

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Qtern 5 mg/10mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Saxagliptinhydrochlorid, entsprechend 5 mg Saxagliptin und Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O, entsprechend 10 mg Dapagliflozin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 40 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Hellbraune bis braune, bikonvexe, 0,8 cm runde Filmtablette mit dem Aufdruck „5/10“ auf der einen und dem Aufdruck „1122“ auf der anderen Seite in blauer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Qtern, eine fixe Kombination aus Saxagliptin und Dapagliflozin, ist bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert:

- zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin und/oder ein Sulfonylharnstoff (SU) und eine der Einzelkomponenten von Qtern den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren,
- wenn bereits eine Behandlung mit der freien Kombination aus Dapagliflozin und Saxagliptin erfolgt.

(Siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1 für vorhandene Daten zu untersuchten Kombinationen.)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist eine Tablette mit 5 mg Saxagliptin/10 mg Dapagliflozin einmal täglich (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Vergessene Dosis

Wenn eine Dosis vergessen wurde und es noch ≥ 12 Stunden bis zur nächsten Dosis sind, sollte die Dosis eingenommen werden. Wenn eine Dosis vergessen wurde und es < 12 Stunden bis zur nächsten Dosis sind, sollte die vergessene Dosis ausgelassen und die nächste Dosis zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min sollte keine Behandlung mit Qtern begonnen werden, und bei einer GFR, die dauerhaft weniger als 45 ml/min beträgt, sollte es

abgesetzt werden. Es sollte auch nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (*end-stage renal disease*, ESRD) angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

Basierend auf der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörungen

Dieses Arzneimittel kann bei Patienten mit leichter oder moderater Leberfunktionsstörung angewendet werden. Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung sollten vor Beginn und während der Behandlung entsprechend untersucht werden.

Es wird zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es wird keine Dosisanpassung aufgrund des Alters empfohlen. Die Nierenfunktion und das Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels sollten berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Qtern wird einmal täglich eingenommen. Es kann zu jeder beliebigen Tageszeit unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Tablette muss als Ganzes geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion in der Vorgeschichte, einschließlich anaphylaktischer Reaktion, anaphylaktischen Schocks und Angioödem, gegen irgendeinen Dipeptidylpeptidase-4-(DPP-4)-Inhibitor oder gegen irgendeinen Inhibitor des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT-2) (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 6.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von DPP-4-Inhibitoren wurde mit dem Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang gebracht. Die Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden: persistierende, starke Abdominalschmerzen. Besteht Verdacht auf eine Pankreatitis, muss dieses Arzneimittel abgesetzt werden. Wenn eine akute Pankreatitis bestätigt wird, darf die Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht wieder aufgenommen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Im Rahmen der Erfahrungen nach Markteinführung von Saxagliptin sind Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8).

Niereninsuffizienz

Die glykämische Wirksamkeit von Dapagliflozin ist von der Nierenfunktion abhängig. Die Wirksamkeit ist bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung reduziert und bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus (siehe Abschnitt 4.2). Bei Personen mit moderater Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/min) hatte ein höherer Anteil an mit Dapagliflozin behandelten Personen Nebenwirkungen im Sinne eines Anstiegs von Kreatinin, Phosphor, Parathormon (PTH) und Hypotonie im Vergleich zu Placebo. Bei Patienten mit einer GFR < 60 ml/min sollte keine Behandlung mit diesem Arzneimittel begonnen werden, und bei einer GFR, die dauerhaft weniger als 45 ml/min beträgt, sollte es abgesetzt werden. Die Anwendung von

Saxagliptin/Dapagliflozin als Kombinationspräparat wurde bei schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) nicht untersucht.

Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

- Vor Beginn der Therapie mit diesem Arzneimittel und danach mindestens einmal jährlich (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2).
- Vor Beginn einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, und danach in regelmäßigen Abständen.
- Wenn sich die Nierenfunktion einer moderaten Nierenfunktionsstörung nähert, mindestens 2- bis 4-mal pro Jahr. Wenn die Nierenfunktion dauerhaft bis unterhalb von GFR < 45 ml/min abfällt, sollte die Behandlung mit diesem Arzneimittel abgebrochen werden.

Anwendung bei Patienten mit Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels und/oder Hypotonie

Aufgrund des Wirkmechanismus von Dapagliflozin steigert dieses Arzneimittel die Diurese, dies kann zu einer mäßigen Abnahme des Blutdrucks führen, welches in klinischen Studien beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.1). Dies kann bei Patienten mit sehr hohem Blutzuckerspiegel ausgeprägter sein.

