsat leverfunktion bør vurderes før behandlingsstart og under behandlingen.

Det frarådes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Ældre (≥ 65 år)

Dosisjustering anbefales ikke baseret på alder. Nyrefunktion og risiko for volumendepletering bør tages i betragtning (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Qterns sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0 til < 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Qtern tages oralt én gang dagligt. Det kan tages på et hvilket som helst tidspunkt af dagen med eller uden mad. Tabletten skal sluges hel.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller tidligere alvorlig overfølsomhedsreaktion, herunder anafylaktisk reaktion, anafylaktisk shock eller angioødem, over for en dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hæmmer eller over for en natrium-glucose co-transporter 2 (SGLT2)-hæmmer (se pkt. 4.4, 4.8 og 6.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Akut pankreatitis

DPP-4-hæmmere er blevet forbundet med en risiko for udvikling af akut pankreatitis. Patienterne skal informeres om de karakteristiske symptomer på akut pankreatitis: vedvarende, svære abdominalsmerter. Qtern skal seponeres, hvis der er mistanke om pankreatitis. Hvis akut pankreatitis bliver bekræftet, må behandlingen ikke genoptages. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med pankreatitis i anamnesen.

Efter markedsføring af saxagliptin er akut pankreatitis blevet spontant rapporteret som bivirkning (se pkt. 4.8).

Nedsat nyrefunktion

Den glykæmiske effekt af dapagliflozin afhænger af nyrefunktionen, og effekten er reduceret hos patienter, som har moderat nedsat nyrefunktion, og udebliver sandsynligvis hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min) oplevede en større andel af forsøgspersonerne, behandlet med dapagliflozin, bivirkninger i form af stigning i kreatinin, fosfat og parathyroideahormon (PTH) og hypotension sammenlignet med placebo. Dette lægemiddel bør ikke initieres til patienter med GFR < 60 ml/min og bør seponeres ved vedvarende lav GFR under 45 ml/min. Kombinationen saxagliptin/dapagliflozin i fast dosis er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min) eller terminal nyresygdom (ESRD).

Det anbefales at monitorere nyrefunktionen på følgende måde:

- Før behandlingsstart og mindst én gang årligt derefter (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).
- Før start på behandling med andre lægemidler, der kan nedsætte nyrefunktionen, og derefter regelmæssigt.

- Ved udvikling af moderat nedsat nyrefunktion, mindst 2-4 gange om året. Hvis nyrefunktionen vedvarende falder til under GFR < 45 ml/min, bør dette lægemiddel seponeres.

Anvendelse hos patienter med risiko for volumendepletering og/eller hypotension

På grund af dapagliflozins virkningsmekanisme øger dette lægemiddel diuresen, hvilket kan føre til et moderat blodtryksfald som observeret i kliniske studier (se pkt. 5.1). Dette kan være mere udtalt hos patienter med meget høje glucosekoncentrationer i blodet.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, hvor et dapagliflozin-udløst blodtryksfald kan udgøre en risiko, såsom patienter i antihypertensiv behandling med hypotension i anamnesen og ældre patienter.

I tilfælde af interkurrente lidelser, der kan medføre volumendepletering (f.eks. gastrointestinal sygdom), anbefales nøje monitorering for væskestatus (f.eks. fysisk undersøgelse, blodtryksmålinger, laboratorieprøver inklusive hæmatokrit og elektrolytter). Midlertidig afbrydelse af behandlingen med dette lægemiddel anbefales hos patienter, som udvikler volumendepletering, indtil depleteringen er korrigeret (se pkt. 4.8).

Anvendelse til patienter med nedsat leverfunktion

Der er begrænset erfaring fra patienter med nedsat leverfunktion i kliniske studier. Eksponeringen for dapagliflozin og saxagliptin øges hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2). Kombinationen saxagliptin/dapagliflozin i fast dosis kan anvendes til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Patienter med moderat nedsat leverfunktion bør vurderes inden behandlingsstart og under behandlingen. Dette lægemiddel frarådes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Diabetisk ketoacidose

Der er rapporteret sjældne tilfælde af diabetisk ketoacidose (DKA), herunder livstruende og dødelige tilfælde, hos patienter, som blev behandlet med SGLT2-hæmmere, herunder dapagliflozin. I et antal tilfælde fremstod tilstanden atypisk, idet der kun var moderat forhøjet blodglucose, under 14 mmol/liter (250 mg/dl). Det er ukendt, om der er højere risiko for DKA ved højere doser af dapagliflozin.

Risikoen for diabetisk ketoacidose skal overvejes i tilfælde af ikke-specifikke symptomer såsom kvalme, opkastning, anoreksi, abdominalsmerter, udtalt tørst, vejrtrækningsbesvær, konfusion, usædvanlig træthed eller søvnighed. Patienterne skal straks vurderes for ketoacidose, hvis disse symptomer opstår, uanset blodglucoseniveau.

Dette lægemiddel skal straks seponeres hos patienter med formodet eller verificeret DKA.

Behandlingen bør afbrydes hos patienter, som hospitalindlægges på grund af større operationer eller alvorlige akutte sygdomme. Det anbefales, at disse patienter overvåges for ketonstoffer. Niveaulet af ketonstoffer bør måles i blodet snarere end i urinen. Behandlingen med dapagliflozin kan genoptages, når ketonstofværdierne er normale, og patientens tilstand er stabiliseret.

Inden behandlingen med dette lægemiddel påbegyndes, skal faktorer i patientens anamnese, der kan prædisponere for ketoacidose, vurderes.

Patienter, der kan have en højere risiko for DKA, omfatter patienter med lav restfunktion af betaceller (f.eks. type 2-diabetespatienter med lavt C-peptid, latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller patienter med pankreatitis i anamnesen), patienter med tilstande, der medfører lav fødeindtagelse eller alvorlig dehydrering, patienter, hvis insulindosis er reduceret, samt patienter med øget behov for insulin på grund af akut sygdom, operation eller alkoholmisbrug. SGLT2-hæmmere bør anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Genstart af behandling med SGLT2-hæmmer hos patienter med fortilfælde af DKA under behandling med SGLT2-hæmmer frarådes, medmindre en anden klar medvirkende faktor identificeres og afklares.

Sikkerhed og virkning af kombinationen saxagliptin/dapagliflozin i fast dosis hos patienter med type 1-diabetes er ikke klarlagt, og det bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes. I studier af type 1-diabetes mellitus med dapagliflozin blev DKA rapporteret med hyppigheden ”almindelig”.

Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn)

Der er efter markedsføring rapporteret om tilfælde af nekrotiserende fasciitis i perineum (også kendt som Fourniers gangræn) hos kvindelige og mandlige patienter, der behandles med SGLT2-hæmmere (se pkt. 4.8). Dette er en sjælden, men alvorlig og potentielt livstruende hændelse, der kræver hurtig operation og antibiotisk behandling.

Patienter skal have besked på at søge lægehjælp, hvis de oplever en kombination af smerter, ømhed, erytem eller hævelse i området omkring kønsdelene eller mellemkødet med feber eller utilpashed. Vær opmærksom på, at såvel urogenitale infektioner som abscesser i mellemkødet kan optræde før forekomst af nekrotiserende fasciitis. Hvis der er mistanke om Fourniers gangræn, bør Qtern seponeres, og øjeblikkelig behandling (herunder antibiotika og kirurgisk debridement) bør iværksættes.

Overfølsomhedsreaktioner

Dette lægemiddel må ikke anvendes til patienter, som tidligere har haft alvorlige overfølsomhedsreaktioner på en DPP-4-hæmmer eller en SGLT2-hæmmer (se pkt. 4.3).

Efter markedsføring af saxagliptin er følgende bivirkninger indberettet efter anvendelse af saxagliptin, herunder fra spontane rapporter og kliniske studier: alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktisk reaktion, anafylaktisk shock og angioødem. Ved mistanke om en alvorlig overfølsomhedsreaktion skal dette lægemiddel seponeres. Bivirkningen skal evalueres og alternativ diabetesbehandling indledes (se pkt. 4.8).

Urinvejsinfektioner

Udskillelse af glucose i urinen kan være forbundet med en øget risiko for urinvejsinfektioner; derfor bør midlertidig afbrydelse af dette lægemiddel overvejes ved behandling af pyelonefritis eller urosepsis.

Ældre (≥ 65 år)

Ældre patienter kan have større risiko for volumendepletering og er mere tilbøjelige til at blive behandlet med diuretika.

Ældre patienter har større sandsynlighed for at have nedsat nyrefunktion og/eller være i behandling med antihypertensiva, der kan medføre ændringer i nyrefunktionen såsom angiotensinkonverterende enzymhæmmere (ACE-hæmmere) og angiotensin II type 1-receptorblokkere (ARB). De samme anbefalinger for monitorering af nyrefunktionen hos ældre patienter gør sig også gældende for alle andre patienter (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Der er begrænsede erfaringer med behandling med dette lægemiddel hos patienter på 65 år og derover og meget begrænset erfaring hos patienter på 75 år og derover.

Hudlidelser

I prækliniske toksikologi-studier med saxagliptin er der blevet rapporteret tilfælde af ulcerative og nekrotiske hudlæsioner på ekstremiteter hos aber (se pkt. 5.3). Der er ikke observeret en øget hyppighed af hudlæsioner i kliniske studier med saxagliptin. Efter markedsføring er udslæt indberettet

i forbindelse med DPP-4-hæmmere (klasseeffekt). Udslæt er også anført som en bivirkning ved dette lægemiddel (se pkt. 4.8). Derfor anbefales det at monitorere for hudlidelser f.eks. blærer, ulcerationer eller udslæt i forbindelse med de normale kontroller af diabetespatienter.

Bulløs pemfigoid

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af bulløs pemfigoid, der krævede indlæggelse, ved brug af DPP4-hæmmer, inklusive saxagliptin. I de rapporterede tilfælde responderede patienterne typisk på topikal eller systemisk immunsuppressiv behandling og seponering af DPP4-hæmmeren. Hvis en patient udvikler blister eller erosioner, mens han/hun får saxagliptin, og der er mistanke om bulløs pemfigoid, skal dette lægemiddel seponeres, og det bør overvejes at henvise til en hudlæge med henblik på diagnose og passende behandling (se pkt. 4.8).

Hjertesvigt

Der er ingen erfaring fra kliniske studier med dapagliflozin for NYHA klasse IV. Erfaring med NYHA klasse III-IV er begrænset for saxagliptin.

SAVOR-studiet viste en let øget forekomst af indlæggelser for hjertesvigt hos saxagliptin-behandlede patienter sammenlignet med placebo; en årsagssammenhæng er dog ikke fastslået (se pkt. 5.1). Yderligere analyse viste ikke nogen forskel på effekt mellem NYHA-klasser.

Forsigtighed tilrådes, hvis kombinationen saxagliptin/dapagliflozin i fast dosis anvendes til patienter, som har kendte risikofaktorer for hospitalsindlæggelse for hjertesvigt, såsom en anamnese med hjertesvigt eller moderat til svært nedsat nyrefunktion. Patienterne skal informeres om de karakteristiske symptomer på hjertesvigt og om straks at indberette sådanne symptomer.

Artralgi

Der er rapporteret om ledsmerter, som kan være svære, i postmarketingsrapporter for DPP-4-hæmmere (se pkt. 4.8). Patienterne oplevede lindring af symptomerne efter seponering af lægemidlet, og nogle oplevede, at symptomerne vendte tilbage, når behandling med den samme eller en anden DPP-4-hæmmer blev genoptaget. Symptomdebut kan opstå hurtigt efter behandlingsstart eller efter længere behandlingsperioder. Hvis en patient oplever svære ledsmerter, skal det vurderes individuelt, om behandlingen kan fortsætte.

Immunkompromitterede patienter

Immunkompromitterede patienter, såsom patienter, der har gennemgået en organtransplantation, eller patienter, der er diagnosticeret med human immunodefektsyndrom, er ikke blevet undersøgt i det kliniske program med saxagliptin. Effekt og sikkerhedsprofil for kombinationen saxagliptin/dapagliflozin i fast dosis er ikke klarlagt hos disse patienter.

Amputation af underekstremitet

Der er blevet observeret en stigning i antallet af amputationer af en underekstremitet (primært af en tå) i igangværende kliniske langtidsstudier med en anden SGLT2-hæmmer. Det er ukendt, om dette er en klasseeffekt. Som det gælder for alle diabetespatienter, at det er vigtigt at informere patienterne om rutinemæssig forebyggende fodpleje.

Anvendelse sammen med lægemidler kendt for at forårsage hypoglykæmi

Både saxagliptin og dapagliflozin kan hver for sig øge risikoen for hypoglykæmi, når de kombineres med et insulinsekretionsfremmende middel. Hvis dette lægemiddel anvendes i kombination med et insulinsekretionsfremmende middel (sulfonylurinstof), kan det derfor være nødvendigt at reducere dosis af sulfonylurinstoffet for at minimere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.8).

Laboratorieanalyser af urinprøver

På grund af dapagliflozins virkningsmekanisme vil patienter, som tager dette lægemiddel, få et positivt analyseresultat for glucose i urinen.

Anvendelse sammen med potente CYP3A4-induktorer

CYP3A4-induktorer såsom carbamazepin, dexamethason, phenobarbital, phenytoin og rifampicin kan reducere dette lægemiddels glucosesænkende effekt. Den glykæmiske kontrol bør vurderes, når Qtern anvendes sammen med en potent CYP3A4/5-induktor (se pkt. 4.5).

Lactose

Tabletterne indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Diuretika

Dapagliflozin kan øge den diuretiske virkning af thiazider og loop-diuretika, hvilket kan øge risikoen for dehydrering og hypotension (se pkt. 4.4).

Anvendelse sammen med lægemidler, der forårsager hypoglykæmi

Hvis dette lægemiddel anvendes i kombination med insulinsekretionsfremmende stoffer (sulfonylurinstoffer), kan det være nødvendigt at reducere dosis af sulfonylurinstof for at minimere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaktioner

Saxagliptin: Saxagliptins metabolisme medieres primært af CYP3A4/5.

Dapagliflozin: Dapagliflozins metabolisme foregår primært via glukuronidkonjugering medieret af UDP-glukuronosyltransferase-1A9 (UGT1A9).

Interaktioner med andre orale antidiabetika eller kardiovaskulære lægemidler

Saxagliptin: Saxagliptin ændrede ikke farmakokinetikken af dapagliflozin, metformin, glibenclamid, pioglitazon, digoxin, diltiazem eller simvastatin væsentligt. Disse lægemidler ændrede ikke farmakokinetikken af saxagliptin eller dets primære aktive metabolit.

Dapagliflozin: Dapagliflozin ændrede ikke farmakokinetikken af saxagliptin, metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, voglibose, hydrochlorthiazid, bumetanid, valsartan eller simvastatin væsentligt. Disse lægemidler ændrede ikke farmakokinetikken af dapagliflozin.

Virkning af andre lægemidler på saxagliptin og dapagliflozin

Saxagliptin: Samtidig administration af saxagliptin og den moderate CYP3A4/5-hæmmer diltiazem øgede C_{\max} og AUC af saxagliptin med henholdsvis 63 % og 2,1 gange, og de tilsvarende værdier for den aktive metabolit blev reduceret med henholdsvis 44 % og 34 %. Disse farmakokinetiske virkninger er ikke klinisk relevante, og dosisjustering er ikke nødvendig.

Samtidig administration af saxagliptin og den potente CYP3A4/5-hæmmer ketoconazol øgede C_{\max} og

AUC af saxagliptin med henholdsvis 62 % og 2,5 gange, og de tilsvarende værdier for den aktive metabolit blev reduceret med henholdsvis 95 % og 88 %. Disse farmakokinetiske virkninger er ikke klinisk relevante, og dosisjustering er ikke nødvendig.

Samtidig administration af saxagliptin og den potente CYP3A4/5-induktor rifampicin reducerede C_{max} og AUC af saxagliptin med henholdsvis 53 % og 76 %. Eksponeringen af den aktive metabolit og hæmningen af plasma-DPP-4-aktiviteten over et dosisinterval blev ikke påvirket af rifampicin (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af saxagliptin og andre CYP3A4/5-induktorer end rifampicin (såsom carbamazepin, dexamethason, phenobarbital og phenytoin) er ikke undersøgt og kan resultere i nedsat plasmakoncentration af saxagliptin og øget koncentration af hovedmetabolitten. Glykæmisk kontrol skal nøje vurderes, når saxagliptin anvendes sammen med en potent CYP3A4/5-induktor.

I studier udført med raske forsøgspersoner blev hverken farmakokinetikken af saxagliptin eller af hovedmetabolitten væsentligt ændret af metformin, glibenclamid, pioglitazon, digoxin, simvastatin, omeprazol, antacida eller famotidin.

Dapagliflozin: Efter samtidig administration af dapagliflozin og rifampicin (en induktor af forskellige aktive transportører og lægemiddelmetaboliserende enzymer) sås et 22 % fald i systemisk eksponering for dapagliflozin (AUC), men uden væsentlig klinisk påvirkning af glucoseudskillelsen i døgnurin. Dosisjustering er ikke nødvendig. Der forventes ingen klinisk relevant effekt ved samtidig brug af andre induktorer (f.eks. carbamazepin, phenytoin, phenobarbital).

Efter samtidig administration af dapagliflozin og mefenamsyre (en UGT1A9-hæmmer) sås en 55 % stigning i den systemiske eksponering af dapagliflozin, men uden en klinisk væsentlig påvirkning af glucoseudskillelsen i døgnurin.

Virkning af saxagliptin og dapagliflozin på andre lægemidler

Saxagliptin: Saxagliptin ændrede ikke i væsentlig grad farmakokinetikken af metformin, glibenclamid (CYP2C9-substrat), pioglitazon [CYP2C8- (major) og CYP3A4- (minor) substrat], digoxin (P-gp-substrat), simvastatin (CYP3A4-substrat), de aktive stoffer i et oralt kontraceptivum af kombinationstypen (ethinylestradiol og norgestimat), diltiazem eller ketoconazol.

Dapagliflozin: I interaktionsstudier udført med raske forsøgspersoner, hvor der hovedsageligt blev anvendt et enkelt dosisdesign, ændrede dapagliflozin ikke i væsentlig grad farmakokinetikken af metformin, pioglitazon [CYP2C8- (major) og CYP3A4- (minor) substrat], sitagliptin, glimepirid (CYP2C9-substrat), hydrochlorthiazid, bumetanid, valsartan, digoxin (P-gp-substrat) eller warfarin (S-warfarin, CYP2C9-substrat) eller den antikoagulerende virkning af warfarin målt ved INR. Kombination af en enkelt dosis dapagliflozin på 20 mg og simvastatin (CYP3A4-substrat) resulterede i en 19 % stigning i AUC for simvastatin og en 31 % stigning i AUC af simvastatinsyre. De højere simvastatin- og simvastatinsyre-eksponering betragtes ikke som klinisk relevante.

Interferens med 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)-assay

Overvågning af glykæmisk kontrol med 1,5-AG-assay kan ikke anbefales, da måling af 1,5-AG er upålidelig til vurdering af den glykæmiske kontrol hos patienter, som tager SGLT2-hæmmere. Brug af alternative metoder til overvågning af den glykæmiske kontrol anbefales.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af saxagliptin og dapagliflozin til gravide kvinder. Dyrestudier med saxagliptin har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3). Rottestudier med dapagliflozin har påvist en toksisk effekt på udviklingen af nyrerne i den tidsperiode, der svarer til

andet og tredje trimester hos mennesker (se pkt. 5.3). Derfor bør Qtern ikke anvendes under graviditet. Hvis graviditet konstateres, skal Qtern seponeres.

Amning

Det er ukendt, om saxagliptin og dapagliflozin og/eller deres metabolitter udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at saxagliptin og/eller dens metabolit udskilles i mælk. Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist, at dapagliflozin/metabolitter udskilles i mælk, og endvidere påvist farmakologisk fremkaldte virkninger på diende afkom (se pkt. 5.3). Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for nyfødte/spædbørn. Qtern bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Indvirkningen af saxagliptin og dapagliflozin på human fertilitet er ikke undersøgt. Der er ikke påvist virkninger af dapagliflozin på fertiliteten hos han- eller hunrotter ved nogen af de testede doser. Der blev observeret påvirkninger af fertiliteten hos han- og hunrotter ved høje saxagliptindoser, som frembragte åbenlyse tegn på toksicitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Qtern påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ved kørsel eller betjening af maskiner skal det tages i betragtning, at svimmelhed er rapporteret i studier med anvendelse af saxagliptin og dapagliflozin i kombination. Derudover skal patienten advares om risikoen for hypoglykæmi, hvis lægemidlet anvendes i kombination med andre antidiabetika, der er kendt for at forårsage hypoglykæmi (f.eks. sulfonylurinstoffer).

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen af saxagliptin plus dapagliflozin

Kombinationen af saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg er blevet vurderet i tre randomiserede, dobbeltblinde, aktiv/placebokontrollerede kliniske fase 3-multicenterstudier med parallelle grupper hos 1.169 voksne med type 2-diabetes mellitus (T2DM) og utilstrækkelig glykæmisk kontrol med metformin i op til 52 uger (se pkt. 5.1). Den puljede sikkerhedsanalyse omfattede 3 behandlingsgrupper: saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin (492 forsøgspersoner), saxagliptin plus metformin (336 forsøgspersoner) og dapagliflozin plus metformin (341 forsøgspersoner). Sikkerhedsprofilen af kombinationen saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin var sammenlignelig med de bivirkninger, der var identificeret for de respektive stoffer alene.

De hyppigst rapporterede bivirkninger forbundet med Qtern er øvre luftvejsinfektioner (meget almindelig), hypoglykæmi ved samtidig anvendelse af SU (meget almindelig) og urinvejsinfektioner (almindelig). Diabetisk ketoacidose kan forekomme sjældent (se pkt. 4.4).

Bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er vist i tabel 1. Sikkerhedsprofilen er baseret på sammenfattede data fra puljede sikkerhedsdata fra kliniske studier med kombinationen saxagliptin/dapagliflozin såvel som kliniske studier, sikkerhedsstudier efter godkendelse og erfaring efter markedsføring med enkeltkomponenterne. Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse (SOC) og hyppighed. Hyppighedskategorierne er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), og ikke kendt (kan ikke beregnes ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1. Sammenfatning af rapporterede bivirkninger

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig ^A	Ikke almindelig ^B	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	Øvre luftvejsinfektion ¹	Urinvejsinfektion ² , vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner ³ , gastroenteritis ^D	Svampeinfektion		Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn) ^{C,F,7}	
Immunsystemet			Overfølsomhedsreaktioner ^C	Anafylaktiske reaktioner inklusive anafylaktisk shock ^C		
Metabolisme og ernæring	Hypoglykæmi ^D (ved anvendelse sammen med SU)	Dyslipidæmi ⁴	Volumendepletering ^F , tørst	Diabetisk ketoacidose ^{F,G,7}		
Nervesystemet		Hovedpine, svimmelhed				
Mave-tarmkanalen		Abdominalsmarter ^C , diarré, dyspepsi ^D , gastritis ^D , kvalme ^C , opkastning ^D	Obstipation, mundtørhed, pankreatitis ^C			
Hud og subkutane væv		Udslæt ⁵	Dermatitis ^C , pruritus ^C , urticaria ^C	Angioødem ^C		Bulløs pemfigoid ^{C,7}
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi, rygsmerter, myalgi ^D				
Nyrer og urinveje		Dysuri, polyuri ^{D,6}	Nykturi			
Det reproduktive system og mammae			Eretil dysfunction, genital pruritus, vulvovaginal pruritus			
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed ^D , perifert ødem ^D				
Undersøgelser		Nedsat kreatininclearance under indledende behandling ^F , forhøjet hæmatokrit ^E	Forhøjet blodkreatinin under indledende behandling ^F , forhøjet urinstof i blodet, væggtab			

^A Bivirkninger rapporteret hos ≥ 2 % af forsøgspersonerne, der blev behandlet med kombinationen saxagliptin + dapagliflozin i den puljede sikkerhedsanalyse, eller baseret på data for enkeltstofferne, hvis de blev rapporteret hos < 2 % i den puljede sikkerhedsanalyse.

^B Hyppigheden for alle ikke almindelige bivirkninger er baseret på data for enkeltstofferne.

^C Bivirkningen stammer fra overvågningsdata for saxagliptin eller dapagliflozin efter markedsføringen.

^D Bivirkningen blev rapporteret hos ≥ 2 % af forsøgspersonerne med enten det ene eller andet enkeltstof og ≥ 1 % højere end placebo, men ikke i den puljede analyse.

^E Hæmatokritværdier > 55 % blev rapporteret hos 1,3 % af de forsøgspersoner, der blev behandlet med dapagliflozin 10 mg, *versus* hos 0,4 % af de forsøgspersoner, der fik placebo.

^F Hyppighed er baseret på bivirkninger i det kliniske dapagliflozinprogram.