Mit Vorsicht sollte bei Patienten vorgegangen werden, für die ein Dapagliflozin-induzierter Blutdruckabfall ein Risiko darstellen könnte, wie zum Beispiel Patienten, die eine antihypertensive Behandlung erhalten mit einer Hypotonie in der Vorgeschichte, oder ältere Patienten.

Im Falle interkurrenter Erkrankungen, die zu einem Volumenmangel führen können (z. B. Magen-Darm-Erkrankungen), wird eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Messungen des Blutdrucks, Labortests, einschließlich Hämatokrit und der Elektrolyte) empfohlen. Bei Patienten, die einen Volumenmangel entwickeln, wird ein zeitweiliges Absetzen der Behandlung mit diesem Arzneimittel empfohlen, bis der Volumenmangel korrigiert worden ist (siehe Abschnitt 4.8).

Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es liegen begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien zu Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Die Dapagliflozin- und Saxagliptin-Exposition ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Saxagliptin/Dapagliflozin als Kombinationspräparat kann bei Patienten mit leichter oder moderater Leberfunktionsstörung angewendet werden. Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung sollten vor und während der Behandlung monitoriert werden. Dieses Arzneimittel wird für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Diabetische Ketoazidose

Seltene Fälle von diabetischer Ketoazidose (DKA), einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Fälle, wurden bei Patienten berichtet, die eine Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren einschließlich Dapagliflozin erhielten. In einer Reihe von Fällen zeigte sich ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel unter 14 mmol/l (250 mg/dl). Ob eine DKA mit größerer Wahrscheinlichkeit bei höheren Dosen von Dapagliflozin auftritt, ist nicht bekannt.

Das Risiko einer diabetischen Ketoazidose muss beim Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden. Unabhängig vom Blutzuckerspiegel sollten Patienten beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich auf eine Ketoazidose hin untersucht werden.

Bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine DKA besteht oder eine DKA diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit diesem Arzneimittel sofort abzusetzen.

Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist die Behandlung zu unterbrechen. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Ketonkörperkonzentration empfohlen. Die Ermittlung der Ketonkörperkonzentration im Blut ist der Ermittlung der Konzentration im Urin vorzuziehen. Die Behandlung mit Dapagliflozin kann fortgesetzt werden, wenn die Ketonkörperkonzentration normal ist und sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

Vor Beginn einer Behandlung mit diesem Arzneimittel sind Faktoren in der Anamnese des Patienten, die ihn für eine Ketoazidose prädisponieren könnten, abzuwägen.

Zu den Patienten, für die ein erhöhtes Risiko einer DKA bestehen könnte, gehören Patienten mit einer geringen Funktionsreserve der Beta-Zellen (z. B. Patienten mit Typ-2-Diabetes und niedrigem C-Peptid oder latentem Autoimmundiabetes bei Erwachsenen (LADA) oder Patienten mit anamnestisch bekannter Pankreatitis), Patienten mit Erkrankungen, die zu eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydrierung führen, Patienten bei denen die Insulindosis herabgesetzt wird und Patienten mit erhöhtem Insulinbedarf infolge einer akuten Krankheit, einer Operation oder Alkoholmissbrauchs. Bei diesen Patienten sind SGLT-2-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor zuvor eine DKA entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Saxagliptin/Dapagliflozin als Kombinationspräparat bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist bisher nicht belegt. Es sollte nicht für die Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes eingesetzt werden. In Typ-1-Diabetes-mellitus-Studien mit Dapagliflozin wurde DKA häufig berichtet.

Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von nekrotisierender Fasziiitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten gemeldet, die SGLT2-Hemmer einnahmen (siehe Abschnitt 4.8). Hierbei handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert.

Den Patienten sollte empfohlen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn bei ihnen die Symptome Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Erythem oder Schwellungen im Bereich der Genitalien oder des Perineums gleichzeitig mit Fieber oder Unwohlsein auftreten. Beachten Sie, dass im Vorfeld einer nekrotisierenden Fasziiitis Infektionen des Urogenitaltrakts oder Perinealabszesse auftreten können. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist Qtern abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung (u. a. die Gabe von Antibiotika und chirurgisches Debridement) einzuleiten.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Patienten angewendet werden, die schon einmal eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion gegen einen DPP-4-Inhibitor oder einen SGLT-2-Inhibitor hatten (siehe Abschnitt 4.3).