^G Rapporteret i studiet med kardiovaskulære endepunkter hos patienter med type 2-diabetes (DECLARE). Hyppigheden er baseret på den årlige rate.

- ¹ Øvre luftvejsinfektion inkluderer følgende foretrukne termer: nasofaryngit, influenza, øvre luftvejsinfektion, faryngitis, rhinitis, sinusitis, bakteriel faryngitis, tonsillitis, akut tonsillitis, laryngitis, viral faryngitis og viral øvre luftvejsinfektion.
- ² Urinvejsinfektion inkluderer følgende foretrukne termer: urinvejsinfektion, urinvejsinfektion forårsaget af *Escherichia*, pyelonefritis og prostatitis.
- ³ Vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner inkluderer følgende foretrukne termer: vulvovaginal svampeinfektion, balanopostitis, genital svampeinfektion, vaginalinfektion og vulvovaginitis.
- ⁴ Dyslipidæmi inkluderer følgende foretrukne termer: dyslipidæmi, hyperlipidæmi, hyperkolesterolæmi og hypertriglyceridæmi.
- ⁵ Efter markedsføring af saxagliptin og dapagliflozin blev udslæt rapporteret som bivirkning. De foretrukne termer i kliniske studier med dapagliflozin inkluderer efter hyppighed: udslæt, generaliseret udslæt, kløende udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, pustuløst udslæt, vesikulært udslæt og erytematøst udslæt.
- ⁶ Polyuri inkluderer følgende foretrukne termer: polyuri og pollakisuri.
- ⁷ Se pkt. 4.4
SU = sulfonylurinstof

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner

Saxagliptin/dapagliflozin-kombination: De rapporterede tilfælde af vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner fra den puljede sikkerhedsanalyse afspejlede sikkerhedsprofilen for dapagliflozin. Bivirkninger i form af genital infektion blev rapporteret hos 3,0 % i saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin-gruppen, hos 0,9 % i saxagliptin plus metformin-gruppen og hos 5,9 % af forsøgspersonerne i dapagliflozin plus metformin-gruppen. De fleste af bivirkningerne med genital infektion blev rapporteret hos kvinder (84 % af forsøgspersonerne med genital infektion); de var lette eller moderate i sværhedsgrad, forekom som enkeltstående tilfælde, og de fleste patienter fortsatte behandlingen.

Hypoglykæmi

I den poolede sikkerhedsanalyse var den samlede forekomst af hypoglykæmi (alle rapporterede hændelser inklusive dem med central laboratorie-FPG $\leq 3,9$ mmol/l) 2,0 % hos forsøgspersoner, der blev behandlet med saxagliptin 5 mg plus dapagliflozin 10 mg plus metformin (kombinationsbehandling), 0,6 % i saxagliptin plus metformin-gruppen og 2,3 % i dapagliflozin plus metformin-gruppen.

I et studie af 24 ugers varighed, som sammenlignede kombinationen af saxagliptin og dapagliflozin plus metformin med eller uden SU med insulin plus metformin med eller uden SU var den samlede forekomst af hypoglykæmi hos patienter uden baggrundsbehandling med SU 12,7 % for kombinationen sammenlignet med 33,1 % for insulin. Den samlede forekomst af hypoglykæmi i to 52 ugers studier, der sammenlignede kombinationsbehandlingen med glimepirid (SU), var: for det første studie 4,2 % for kombinationsbehandlingen, *versus* 27,9 % for glimepirid plus metformin, *versus* 2,9 % for dapagliflozin plus metformin; for det andet studie 18,5 % for kombinationsbehandlingen *versus* 43,1 % for glimepirid plus metformin.

Volumendepletering

Saxagliptin/dapagliflozin-kombination: Hændelser som tyder på volumendepletering (hypotension, dehydrering og hypovolæmi) blev rapporteret hos 2 forsøgspersoner (0,4 %) i saxagliptin plus dapagliflozin-gruppen (en alvorlig bivirkning i form af synkope og en bivirkning i form af nedsat urinproduktion), og hos 3 forsøgspersoner (0,9 %) i dapagliflozin plus metformin-gruppen (2 bivirkninger i form af synkope og 1 i form af hypotension).

Bivirkninger relateret til nedsat nyrefunktion

Saxagliptin/dapagliflozin-kombination: I den puljede sikkerhedsanalyse forekom bivirkninger, relateret til nedsat nyrefunktion, hos 2,0 % af forsøgspersonerne i saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin-gruppen, hos 1,8 % af forsøgspersonerne i saxagliptin plus metformin-gruppen og hos 0,6 % af forsøgspersonerne i dapagliflozin plus metformin-gruppen. Forsøgspersoner med bivirkninger i form af nedsat nyrefunktion havde lavere gennemsnitlige eGFR-værdier på 61,8 ml/min/1,73 m² ved *baseline* sammenlignet med 93,6 ml/min/1,73 m² i den samlede population.

Størstedelen af bivirkningerne blev vurderet til ikke- alvorlige, lette eller moderate i sværhedsgrad og ophørte igen. Ændringen i gennemsnitlig eGFR fra *baseline* til uge 24 var -1,17 ml/min/1,73 m² i saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin-gruppen, -0,46 ml/min/1,73 m² i saxagliptin plus metformin-gruppen og 0,81 ml/min/1,73 m² i dapagliflozin plus metformin-gruppen.

Dapagliflozin: Bivirkninger relateret til forhøjet kreatinin er blevet rapporteret for dapagliflozin som en enkeltkomponent. Stigningerne i kreatinin var generelt forbigående under fortsat behandling eller reversible efter seponering af behandlingen.

Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn)

Der blev rapporteret tilfælde af Fourniers gangræn efter markedsføring hos patienter, der tog SGLT2-hæmmere, herunder dapagliflozin (se pkt. 4.4).

I studiet med kardiovaskulære endepunkter (DECLARE), som inkluderede 17 160 patienter med type 2-diabetes mellitus og en median eksponeringstid på 48 måneder, blev der rapporteret i alt 6 tilfælde af Fourniers gangræn, et i den dapagliflozin-behandlede gruppe og 5 i placebogruppen.

Diabetisk ketoacidose

I studiet med kardiovaskulære endepunkter (DECLARE), med en median eksponeringstid på 48 måneder, blev der rapporteret om bivirkninger i form af DKA hos 27 patienter i gruppen, som fik dapagliflozin 10 mg og hos 12 patienter i placebogruppen. Bivirkningerne forekom ligeligt fordelt over studieperioden. Af de 27 patienter med DKA-bivirkninger i dapagliflozingrouppen fik 22 insulinbehandling samtidig med bivirkningens opståen. Fremskyndende faktorer for DKA var som forventet i type 2-diabetes mellitus-populationen (se pkt. 4.4).

Urinvejsinfektioner

Saxagliptin/dapagliflozin-kombination: I den puljede sikkerhedsanalyse var der omtrent lige mange tilfælde af urinvejsinfektioner (UTI) i de 3 behandlingsgrupper: 5,7 % i saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin-gruppen, 7,4 % i saxagliptin plus metformin-gruppen og 5,6 % i dapagliflozin plus metformin-gruppen. En patient i saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin-gruppen oplevede en alvorlig bivirkning i form af pyelonefritis og afbrød behandlingen. De fleste af bivirkningerne med urinvejsinfektion blev rapporteret hos kvinder (81 % af forsøgspersoner med UTI), de var lette eller moderate i sværhedsgrad, forekom som enkeltstående tilfælde, og de fleste patienter fortsatte behandlingen.

Laboratoriefund

Nedsat antal lymfocytter

Saxagliptin: I en pulje med 5 placebokontrollerede studier blev der observeret et lille fald i absolut lymfocytaltal, ca. 100 celler/mikroliter i forhold til placebo. Det gennemsnitlige absolutte lymfocytaltal forblev stabilt ved daglig dosering i op til 102 uger. Dette fald i gennemsnitligt absolut lymfocytaltal var ikke associeret med klinisk relevante bivirkninger.

Lipider

Saxagliptin/dapagliflozin-kombination: Data fra saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin-behandlingsarmene i 3 fase 3-studier viste en tendens med gennemsnitlige procentvise stigninger i forhold til *baseline* (oprundet til nærmeste tier) i total-kolesterol (total-C), (fra 0,4 % til 3,8 %), LDL-C (fra 2,1 % til 6,9 %) og HDL-C (fra 2,3 % til 5,2 %) sammen med gennemsnitlige procentvise fald i forhold til *baseline* i triglycerider (fra -3,0 % til -10,8 %).

Særlige populationer

Eldre

Saxagliptin/dapagliflozin-kombination: Af de 1.169 forsøgspersoner, som indgik i de puljede sikkerhedsdata fra de 3 kliniske studier, var 1.007 forsøgspersoner (86,1 %) < 65 år, 162 forsøgspersoner (13,9 %) var ≥ 65 år, og 9 forsøgspersoner (0,8 %) var ≥ 75 år. Generelt var de hyppigst rapporterede bivirkninger hos forsøgspersoner ≥ 65 år de samme som hos forsøgspersoner

< 65 år. Den terapeutiske erfaring hos patienter \geq 65 år er begrænset og meget begrænset hos patienter \geq 75 år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosering

Der findes ingen information om overdosering med kombinationen saxagliptin/dapagliflozin i fast dosis. Der findes ingen information om overdosering med kombinationen saxagliptin/dapagliflozin i fast dosis. I tilfælde af en overdosis skal passende understøttende behandling i henhold til patientens kliniske status indledes.

Saxagliptin

Saxagliptin havde ingen klinisk relevant virkning på QTc-intervallet eller puls ved orale doser op til 400 mg dagligt i 2 uger (80 gange den anbefalede dosis). Saxagliptin og dets hovedmetabolit fjernes ved hæmodialyse (23 % af dosen i løbet af fire timer).

Dapagliflozin

Dapagliflozin viste ingen toksicitet hos raske forsøgspersoner ved orale enkeltdoser op til 500 mg (50 gange den maksimale anbefalede humane dosis). Disse forsøgspersoner havde påviselig glucose i urinen i en dosisrelateret periode (mindst 5 dage ved dosis på 500 mg) uden rapporter om dehydrering, hypotension eller elektrolyt-ubalance og uden klinisk relevant virkning på QTc-intervallet. Forekomsten af hypoglykæmi svarede til placebo. I kliniske studier, hvor doser en gang dagligt på op til 100 mg (10 gange den maksimale anbefalede humane dosis) blev administreret i 2 uger til raske forsøgspersoner og type 2-diabetespatienter, var forekomsten af hypoglykæmi lidt højere end placebo og var ikke dosisrelateret. Hyppigheden af bivirkninger inklusive dehydrering eller hypotension svarede til placebo, og der var ingen klinisk relevante dosisrelaterede ændringer i laboratorieparametre, herunder serumelektrolytter og biomarkører for nyrefunktion. Fjernelse af dapagliflozin ved hæmodialyse er ikke undersøgt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, kombinationer af orale blodglucosesænkende lægemidler, ATC-kode: A10BD21

Virkningsmekanisme

Dette lægemiddel kombinerer saxagliptin og dapagliflozin med komplementære virkningsmekanismer for at forbedre den glykæmiske kontrol. Gennem selektiv hæmning af dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) øger saxagliptin glucosemedieret insulinsekretion (inkretineffekt). Dapagliflozin, der er en selektiv hæmmer af natrium-glucose co-transporter 2 (SGLT2), hæmmer den renale glucosereabsorption uafhængigt af insulin. Virkningen af begge lægemidler reguleres af plamagucose.

Saxagliptin er en meget potent (K_i : 1,3 nM) selektiv, reversibel og kompetitiv hæmmer af DPP-4, et enzym, der er ansvarligt for nedbrydningen af inkretinhormoner. Dette resulterer i en glucoseafhængig stigning i insulinsekretion, hvilket reducerer faste og postprandial blodglucose.

Dapagliflozin er en meget potent (K_i : 0.55 nM) selektiv og reversibel hæmmer af natrium-glucose co-transporter 2 (SGLT2). Dapagliflozin blokerer reabsorption af filtreret glucose fra S1-segmentet af

de renale tubuli, hvilket effektivt sænker blodglucose på en glucoseafhængig og insulinafhængig måde. Dapagliflozin forbedrer både faste og postprandial plasmagluose ved at reducere renal glucosereabsorption, hvilket fører til udskillelse af glucose i urinen. Den øgede glucoseudskillelse i urinen forårsaget af SGLT2-hæmning medfører osmotisk diurese og kan resultere i et fald i systolisk blodtryk.

Farmakodynamisk virkning

Hos patienter med type 2-diabetes medførte administration af saxagliptin hæmning af DPP-4-enzymaktiviteten i en 24-timers periode. Hæmningen af plasma-DPP-4-aktiviteten i mindst 24 timer efter oral administration af saxagliptin skyldes høj potens, høj affinitet og forlænget binding til det aktive sted. Efter en oral glucosebelastning resulterede dette i en 2-3 fold stigning i de cirkulerende niveauer af glucagonlignende peptid-1 (GLP-1) og glucoseafhængigt insulinotrypt polypeptid (GIP), et fald i glucagonkoncentrationen og en øgning af beta-cellereaktionsevnen, hvilket resulterede i højere koncentrationer af insulin og C-peptid. Den øgede sekretion af insulin fra beta-celler i pancreas og den nedsatte sekretion af glucagon fra alfa-celler i pancreas var associeret med lavere glucosekoncentrationer under faste og nedsat glucoseudsving efter en oral glucosebelastning eller et måltid.

Dapagliflozins glukuretiske virkning observeres efter den første dosis, er kontinuerlig over et doseringsinterval på 24 timer og opretholdes under hele behandlingens varighed. Der blev observeret en øget udskillelse af glucose i urinen hos raske forsøgspersoner og hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus efter indgift af dapagliflozin. Der blev udskilt ca. 70 g glucose i urinen pr. dag (svarende til 280 kcal/dag) ved en dosis på 10 mg dapagliflozin dagligt i 12 uger hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus. Der blev observeret vedvarende glucoseudskillelse hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus, som fik dapagliflozin 10 mg/dag i op til 2 år. Udskillelse af urinsyre i urinen øgedes ligeledes forbigående (i 3-7 dage) ledsaget af en vedvarende reduktion i serumurinsyre. Efter 24 uger varierede reduktionerne i serumurinsyre fra -48,3 til -18,3 mikromol/l (-0,87 til -0,33 mg/dl).

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerhed og virkning af fastdosis-kombinationen med 5 mg saxagliptin/10 mg dapagliflozin blev evalueret i tre randomiserede, dobbeltblinde, aktiv/placebokontrollerede kliniske fase 3-studier med 1 169 voksne forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus. Det ene studie med saxagliptin og dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin varede i 24 uger. To studier med tillægsbehandling, som tilføjede enten dapagliflozin til saxagliptin plus metformin eller saxagliptin til dapagliflozin plus metformin, varede også i 24 uger efterfulgt af en forlænget behandlingsperiode på 28 uger. Sikkerhedsprofilen ved kombination af saxagliptin plus dapagliflozin i disse studier i op til 52 uger var sammenlignelig med sikkerhedsprofilen for enkeltkomponenterne.

Glykæmisk kontrol

Samtidig behandling med saxagliptin og dapagliflozin til patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med metformin

I alt 534 voksne patienter med type 2-diabetes mellitus og utilstrækkelig glykæmisk kontrol på monoterapi med metformin ($HbA1c \geq 8\%$ og $\leq 12\%$) deltog i dette randomiserede superioritetsstudie med aktiv kontrol af 24 ugers varighed, som sammenlignede kombinationen med saxagliptin og dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin *versus* saxagliptin (DPP-4-hæmmer) eller dapagliflozin (SGLT2-hæmmer) som tillægsbehandling til metformin. Patienterne blev randomiseret til en af tre dobbeltblinde behandlingsgrupper, hvor de fik saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg som tillægsbehandling til metformin, saxagliptin 5 mg og placebo som tillægsbehandling til metformin eller dapagliflozin 10 mg og placebo som tillægsbehandling til metformin.

Saxagliptin og dapagliflozin-gruppen opnåede betydeligt større reduktion i HbA1c *versus* både saxagliptin-gruppen og dapagliflozin-gruppen efter 24 uger (se tabel 2).

Tabel 2. HbA1c ved uge 24 i det aktivt kontrollerede studie, der sammenlignede kombinationen af saxagliptin og dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin med saxagliptin eller dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin

Effektparameter	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²	Saxagliptin 5 mg + metformin N=176 ²	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²
HbA1c (%) ved uge 24¹			
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,93	9,03	8,87
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret gennemsnit ³) (95 % konfidensinterval [CI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Forskel fra saxagliptin + metformin (justeret gennemsnit ³) (95 % CI)	-0,59 ⁴ (-0,81; -0,37)	-	-
Forskel fra dapagliflozin + metformin (justeret gennemsnit ³) (95 % CI)	-0,27 ⁵ (-0,48; -0,05)	-	-

¹. LRM = Longitudinalt gentagne målinger (under anvendelse af værdier før behandling med rescue).

². Randomiserede og behandlede patienter.

³. Mindste kvadraters gennemsnit justeret for *baseline*-værdi.

⁴. p < 0,0001.

⁵. p = 0,0166.

Størstedelen af patienterne i dette studie havde *baseline*-HbA1c > 8 % (se tabel 3). Kombinationen af saxagliptin og dapagliflozin som tillæg til metformin udviste konsekvent større reduktioner i HbA1c uanset *baseline*-HbA1c i sammenligning med saxagliptin eller dapagliflozin alene som tillæg til metformin. I en separat præspecificeret subgruppeanalyse var de gennemsnitlige reduktioner i HbA1c i forhold til *baseline* generelt større for patienter med højere HbA1c-værdier ved *baseline*.

Tabel 3. HbA1c-subgruppeanalyse i uge 24 hos randomiserede forsøgspersoner mod *baseline*-HbA1c

Behandling	Justeret gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i>		
	<i>Baseline</i> -HbA1c		
	< 8,0 %	≥ 8 % til < 9,0 %	≥ 9,0 %
Saxagliptin + dapagliflozin + metformin Justeret gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (95 % CI)	-0,80 (n=37) (-1,12; -0,47)	-1,17 (n=56) (-1,44; -0,90)	-2,03 (n=65) (-2,27; -1,80)
Saxagliptin + metformin Justeret gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (95 % CI)	-0,69 (n=29) (-1,06; -0,33)	-0,51 (n=51) (-0,78; -0,25)	-1,32 (n=63) (-1,56; -1,09)
Dapagliflozin + metformin Justeret gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (95 % CI)	-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 = antal forsøgspersoner med *baseline*-værdi og uge 24-værdi.

Andel af patienter, der opnåede HbA1c < 7 %

41,4 % (95 % CI [34,5-48,2]) af patienterne i saxagliptin og dapagliflozin-gruppen opnåede HbA1c-niveauer under 7 % sammenlignet med 18,3 % (95 % CI [13,0-23,5]) i saxagliptin-gruppen og 22,2 % (95 % CI [16,1-28,3]) i dapagliflozin-gruppen.

Tillægsbehandling med dapagliflozin til patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret på saxagliptin plus metformin

Et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 24 ugers varighed sammenlignede efterfølgende tillæg af 10 mg dapagliflozin til 5 mg saxagliptin og metformin med tillæg af placebo til 5 mg saxagliptin (DPP-4-hæmmer) og metformin hos patienter med type 2-diabetes mellitus og utilstrækkelig glykæmisk kontrol (HbA1c ≥ 7 % og ≤ 10,5 %). 320 forsøgspersoner blev ligeligt randomiseret til enten gruppen med dapagliflozin som tillæg til saxagliptin plus metformin eller gruppen med placebo som tillæg til saxagliptin plus metformin. De patienter, som fuldførte den indledende studieperiode på 24 uger, kunne deltage i et kontrolleret langvarigt forlængelsesstudie af 28 ugers varighed (i alt 52 uger).

Gruppen med dapagliflozin som tillæg til saxagliptin og metformin opnåede statistisk signifikant ($p < 0,0001$) større reduktion i HbA1c ved uge 24 *versus* gruppen med placebo som tillæg til saxagliptin plus metformin (se tabel 4). Effekten på HbA1c observeret i uge 24 blev opretholdt til uge 52.

Tillægsbehandling med saxagliptin til patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret på dapagliflozin plus metformin

I et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 24 ugers varighed udført hos patienter med type 2-diabetes mellitus og utilstrækkelig glykæmisk kontrol (HbA1c ≥ 7 % og ≤ 10,5 %) på metformin og dapagliflozin alene blev efterfølgende tillæg af 5 mg saxagliptin til 10 mg dapagliflozin og metformin sammenlignet med tillæg af placebo til 10 mg dapagliflozin og metformin. 153 patienter blev randomiseret til gruppen med saxagliptin som tillæg til dapagliflozin plus metformin, og 162 patienter blev randomiseret til gruppen med placebo som tillæg til dapagliflozin plus metformin. De patienter, som fuldførte den indledende studieperiode på 24 uger, kunne deltage i et kontrolleret langvarigt forlængelsesstudie af 28 ugers varighed (i alt 52 uger). Sikkerhedsprofilen for saxagliptin som tillæg til dapagliflozin plus metformin i den lange behandlingsperiode var i overensstemmelse

med den sikkerhedsprofil, der tidligere blev observeret i det kliniske studie med samtidig behandling, og den, der blev observeret i behandlingsperioden på 24 uger i dette studie.

Gruppen med saxagliptin som tillæg til dapagliflozin og metformin opnåede statistisk signifikant ($p < 0,0001$) større reduktion i HbA1c *versus* gruppen med placebo som tillæg til dapagliflozin plus metformin ved uge 24 (se tabel 4). Virkningen på HbA1c observeret i uge 24 blev opretholdt til uge 52.

Tabel 4. HbA1c-ændring fra *baseline* til uge 24 eksklusive data efter rescue-medicin for randomiserede forsøgspersoner – studie MB102129 og CV181168

Effektparameter	Sekventiel tillægsbehandling i kliniske studier			
	Studie MB102129		Studie CV181168	
	Dapagliflozin 10 mg som tillæg til saxagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†]	Placebo + saxagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†]	Saxagliptin 5 mg som tillæg til dapagliflozin 10 mg + metformin (N=153) [†]	Placebo + dapagliflozin 10 mg + metformin (N=162) [†]
HbA1c (%) ved uge 24*				
<i>Baseline</i> (middel)	8,24	8,16	7,95	7,85
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret gennemsnit [‡]) (95 % CI)	-0,82 (-0,96; 0,69)	-0,10 (-0,24; 0,04)	-0,51 (-0,63; -0,39)	-0,16 (-0,28; -0,04)
Forskel i HbA1c Justeret gennemsnit (95 % CI) p-værdi	-0,72 (-0,91; -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52; -0,18) < 0,0001	

* LRM = Longitudinalt gentagne målinger (under anvendelse af værdier før behandling med rescue).

[†] N er antallet af randomiserede og behandlede forsøgspersoner.

[‡] Mindste kvadraters gennemsnit justeret for *baseline*-værdi.

Andel af patienter, der opnåede HbA1c < 7 %

Andelen af patienter, der opnåede HbA1c < 7,0 % i uge 24 i studiet med behandling med dapagliflozin som tillæg til saxagliptin plus metformin, var højere i dapagliflozin plus saxagliptin plus metformin-gruppen 38,0 % (95 % CI [30,9-45,1]), sammenlignet med placebo plus saxagliptin plus metformin-gruppen 12,4 % (95 % CI [7,0-17,9]). Effekten på HbA1c observeret i uge 24 blev opretholdt til uge 52. Andelen af patienter, der opnåede HbA1c < 7 % i uge 24 i studiet med tillægsbehandling med saxagliptin til dapagliflozin plus metformin, var højere i saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin-gruppen 35,3 % (95 % CI [28,2-42,2]), sammenlignet med placebo plus dapagliflozin plus metformin-gruppen 23,1 % (95 % CI [16,9-29,3]). Effekten på HbA1c observeret i uge 24 blev opretholdt til uge 52.

Legemsvægt

I det samtidige studie var den justerede gennemsnitlige ændring i legemsvægt fra *baseline* til uge 24 (eksklusive data efter rescue-medicin) -2,05 kg (95 % CI [-2,52; -1,58]) i saxagliptin 5 mg plus dapagliflozin 10 mg plus metformin-gruppen og -2,39 kg (95 % CI [-2,87; -1,91]) i dapagliflozin

10 mg plus metformin-gruppen, mens der ikke var nogen ændring i saxagliptin 5 mg plus metformin-gruppen (0,00 kg) (95 % CI [-0,48; 0,49]).

Blodtryk

Behandling med kombinationen saxagliptin/dapagliflozin i fast dosis resulterede i ændring i systolisk blodtryk i intervallet fra -1,3 til -2,2 mmHg fra *baseline* og i diastolisk blodtryk i intervallet fra -0,5 til -1,2 mmHg, forårsaget af dets lette diuretiske virkning. Den beskedne blodtrykssænkende virkning var konsistent over tid, og det samme antal forsøgspersoner havde systolisk blodtryk < 130 mmHg eller diastolisk blodtryk < 80 mmHg i uge 24 på tværs af behandlingsgrupperne.

Kardiovaskulær sikkerhed

I de tre poolede studier blev kardiovaskulære (CV) bivirkninger, som var vurderet og bekræftet som værende CV-bivirkninger, rapporteret hos i alt 1,0 % af forsøgspersonerne i saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin-gruppen, hos 0,6 % i saxagliptin plus metformin-gruppen og hos 0,9 % i dapagliflozin plus metformin-gruppen.

Studier med kardiovaskulære resultater hos patienter med type 2-diabetes mellitus

Der er ikke udført studier med kardiovaskulære resultater for at evaluere kombinationen saxagliptin/dapagliflozin.

Saxagliptin – vurdering af vaskulære resultater registreret hos patienter med diabetes mellitus – trombolyse ved myokardieinfarkt – (SAVOR)-studiet

SAVOR var et studie af kardiovaskulære resultater hos 16 492 patienter med HbA1c \geq 6,5 % og < 12 % (12 959 med diagnosticeret kardiovaskulær sygdom; 3 533 kun med multiple risikofaktorer), som blev randomiseret til saxagliptin (n=8 280) eller placebo (n=8 212) som tillæg til regional standardbehandling af HbA1c og kardiovaskulære risikofaktorer. Studiepopulationen inkluderede patienter \geq 65 år (n=8 561) og \geq 75 år (n=2 330) og omfattede patienter med normal eller let nedsat nyrefunktion (n=13 916), med moderat (n=2 240) og med svært (n=336) nedsat nyrefunktion.

De primære endepunkter for sikkerhed (non-inferioritet) og virkning (superioritet) var et sammensat endepunkt bestående af tiden til første forekomst af en af følgende alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (MACE): kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt eller ikke-dødelig iskæmisk apopleksi.

Efter en gennemsnitlig opfølgning på 2 år opfyldte studiet sit primære endepunkt for sikkerhed, idet det påviste, at saxagliptin ikke øger den kardiovaskulære risiko hos patienter med type 2-diabetes sammenlignet med placebo, når det føjes til eksisterende baggrundsbehandling.

Der blev ikke observeret nogen fordele for MACE eller totalmortalitet.

En komponent i det sekundære sammensatte endepunkt, hospitalsindlæggelse for hjertesvigt, forekom hyppigere i saxagliptin-gruppen (3,5 %) sammenlignet med placebo-gruppen (2,8 %), med nominel statistisk signifikans til fordel for placebo [HR = 1,27; (95 % CI [1,07-1,51]); p = 0,007]. Klinisk relevante faktorer, der er prædiktive for øget relativ risiko med saxagliptinbehandling, kunne ikke med sikkerhed identificeres. Forsøgspersoner med højere risiko for hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt kunne uanset tildeling af behandling identificeres ved kendte risikofaktorer for hjertesvigt såsom *baseline*-anamnese med hjertesvigt eller nedsat nyrefunktion. Forsøgspersoner i saxagliptin-gruppen, som havde hjertesvigt eller nedsat nyrefunktion i anamnesen ved *baseline*, havde imidlertid ikke en øget risiko i forhold til placebo for de primære og sekundære sammensatte endepunkter eller totalmortalitet.

Et andet sekundært endepunkt, totalmortalitet, blev nået af 5,1 % i saxagliptin-gruppen og af 4,6 % i placebo-gruppen. Kardiovaskulær død var jævnt fordelt i behandlingsgrupperne. Der var en numerisk ulighed i ikke-kardiovaskulære dødsfald med flere hændelser i saxagliptin-gruppen (1,8 %) end i placebo-gruppen (1,4 %) [HR=1,27; (95 % CI [1,00-1,62]); p = 0,051].

Dapagliflozins virkning på kardiovaskulære hændelser (DECLARE)

Dapagliflozins virkning på kardiovaskulære hændelser (DECLARE) var et internationalt, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret klinisk multicenterstudie udført for at fastslå virkningen af dapagliflozin sammenlignet med placebo på kardiovaskulære resultater, når det blev tilføjet til den igangværende baggrundsbehandling. Alle patienter havde type 2-diabetes mellitus, og enten mindst to yderligere kardiovaskulære risikofaktorer (alder ≥ 55 år hos mænd eller ≥ 60 år hos kvinder og en eller flere af dyslipidæmi, hypertension eller var nuværende tobaksryger) eller etableret kardiovaskulær sygdom.

Ud af 17 160 randomiserede patienter havde 6 974 (40,6 %) påvist hjerte-kar-sygdom, og 10 186 (59,4 %) havde ikke påvist hjerte-kar-sygdom. 8 582 patienter blev randomiseret til dapagliflozin 10 mg og 8 578 til placebo og blev fulgt i en mediantid på 4,2 år.

Studiepopulationens gennemsnitsalder var 63,9 år, 37,4 % var kvinder. I alt havde 22,4 % haft diabetes i ≤ 5 år, den gennemsnitlige varighed af diabetes var 11,9 år. Gennemsnitlig HbA1c var 8,3 % og gennemsnitlig BMI var 32,1 kg/m².

Ved *baseline* havde 10,0 % af patienterne tidligere haft hjertesvigt. Gennemsnitlig eGFR var 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4 % af patienterne havde eGFR <60 ml/min/1,73 m², og 30,3 % af patienterne havde mikro- eller makroalbuminuri (urinalbumin til kreatinin-forhold [UACR] på henholdsvis ≥ 30 til ≤ 300 mg/g eller > 300 mg/g).

De fleste patienter (98 %) brugte et eller flere antidiabetika ved *baseline*, inklusive metformin (82 %), insulin (41 %) og sulfonylurinstof (43 %).

De primære endepunkter var tid til første hændelse af sammensætningen af kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller iskæmisk slagtilfælde (MACE) og tid til første hændelse af sammensætningen af hospitalsindlæggelse for hjertesvigt eller kardiovaskulær død. De sekundære endepunkter var et renalt sammensat endepunkt og dødelighed af alle årsager.

Større kardiovaskulære hændelser

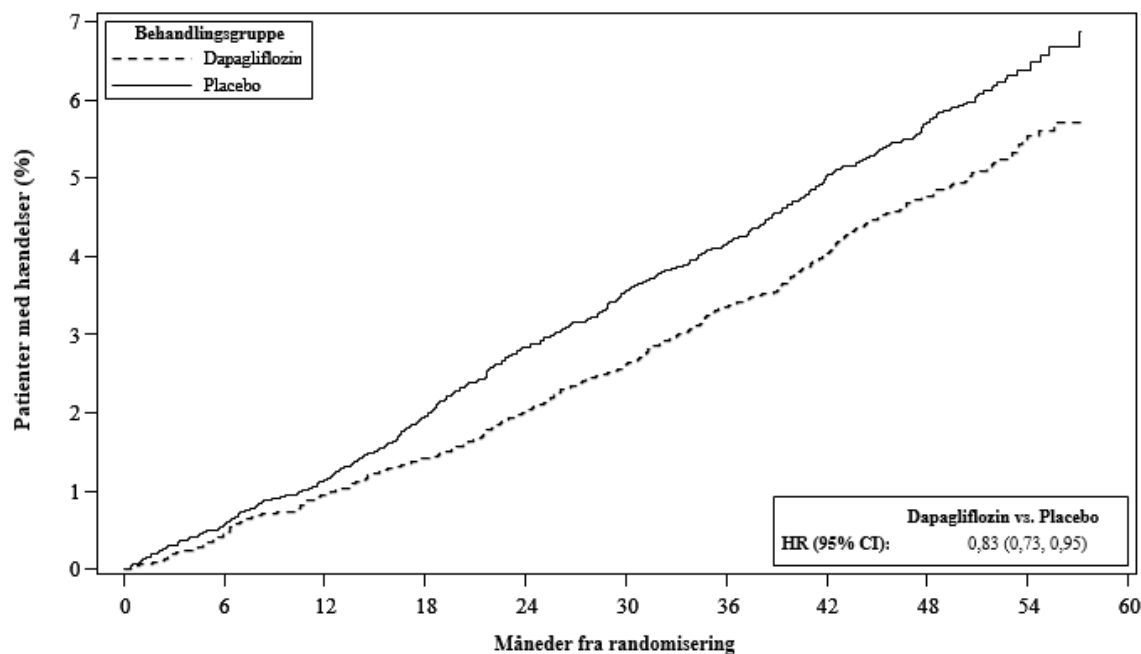
Dapagliflozin 10 mg viste noninferioritet *versus* placebo for sammensætningen af kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller iskæmisk slagtilfælde (ensidet p $<0,001$).

Hjertesvigt eller kardiovaskulær død

Dapagliflozin 10 mg viste overlegenhed *versus* placebo til at forebygge sammensætning af hospitalsindlæggelse for hjertesvigt eller kardiovaskulær død (figur 1). Forskellen i behandlingsvirkning blev drevet af indlæggelse på grund af hjertesvigt uden forskel i kardiovaskulær død (figur 2).

Behandlingsfordelen ved dapagliflozin i forhold til placebo blev observeret både hos patienter med og uden etableret kardiovaskulær sygdom, med og uden hjertesvigt ved *baseline* og var konsistent på tværs af nøgleundergrupper, inklusive alder, køn, nyrefunktion (eGFR) og region.

Figur 1: Tid til første forekomst af hospitalsindlæggelse for hjertesvigt eller kardiovaskulær død



Patienter i risiko

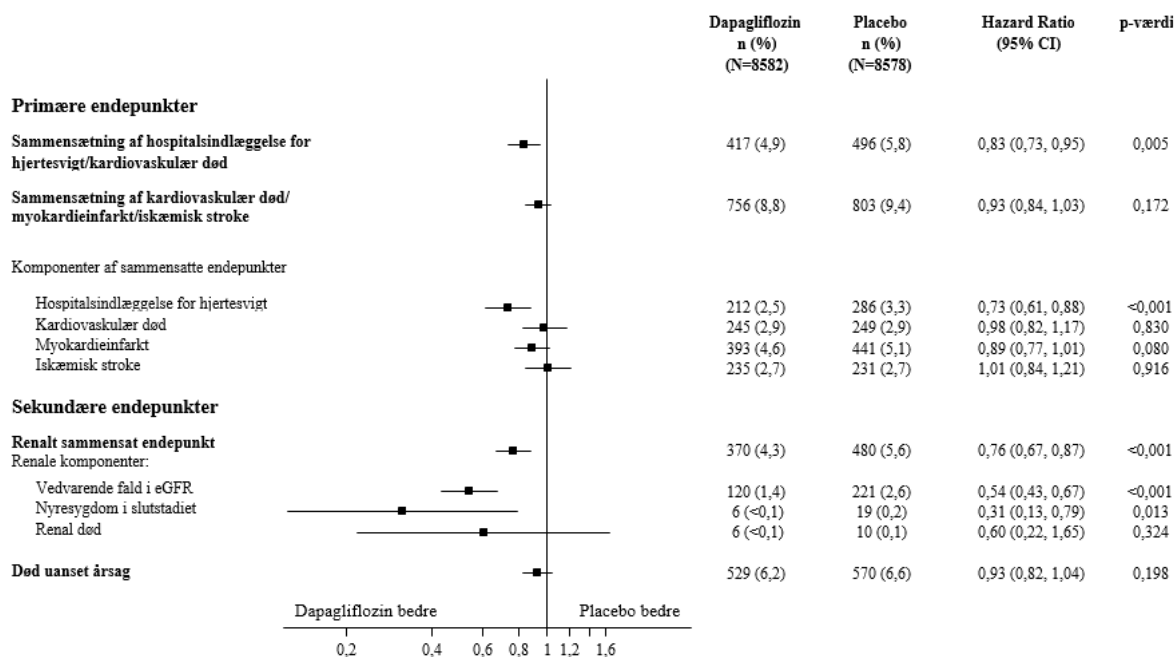
Dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Patienter i risiko er antallet af patienter i risiko i begyndelsen af perioden.

HR = Hazard ratio CI = Konfidensinterval.

Resultater på primære og sekundære endepunkter vises i figur 2. Overlegenhed af dapagliflozin i forhold til placebo blev ikke påvist for MACE ($p=0,172$). Det renale sammensatte endepunkt og dødelighed af alle årsager blev derfor ikke testet som en del af den bekræftende testprocedure.

Figur 2: Behandlingsvirkning for de primære sammensatte endepunkter og deres komponenter, og de sekundære endepunkter og komponenter



Renalt sammensat endepunkt defineret som: vedvarende bekræftet ≥ 40 % fald i eGFR til eGFR <60 ml/min/1,73 m² og/eller nyresygdom i slutstadiet (dialyse ≥ 90 dage eller nyretransplantation, vedvarende bekræftet eGFR <15 ml/min/1,73 m²) og/eller nyre- eller kardiovaskulær død.

p-værdier er to-sidede. p-værdier for de sekundære endepunkter og for enkeltkomponenter er nominelle. Tid indtil første hændelse blev analyseret i en Cox-proportional hazards-model. Antallet af første hændelser for de enkelte komponenter er det faktiske antal første hændelser for hver komponent og tilføjes ikke antallet af hændelser i det sammensatte endepunkt.

CI = konfidensinterval.

Nefropati

Dapagliflozin reducerede incidensen af hændelser af sammensætningen af bekræftede vedvarende eGFR-fald, nyresygdom i slutstadiet, nyre- eller kardiovaskulær død. Forskellen mellem grupperne var drevet af reduktioner i hændelser af nyrekomponenterne; vedvarende eGFR-fald, nyresygdom i slutstadiet og nyredød (figur 2).

Hazard ratio for tid indtil nefropati (vedvarende eGFR-fald, nyresygdom i slutstadiet og nyredød) var 0,53 (95 % CI 0,43, 0,66) for dapagliflozin *versus* placebo.

Derudover reducerede dapagliflozin nyopstået, vedvarende albuminuri (hazard ratio 0,79 [95% CI 0,72, 0,87]) og førte til større regression af makroalbuminuri (hazard ratio 1,82 [95% CI 1,51, 2,20]) sammenlignet med placebo.

Nedsat nyrefunktion

Moderat nedsat nyrefunktion CKD 3A (eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min/1,73 m²)

Dapagliflozin

Effekten af dapagliflozin blev vurderet i et dedikeret studie hos diabetespatienter med en eGFR ≥ 45 til <60 ml/min/1,73 m², der havde utilstrækkelig glykæmisk kontrol ved almindelig behandling. Behandling med dapagliflozin resulterede i reduktion af HbA1c og legemsvægt sammenlignet med placebo (tabel 5).

Tabel 5. Resultater ved uge 24 af et placebo-kontrolleret studie med dapagliflozin hos diabetespatienter med en eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Baseline (gennemsnitlig)	8,35	8,03
Ændring fra baseline ^b	-0,37	-0,03
Forskel fra placebo ^b (95% CI)	-0,34* (-0,53 ; -0,15)	
Legemsvægt (kg)		
Baseline (gennemsnitlig)	92,51	88,30
Procentvis ændring fra baseline ^c	-3,42	-2,02
Forskel i procentvis ændring fra placebo ^c (95% CI)	-1,43* (-2,15 ; -0,69)	

^a Metformin eller metforminhydrochlorid var en del af sædvanlig behandling hos 69,4% og 64,0% af patienterne i dapagliflozin- henholdsvis placebo-grupperne.

^b Mindste kvadraters gennemsnit justeret for baseline-værdi.

^c Udledt af mindste kvadraters gennemsnit justeret for baseline-værdi.

* $p \leq 0,001$

Ved uge 24 viste behandling med dapagliflozin reduktion af faste-plasmaglucose (FPG) på -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) sammenlignet med -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) for placebo ($p \leq 0,001$), og reduktioner i systolisk blodtryk i siddende stilling (SBP) på -4,8 mmHg sammenlignet med -1,7 mmHg for placebo ($p < 0,05$).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Qtern i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af type 2-diabetes (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Saxagliptin/dapagliflozin-kombination: Samlet set blev farmakokinetikken for saxagliptin og dapagliflozin ikke påvirket i klinisk relevant grad, når de blev administreret som kombination i fast dosis sammenlignet med individuelle doser af saxagliptin og dapagliflozin.

Følgende afspejler de farmakokinetiske egenskaber af kombinationen saxagliptin/dapagliflozin i fast dosis, medmindre der står, at de præsenterede data stammer fra administration af saxagliptin eller dapagliflozin.

Der er konstateret bioækvivalens mellem Qtern 5 mg/10 mg-tabletten og de individuelle saxagliptin 5 mg- og dapagliflozin 10 mg-tabletter efter administration af en enkelt dosis til fastende raske personer. Farmakokinetikken for dapagliflozin og for saxagliptin og dets hovedmetabolit var sammenlignelig hos raske forsøgspersoner og hos patienter med type 2-diabetes.

Administration af kombinationen saxagliptin/dapagliflozin i fast dosis sammen med et fedtrigt måltid reducerer dapagliflozin-C_{max} med op til 35 % og forlænger T_{max} med ca. 1,5 time, men ændrer ikke AUC ved sammenligning med fastende tilstand. Disse ændringer anses ikke for klinisk relevante. Der blev ikke observeret nogen effekt fra fødevarer for saxagliptin. Dette lægemiddel kan administreres med eller uden mad.

Interaktioner med andre lægemidler

Saxagliptin/dapagliflozin-kombination: Der er ikke udført interaktionsstudier med kombinationen saxagliptin/dapagliflozin i fast dosis og andre lægemidler. Sådanne studier er udført individuelt med de aktive substanser.

Saxagliptin: Saxagliptin eller dets hovedmetabolit hverken hæmmede CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 eller inducerede CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 eller CYP3A4 i *in vitro*-studier.

Dapagliflozin: Dapagliflozin hverken hæmmede CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 eller inducerede CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 i *in vitro*-studier. Det forventes derfor ikke, at dapagliflozin ændrer den metaboliske clearance af samtidigt administrerede lægemidler, der metaboliseres af disse enzymer.

Absorption

Saxagliptin: Saxagliptin absorberes hurtigt efter oral administration ved faste, og maksimale plasmakoncentrationer (C_{max}) af saxagliptin og hovedmetabolitten opnås inden for henholdsvis 2 og 4 timer (T_{max}). C_{max} og AUC for saxagliptin og hovedmetabolitten øges proportionalt med stigningen i saxagliptin-dosis, og dosis-proportionalitet blev observeret ved doser på op til 400 mg. Efter en enkelt 5 mg oral dosis saxagliptin hos raske forsøgspersoner var den gennemsnitlige plasma-AUC for saxagliptin og hovedmetabolitten henholdsvis 78 ng·h/ml og 214 ng·h/ml. Den tilsvarende plasma- C_{max} var henholdsvis 24 ng/ml og 47 ng/ml. Den intraindividuelle variationskoefficient for saxagliptin C_{max} og AUC var mindre end 12 %.

Dapagliflozin: Dapagliflozin absorberes hurtigt og godt efter oral indgivelse. Den maksimale plasmakoncentration af dapagliflozin (C_{max}) opnås som regel inden for 2 timer efter indgivelse ved faste. Geometrisk gennemsnitlig C_{max} og AUC_{τ} ved *steady state* efter én daglig 10 mg dosis dapagliflozin var henholdsvis 158 ng/ml og 628 ng t/ml. Den absolutte orale biotilgængelighed af dapagliflozin efter indgivelse af en dosis på 10 mg er 78 %.

Fordeling

Saxagliptin: *In vitro*-proteinbinding af saxagliptin og dets hovedmetabolit i humant serum er ubetydelig. Derfor forventes ændringer i blodproteinniveauer ved forskellige sygdomstilstande (f.eks. nedsat nyre- eller leverfunktion) ikke at ændre fordelingen af saxagliptin. Fordelingsvolumen af saxagliptin var 205 l.

Dapagliflozin: Dapagliflozin er ca. 91 % proteinbundet. Proteinbindingen blev ikke ændret ved forskellige sygdomstilstande (f.eks. nedsat nyre- eller leverfunktion). Det gennemsnitlige fordelingsvolumen for dapagliflozin ved *steady state* er 118 l.

Biotransformation

Saxagliptin: Biotransformationen af saxagliptin medieres primært af CYP3A4/5. Saxagliptins aktive hovedmetabolit, 5-OH-saxagliptin, er også en selektiv, reversibel, kompetitiv DPP-4-hæmmer, halvt så potent som saxagliptin.

Dapagliflozin: Dapagliflozin metaboliseres i udstrakt grad, primært til dapagliflozin-3-O-glukuronid, som er en inaktiv metabolit. Dapagliflozin-3-O-glukuronid eller andre metabolitter bidrager ikke til den glucosesænkende virkning. Dannelse af dapagliflozin 3-O-glukuronid medieres af UGT1A9, et enzym, der findes i lever og nyrer. CYP-medieret metabolisme er en mindre vigtig metaboliseringsvej hos mennesker.

Elimination

Saxagliptin: De gennemsnitlige terminale plasmahalveringstider ($t_{1/2}$) for saxagliptin og dets hovedmetabolit er henholdsvis 2,5 timer og 3,1 timer, og gennemsnitlig $t_{1/2}$ for plasma-DPP-4-hæmning er

26,9 timer. Saxagliptin elimineres både via nyrer og lever. Efter en enkeltdosis på 50 mg ¹⁴C-saxagliptin blev henholdsvis 24 %, 36 % og 75 % af dosis udskilt i urinen som saxagliptin, hovedmetabolit og total radioaktivitet. Den gennemsnitlige renale clearance af saxagliptin (~230 ml/min) var højere end den gennemsnitlige estimerede glomerulære filtrationshastighed (~120 ml/min), hvilket tyder på en vis aktiv renal udskillelse.

Dapagliflozin: Den gennemsnitlige terminale halveringstid i plasma ($t_{1/2}$) for dapagliflozin var 12,9 timer efter en enkelt oral dosis af dapagliflozin 10 mg til raske forsøgspersoner. Den gennemsnitlige totale systemiske clearance af dapagliflozin indgivet intravenøst var 207 ml/min. Dapagliflozin og relaterede metabolitter elimineres primært via udskillelse i urinen med mindre end 2 % som uomdannet dapagliflozin.

Linearitet

Saxagliptin: C_{max} og AUC for saxagliptin og hovedmetabolitten stiger proportionalt med saxagliptin-dosis. Der er ikke observeret betydelig akkumulering af hverken saxagliptin eller hovedmetabolitten ved gentagne en-gang-daglig-doseringer på noget dosisniveau. Der blev ikke observeret dosis- eller tidsafhængighed i clearance af saxagliptin eller hovedmetabolitten i løbet af 14 dages en-gang-daglig-dosering af saxagliptin i doser fra 2,5 mg til 400 mg.

Dapagliflozin: Eksponeringen for dapagliflozin øgedes proportionalt med stigningen i dapagliflozin-dosis over intervallet fra 0,1 til 500 mg, og dets farmakokinetik ændredes ikke over tid ved gentagen daglig dosis i op til 24 uger.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Saxagliptin: Efter en enkelt saxagliptin-dosis til forsøgspersoner med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (eller ESRD), klassificeret på baggrund af kreatininclearance, var den gennemsnitlige AUC for saxagliptin henholdsvis 1,2 og op til 2,1 og 4,5 gange højere end AUC hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion. AUC for 5-OH-saxagliptin var også øget. Graden af nyrefunktions-nedsættelse havde ingen indvirkning på C_{max} for saxagliptin eller hovedmetabolitten.

Dapagliflozin: Ved *steady state* (20 mg dapagliflozin én gang dagligt i 7 dage) havde forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus og let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (bestemt ved iohexol-plasmaclearance) gennemsnitlige systemiske eksponeringer for dapagliflozin, der var henholdsvis 32 %, 60 % og 87 % højere end hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus og normal nyrefunktion. Udskillelsen af glucose i urinen over 24 timer ved *steady state* var stærkt afhængig af nyrefunktionen, og der blev udskilt 85, 52, 18 og 11 g glucose/dag af forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus og normal nyrefunktion eller henholdsvis let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Indvirkningen af hæmodialyse på eksponering for dapagliflozin er ukendt.

Nedsat leverfunktion

Saxagliptin: Hos patienter med let (Child-Pugh klasse A), moderat (Child-Pugh klasse B) eller svært (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion var eksponeringen af saxagliptin henholdsvis 1,1, 1,4 og 1,8 gange højere, og eksponeringen af BMS-510849 (saxagliptinmetabolit) var henholdsvis 22 %, 7 % og 33 % lavere, end observeret hos raske personer.

Dapagliflozin: Hos forsøgspersoner med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B) var den gennemsnitlige C_{max} og AUC for dapagliflozin op til henholdsvis 12 % og 36 % højere sammenlignet med tilsvarende raske kontrolpersoner. Disse ændringer blev ikke betragtet som klinisk relevante. Hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) var den gennemsnitlige C_{max} og AUC for dapagliflozin henholdsvis 40 % og 67 % højere end hos tilsvarende raske kontrolpersoner.

Ældre

Saxagliptin: Ældre patienter (65-80 år) har omkring 60 % højere saxagliptin-AUC end yngre patienter

(18-40 år). Dette anses ikke som klinisk relevant, og derfor anbefales dosisjustering af saxagliptin ikke alene på baggrund af alderen.

Dapagliflozin: Der er ingen klinisk relevant stigning i eksponeringen baseret på alder alene hos forsøgspersoner op til 70 år. Der kan dog forventes en øget eksponering på grund af den aldersrelaterede reduktion i nyrefunktionen. Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at drage konklusioner vedrørende eksponeringen hos patienter > 70 år.

Køn

Saxagliptin: Kvinder havde ca. 25 % højere systemisk eksponering for saxagliptin. Der blev ikke observeret klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for saxagliptin mellem kvinder og mænd.

Dapagliflozin: Det gennemsnitlige dapagliflozin-AUC_{ss} hos kvinder blev vurderet til at være ca. 22 % højere end hos mænd.

Race

Saxagliptin: Race blev ikke identificeret som en statistisk signifikant kovariat for den tilsyneladende clearance af saxagliptin eller metabolitten.

Dapagliflozin: Der var ingen klinisk relevante forskelle i systemiske eksponeringer mellem den hvide, sorte eller asiatiske race.

Legemsvægt

Saxagliptin: Legemsvægt havde en lille indfyldelse på saxagliptineksponeringen uden klinisk relevans. Kvinder havde ca. 25 % højere værdier for systemisk eksponering for saxagliptin; denne forskel anses ikke for klinisk relevant.

Dapagliflozin: Det er vist, at eksponeringen for dapagliflozin falder med øget vægt. Som følge heraf kan patienter med lav vægt have en noget højere eksponering og patienter med høj vægt en noget lavere eksponering. Forskellene i eksponering blev dog ikke betragtet som klinisk relevante.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Hverken non-kliniske studier af saxagliptin eller dapagliflozin viser nogen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogenicitet.

Saxagliptin medførte reversible hudlæsioner (sårskorper, ulcerationer og nekrose) på ekstremiteterne (hale, fingre/tæer, skrotum og/eller næse) hos cynomolgusaber. Nul-effekts-dosis (NOEL) for læsionerne er 1 og 2 gange den humane eksponering af henholdsvis saxagliptin og hovedmetabolitten ved den anbefalede humane dosis (RHD) på 5 mg/dag. Den kliniske relevans af hudlæsionerne kendes ikke, og der er ikke observeret hudlæsioner hos mennesker.

Immunrelaterede fund af minimal, ikke-progressiv, lymfoid hyperplasi i milt, lymfeknuder og knoglemarv uden negative sequalae er rapporteret hos alle arter testet ved eksponeringer begyndende ved 7 gange RHD.

Saxagliptin forårsagede gastrointestinel toksicitet hos hunde, inklusive blodig/slimet afføring og enteropati ved højere doser med NOEL 4 og 2 gange den humane eksponering for henholdsvis saxagliptin og hovedmetabolitten ved RHD. Effekten på afkommets legemsvægt blev observeret indtil dag 92 og 120 postnalt hos henholdsvis hun- og hanrotter.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Saxagliptin påvirkede fertiliteten hos han- og hunrotter ved høje doser, som frembragte åbenlyse tegn på toksicitet. Saxagliptin var ikke teratogent hos rotter eller kaniner i nogen af de doser, som blev undersøgt. Hos rotter bevirkede høje doser saxagliptin en nedsat ossifikation (en

udviklingsforsinkelse) af det fotale pelvis og nedsat fotalvegt (ved maternel toksicitet) med NOEL 303 og 30 gange den humane eksponering af henholdsvis saxagliptin og hovedmetabolitten ved RHD. Hos kaniner var effekten af saxagliptin begrænset til mindre skeletale ændringer, som udelukkende blev observeret ved maternelt toksiske doser (NOEL 158 og 224 gange den humane eksponering af henholdsvis saxagliptin og hovedmetabolitten ved RHD). I pr- og postnatale udviklingsstudier hos rotter medforte saxagliptin nedsat fodselsvegt ved maternelt toksiske doser, med NOEL 488 og 45 gange den humane eksponering af henholdsvis saxagliptin og hovedmetabolitten ved RHD. Virkningen på afkommets legemsvegt blev observeret indtil dag 92 og 120 postnatalt hos henholdsvis hun- og hanrotter.

Direkte indgivelse af dapagliflozin til unge rotter under afvænning og indirekte eksponering i den sene drægtighed (svarende til andet og tredje trimester hos mennesker hvad angår nyreudviklingen) og under diegivning er hver især forbundet med øget forekomst og/eller øget sværhedsgrad af dilatation af nyrebækken og -tubuli hos afkommet.

I et studie med unge dyr, hvor dapagliflozin blev doseret direkte til unge rotter fra dag 21 postnatalt til dag 90, blev der rapporteret dilatation af nyrebækken og -tubuli (med en dosisrelateret stigning i nyrevgt og makroskopisk forstørrede nyrer) ved alle dosisniveauer. Ungernes eksponering ved den lavest testede dosis var ≥ 15 gange den maksimalt anbefalede humane dosis. Dilatation af nyrebækken og -tubuli observeret hos unge dyr var ikke fuldt reversibel inden for en restitutionsperiode på ca. 1 måned.

Dapagliflozin blev doseret til moderrotter fra gestationsdag 6 til og med dag 21 postnatalt, og unger blev indirekte eksponeret *in utero* og igennem hele dieperioden. Der blev observeret øget forekomst eller sværhedsgrad af dilatation af nyrebækken hos voksent afkom af behandlede moderdyr, dog kun ved den højeste testede dosis (ved eksponeringer for dapagliflozin hos moderdyr og unger på henholdsvis 1 415 gange og 137 gange de humane værdier ved den maksimale anbefalede humane dosis [MRHD]). Yderligere udviklingstoksicitet var begrænset til dosisrelateret reduktion af ungeres legemsvægt og blev kun observeret ved doser ≥ 15 mg/kg/dag (forbundet med eksponeringer af ungerne på ≥ 29 gange de humane værdier ved MRHD). Maternel toksicitet blev kun påvist ved den højeste testede dosis og var begrænset til forbigående reduktion i legemsvægt og foderindtagelse ved dosering. NOAEL for udviklingstoksicitet er forbundet med en maternel systemisk eksponering, som er 19 gange den humane værdi ved MRHD.

I studier af embryo-fotal udvikling hos kaniner medforte dapagliflozin hverken maternal eller udviklingsmæssig toksicitet ved nogen af de testede doser; den højeste testede dosis svarede til en systemisk eksponering på 1 191 gange MRHD. Hos rotter var dapagliflozin hverken embryoletalt eller teratogent ved eksponeringer op til 1 441 gange de humane værdier ved MRHD.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460i)
Croscarmellosenatrium (E468)
Lactose
Magnesiumstearat (E470b)
Silica, dental type (E551)

Filmovertæk

Polyvinylalkohol (E1203)
Macrogol (3350)
Titandioxid (E171)

Talcum (E553b)
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)

Prægeblæk

Shellac
Indigotin (E132)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PA/Alu/PVC-Alu-bliester
Pakningsstørrelse på 14, 28 og 98 filmovertrukne tabletter i kalenderbliester.
Pakningsstørrelse på 30 filmovertrukne tabletter i bliester.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1108/001 14 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1108/002 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1108/003 98 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1108/004 30 filmovertrukne tabletter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. juli 2016
Dato for seneste fornyelse: 19. maj 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Qtern 5 mg/10 mg filmovertrukne tabletter
saxagliptin/dapagliflozin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder saxagliptinhydrochlorid svarende til 5 mg saxagliptin og dapagliflozinpropandiolmonohydrat svarende til 10 mg dapagliflozin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

filmovertrukne tabletter

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1108/001 14 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1108/002 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1108/003 98 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1108/004 30 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

qtern 5 mg/10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Qtern 5 mg/10 mg tabletter
saxagliptin/dapagliflozin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

KALENDERBLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Qtern 5 mg/10 mg tabletter
saxagliptin/dapagliflozin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man. Tirs. Ons. Tors. Fre. Lør. Søn.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Qtern 5 mg/10 mg filmovertrukne tabletter saxagliptin/dapagliflozin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Qtern
3. Sådan skal du tage Qtern
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Qtern indeholder de aktive stoffer saxagliptin og dapagliflozin. Begge tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes orale antidiabetika. Disse lægemidler tages gennem munden mod diabetes (sukkersyge).

Qtern anvendes til voksne patienter (i alderen 18 år og ældre) til en type diabetes, der kaldes type 2-diabetes mellitus. Hvis du har type 2-diabetes, producerer din bugspytkirtel ikke nok insulin, eller kroppen kan ikke udnytte den insulin, som den producerer, godt nok. Det fører til forhøjet blodsukker. De to aktive stoffer i Qtern virker på forskellige måder og hjælper med at kontrollere niveauet af blodsukker og fjerne det overskydende sukker fra kroppen via urinen.

Qtern bruges til behandling af type 2-diabetes, når:

- saxagliptin eller dapagliflozin alene sammen med metformin og/eller sulfonylurinstof kan ikke kontrollere din diabetes.
- du allerede er i behandling med saxagliptin og dapagliflozin som enkelttabletter. Din læge kan bede dig om at skifte til dette lægemiddel.

Det er vigtigt, at du fortsat følger de råd om diæt og motion, som din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet har givet dig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Qtern

Tag ikke Qtern

- hvis du er allergisk over for saxagliptin, dapagliflozin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du har haft en alvorlig allergisk reaktion på lignende medicin (for eksempel DPP-4-hæmmere såsom sitagliptin, linagliptin og alogliptin eller SGLT2-hæmmere såsom canagliflozin og empagliflozin), som du tager for at kontrollere blodsukkeret.

Du må ikke tage Qtern, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager dette lægemiddel, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Qtern og under behandlingen:

- hvis du nogensinde har haft en sygdom i bugspytkirtlen, kaldet pankreatitis. Mulige tegn på pankreatitis er angivet i punkt 4.
- hvis du tager medicin for at sænke dit blodtryk (antihypertensiva) og har en sygehistorie med for lavt blodtryk (hypotension). Se afsnittet ”Brug af anden medicin sammen med Qtern” nedenfor for yderligere oplysninger.
- hvis du har meget høje niveauer af sukker i blodet, så du taber for meget kropsvæske (dehydrering). Mulige tegn på dehydrering er anført øverst i punkt 4. Fortæl det til lægen, før du begynder at tage Qtern, hvis du har nogen af disse symptomer.
- hvis du har eller får kvalme, opkastning eller feber, eller hvis du ikke kan spise eller drikke. I så fald kan du komme i væskeunderskud (blive dehydreret). Lægen vil måske bede dig stoppe med at tage Qtern, indtil du har det godt nok til at forhindre dehydrering.
- hvis du har moderate til svære leverproblemer.
- hvis du oplever hurtigt vægttab, kvalme, opkastning, mavesmerter, udtalt tørst, hurtig og dyb vejrtrækning, forvirring, usædvanlig søvnighed eller træthed, dine ånde lugter sødligt, en sød eller metallisk smag i munden eller en forandret lugt af din urin eller sved, skal du straks kontakte læge eller skadestue. Disse symptomer kan være tegn på diabetisk ketoacidose – en sjælden, men alvorlig, til tider livstruende komplikation, du kan få ved diabetes på grund af forhøjet niveau af såkaldte ketonstoffer i urinen eller blodet, som kan ses i laboratorieanalyser. Risikoen for at udvikle diabetisk ketoacidose kan være øget ved længerevarende faste, overdreven alkoholindtagelse, væskemangel (dehydrering), pludselig nedsættelse af insulindosis eller øget behov for insulin på grund af større operationer eller alvorlig sygdom.
- hvis du har type 1-diabetes, producerer din krop ikke insulin. Qtern må ikke bruges til at behandle denne tilstand.
- hvis du har eller tidligere har haft en alvorlig allergisk reaktion, eller der er mistanke om dette. Tegn på en alvorlig allergisk reaktion er anført i punkt 4.
- hvis du ofte får infektioner i urinvejene.
- hvis du har eller tidligere har haft en alvorlig hjertesygdom.
- hvis du lider af hjertesvigt, eller hvis du har andre risikofaktorer for at udvikle hjertesvigt, såsom nyreproblemer. Lægen vil fortælle dig om tegn og symptomer på hjertesvigt. Symptomerne kan omfatte, men er ikke begrænset til, stigende åndenød, hurtig vægtstigning og hævede fødder (ødemer i fødderne). Hvis du har symptomer herpå, skal du straks tale med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.
- hvis du har stærke smerter i dine led.
- hvis din krop har nedsat evne til at bekæmpe infektioner, for eksempel hvis du har en sygdom som aids, eller hvis du har fået en organtransplantation.
- hvis du tager et lægemiddel for at sænke blodsukkeret, såsom sulfonylurinstof (se ”Brug af anden medicin sammen med Qtern”).

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Qtern, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl).

Hudlæsioner (beskadiget hud såsom sår) er en almindelig komplikation ved diabetes (diabetiske hudlæsioner). Udslæt er set både ved saxagliptin og dapagliflozin, når de gives hver for sig (se punkt 4). Du rådes til at følge de anbefalinger for hudpleje, som din læge eller sygeplejerske har givet dig. Kontakt din læge, hvis du får blærer på huden, da det kan være et tegn på en tilstand, der kaldes pemfigoid. Din læge kan bede dig om at stoppe Qtern.

Som det gælder for alle diabetespatienter, er det vigtigt, at du får kontrolleret din fødder regelmæssigt og overholder en hvilken som helst rådgivning om fodpleje, som du får af din læge eller sygeplejerske.

Kontakt øjeblikkeligt lægen, hvis du oplever en kombination af smerter, ømhed, rødme eller hævelse af kønsdelene eller i området mellem kønsdelene og anus med feber eller generel utilpashed. Disse symptomer kan være et tegn på en sjælden, men alvorlig og muligvis livstruende infektion (såkaldt

nekrotiserende fasciitis i mellemkødet eller Fourniers gangræn), der ødelægger vævet under huden. Fourniers gangræn skal behandles øjeblikkeligt.

Nyrefunktion

Din nyrefunktion skal undersøges, før du starter med at tage Qtern. Under behandling med dette lægemiddel vil din læge kontrollere din nyrefunktion en gang om året eller oftere, hvis du har en forværret nyrefunktion.

Urinprøver

På grund af den måde, hvorpå Qtern virker, vil en urinprøve være positiv for sukker, mens du får denne medicin.

Børn og unge

Qtern frarådes til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt hos disse patienter.

Brug af anden medicin sammen med Qtern

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Fortæl specielt lægen:

- hvis du tager vanddrivende medicin (diuretika). Lægen kan bede dig om at stoppe med at tage Qtern. Mulige tegn på for stort væsketab fra kroppen er anført øverst i punkt 4.
- hvis du tager anden medicin, der sænker mængden af sukker i dit blod, såsom et sulfonylurinstof (f.eks. glimepirid). Din læge vil måske sænke dosis af dette andet lægemiddel for at forhindre, at du får lavt blodsukkerniveau (hypoglykæmi).
- hvis du tager medicin, som indeholder et af følgende aktive stoffer, der kan have en virkning på nedbrydningen af Qtern i din krop. Din læge kan bede dig om at kontrollere dit blodsukkerniveau oftere, mens du tager disse lægemidler.
 - Carbamazepin, phenobarbital eller phenytoin, der anvendes til at kontrollere krampeanfald (epilepsi) eller kroniske smerter.
 - Dexamethason – et steroid, der anvendes til at behandle betændelseslignende tilstande (inflammation) forskellige steder i kroppen.
 - Rifampicin, der er et antibiotikum til behandling af infektioner såsom tuberkulose.
 - Ketoconazol, der anvendes til at behandle svampeinfektioner.
 - Diltiazem, der anvendes til behandling af angina (brystsmerter) og til at sænke blodtrykket.

Tal med lægen, før du tager Qtern, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Qtern frarådes under graviditet, og lægen vil bede dig om at stoppe med at tage denne medicin, hvis du bliver gravid. Tal med lægen om den bedste måde til at kontrollere dit blodsukker, mens du er gravid.

Du må ikke tage Qtern, hvis du ammer. Det vides ikke, om medicinen passerer over i mælken hos mennesker. Tal med lægen, hvis du planlægger at amme eller ammer, før du tager denne medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Qtern forventes ikke at påvirke din evne til at køre bil eller benytte værktøj eller maskiner. Hvis du føler dig svimmel, mens du tager denne medicin, må du ikke køre bil eller bruge værktøj eller maskiner. Når du tager denne medicin sammen med et andet lægemiddel, der sænker dit blodsukker, såsom et sulfonylurinstof, kan dit blodsukker blive for lavt (hypoglykæmi). Dette kan give symptomer såsom rysten, sveden og synsændringer, hvilket kan påvirke din evne til at køre og betjene maskiner.

Qtern indeholder lactose

Qtern indeholder lactose (mælkesukker). Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Qtern indeholder natrium

Qtern indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Qtern

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Så meget skal du tage

- Den anbefalede dosis er én tablet om dagen.

Sådan tager du medicinen

- Synk tabletten hel med et halvt glas vand.
- Du kan tage tabletten med eller uden mad.
- Du kan tage tabletten når som helst på dagen, men du skal forsøge at tage den på samme tid hver dag. Det vil hjælpe dig til at huske at tage den.

Lægen kan udskrive anden medicin for at nedsætte mængden af sukker i blodet. Husk at tage din anden medicin, som lægen har anvist. Dette vil give de bedste resultater for dit helbred.

Kost og motion

For at kontrollere din diabetes skal du stadig følge kostrådene og motionere, også selvom du tager denne medicin. Det er derfor vigtigt, at du fortsætter med at følge de råd om kost og motion, som din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet har givet dig. Især hvis du følger en diabetesdiæt med vægtkontrol, skal du fortsat følge denne, mens du tager Qtern.

Hvis du har taget for meget Qtern

Hvis du har taget flere Qtern-tabletter, end du skulle, skal du straks tale med lægen eller tage på skadestuen. Tag medicinpakningen med.

Hvis du har glemt at tage Qtern

Sådan skal du gøre, hvis du glemmer at tage en tablet:

- Hvis det er under 12 timer siden, du skulle have taget din dosis, skal du tage en Qtern-tablet så snart, du kommer i tanke om det. Tag derefter din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- Hvis det er mere end 12 timer siden, du skulle have taget din dosis, skal du springe den glemte dosis over. Tag derefter din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis af Qtern som erstatning for den glemte dosis

Hvis du holder op med at tage Qtern

Du må ikke stoppe med at tage Qtern uden først at tale med lægen. Dit blodsukker kan stige uden denne medicin.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at tage Qtern og opsøg hurtigst muligt en læge, hvis du får nogen af følgende alvorlige bivirkninger:

- **Symptomer på en alvorlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion, angioødem)** ses sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 patienter). Tegnene kan omfatte:

- udslæt
- hævede røde pletter/plamager på huden (nældefeber)
- hævelse af ansigt, læber, tunge og svælg, som kan forårsage vejrtræknings- eller synkebesvær.

Lægen kan udskrive medicin til behandling af din allergiske reaktion og en anden medicin til behandling af din sukkersyge.

- **Betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis)**, ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter): svære og vedvarende mavesmerter, som kan stråle ud til ryggen, samt kvalme og opkastning.
- **Dehydrering, (tab af for meget væske fra kroppen)**, ikke almindelig.
Dette er tegn på dehydrering:
 - meget tør eller klæbrig mund, udpræget tørst
 - udpræget søvnighed eller træthedsfølelse
 - meget lille eller ingen vandladning
 - hurtig hjerterytme (puls).
- **Urinvejsinfektion**, almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter).
Dette er tegn på en alvorlig infektion i urinvejene:
 - feber og/eller kuldegysninger
 - en brændende fornemmelse, når du lader vandet
 - smerter i ryggen eller siden.
 Hvis du ser blod i urinen, skal du straks fortælle det til lægen; dette er dog ikke almindeligt.
- **Lavt blodsukker (hypoglykæmi)**, meget almindeligt (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter), hvis medicinen anvendes sammen med andre antidiabetika, som vides at forårsage hypoglykæmi.
Følgende er tegn på lavt blodsukker:
 - rysten, svedtendens, stærk angstfølelse, hurtig hjerterytme (puls)
 - sultfornemmelse, hovedpine, synsforstyrrelser
 - humørsvingninger eller forvirring.
 Lægen vil fortælle dig, hvordan du skal behandle for lavt blodsukker, og hvad du skal gøre, hvis du får nogen af ovenstående tegn.
- **Diabetisk ketoacidose**, ses sjældent.
Nedenstående symptomer er tegnene på diabetisk ketoacidose (se også punkt 2 Advarsler og forsigtighedsregler):
 - forhøjet niveau af ketonstoffer i urinen eller blodet
 - hurtigt vægttab
 - kvalme eller opkastning
 - mavesmerter
 - udtalt tørst
 - hurtig og dyb vejrtrækning
 - forvirring
 - usædvanlig søvnighed eller træthed
 - dine ånde lugter sødligt, du har en sød eller metallisk smag i munden eller en forandret lugt af din urin eller sved.
 Dette kan forekomme uanset blodsukker-niveau. Lægen kan beslutte at stoppe behandlingen med Qtern midlertidigt eller permanent.
- **Nekrotiserende fasciitis i mellemkødet (Fourniers gangræn)**, en alvorlig bløddelsinfektion i kønsdelene eller området mellem kønsdelene og anus, som ses meget sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer).

Stop med at tage Qtern og kontakt straks en læge eller sygeplejerske, hvis du får nogen af de alvorlige bivirkninger ovenfor.

Andre bivirkninger, når du tager Qtern alene eller i kombination med metformin:

Meget almindelig

- infektion i de øvre luftveje, herunder:
 - infektion i den øvre del af brystet eller lungerne
 - bihulebetændelse med en følelse af smerte og hævelse bag kinder og øjne
 - betændelse i næse eller svælg (tegn på dette kan omfatte forkølelse eller ondt i halsen)

Almindelig

- infektion (trøske) på penis eller i skeden (tegn på dette kan være irritation, kløe, usædvanligt udflåd eller lugt)
- rygsmerter
- vandladning af større mængder urin end sædvanligt og hyppigere vandladning
- ændringer i mængden af kolesterol eller fedtstoffer i blodet (ses i blodprøver)
- øgning af antal røde blodlegemer (ses i blodprøver)
- nedsat kreatininclearance (ses i blodprøver) i begyndelsen af behandlingen
- svimmelhed
- træthed
- svære ledsmerter
- mavepine og fordøjelsesbesvær (dyspepsi)
- kvalme
- diarré
- betændelse i mave eller tarme, der normalt skyldes en infektion (gastroenteritis)
- hovedpine, muskelsmerter
- opkastning, mavekatar
- udslæt.

Ikke almindelig

- tørst
- forstoppelse
- natlig opvågning for at lade vandet
- tør mund
- vægttab
- forhøjet kreatinin (viser sig i laboratorieblodprøver) i begyndelsen af behandlingen
- forhøjet urea (viser sig i laboratorieblodprøver)
- udslæt på huden, der kan omfatte hævede områder, irriteret hud eller ubehagelig kløe
- vanskeligheder med at få eller opretholde erektion (impotens)
- svampeinfektion
- allergiske reaktioner
- kløe ved kønsorganerne (genital kløe eller vulvovaginal kløe) eller ubehag, når du lader vandet.

Ikke kendt (kan ikke beregnes ud fra forhåndenværende data)

- blærer på huden (bulløs pemfigoid)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkort og pakning efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Qtern indeholder:

- Aktive stoffer: saxagliptin og dapagliflozin
Hver tablet indeholder saxagliptinhydrochlorid svarende til 5 mg saxagliptin og dapagliflozinpropandiolmonohydrat svarende til 10 mg dapagliflozin.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - tabletkerne: mikrokrystallinsk cellulose (E460i), croscarmellosenatrium (E468) (se punkt 2 "Qtern indeholder natrium"), lactose (se punkt 2 "Qtern indeholder lactose"), magnesiumstearat (E470b), dental type silica (E551).
 - filmovertrek: polyvinylalkohol (E1203), macrogol 3350, titandioxid (E171), talcum (E553b), gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172).
 - prægeblæk: shellac, indigotin (E132).

Udseende og pakningsstørrelser

Qtern 5 mg/10 mg filmovertrukne tabletter er lysebrune til brune, bikonvekse, 0,8 cm runde, filmovertrukne tabletter med "5/10" trykt på den ene side og "1122" tryk på den anden side i blå blæk.

Qtern 5 mg/10 mg tabletter fås i aluminiumblister i pakningsstørrelser på 14, 28 eller 98 filmovertrukne tabletter i kalenderblister og 30 filmovertrukne tabletter i blister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Fremstiller

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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 40 809034100

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 00704500

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 (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>