Im Rahmen der Erfahrungen mit Saxagliptin seit Markteinführung, einschließlich Spontanberichten und klinischen Studien, wurden folgende Nebenwirkungen während der Anwendung von Saxagliptin gemeldet: schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich einer anaphylaktischen Reaktion, eines anaphylaktischen Schocks und Angioödem. Wenn eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird, muss dieses Arzneimittel abgesetzt werden. Das Ereignis sollte bewertet und eine alternative Diabetes-Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Harnwegsinfektionen

Die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn ist möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfektionen verbunden; daher sollte ein zeitweiliges Absetzen dieses Arzneimittels während der Behandlung einer Pyelonephritis oder Urosepsis in Betracht gezogen werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten kann das Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels erhöht sein und eine Behandlung mit Diuretika ist wahrscheinlicher.

Bei älteren Patienten ist eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion wahrscheinlicher und/oder eine Behandlung mit Antihypertensiva ist wahrscheinlicher, die Veränderungen der Nierenfunktion bewirken können, wie zum Beispiel *angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACE-I) und Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker (ARB). Hinsichtlich der Überwachung der Nierenfunktion gelten für ältere Patienten die gleichen Empfehlungen wie für alle Patienten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1).

Therapeutische Erfahrungen mit diesem Arzneimittel bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter sind begrenzt und sehr begrenzt bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter.

Hauterkrankungen

In nicht-klinischen toxikologischen Studien mit Saxagliptin wurden ulzerative und nekrotisierende Hautläsionen an Extremitäten von Affen berichtet (siehe Abschnitt 5.3). In klinischen Studien mit Saxagliptin wurde keine erhöhte Inzidenz von Hautläsionen beobachtet. Nach Markteinführung wurde Hautausschlag in der DPP-4-Inhibitor-Klasse beschrieben. Hautausschlag ist zudem als Nebenwirkung dieses Arzneimittels bekannt (siehe Abschnitt 4.8). Daher wird eine Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung, Ulzera und Hautausschlag, wie es bei der Betreuung diabetischer Patienten Routine ist, empfohlen.

Bullöses Pemphigoid

Für die Anwendung von DPP-4-Inhibitoren, einschließlich Saxagliptin, wurden nach Markteinführung Fälle von bullösem Pemphigoid berichtet, die eine Hospitalisierung erforderlich machten. In den berichteten Fällen sprachen die Patienten typischerweise auf eine topische oder systemische immunsuppressive Behandlung sowie das Absetzen des DPP-4-Inhibitors an. Wenn ein Patient während der Behandlung mit Saxagliptin Blasen oder Erosionen entwickelt und ein bullöses Pemphigoid vermutet wird, sollte dieses Arzneimittel abgesetzt und erwogen werden, den Patienten für die Behandlung und Diagnose an einen Dermatologen zu überweisen (siehe Abschnitt 4.8).

Herzinsuffizienz

Es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Dapagliflozin bei Patienten mit NYHA-Klasse IV vor. Erfahrungen mit Saxagliptin bei Patienten mit NYHA-Klasse III-IV sind begrenzt.

In der SAVOR-Studie wurde ein geringer Anstieg der Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz bei den mit Saxagliptin behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo beobachtet, obwohl ein kausaler Zusammenhang nicht festgestellt werden konnte (siehe Abschnitt 5.1). Eine Zusatzanalyse wies nicht auf einen unterschiedlichen Effekt bezüglich der NYHA-Klassen hin.

Vorsicht ist geboten, wenn Saxagliptin/Dapagliflozin als Kombinationspräparat bei Patienten angewendet wird, die bekannte Risikofaktoren für eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz haben, wie zum Beispiel Herzinsuffizienz oder moderate bis schwere

Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer Herzinsuffizienz informiert und angehalten werden, derartige Symptome umgehend zu berichten.

Arthralgie

In Bezug auf DPP-4-Inhibitoren wurde nach Markteinführung über Gelenkschmerzen berichtet, die auch stark sein können (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten verspürten eine Linderung der Symptome nach Absetzen des Arzneimittels und bei einigen Patienten traten die Symptome bei erneuter Einnahme desselben oder eines anderen DPP-4-Inhibitors wieder auf. Nach Beginn der Behandlung können die Symptome rasch oder erst nach einer längeren Behandlungsdauer einsetzen. Stellt sich ein Patient mit starken Gelenkschmerzen vor, sollte die Weiterführung der Behandlung individuell beurteilt werden.

Immunsupprimierte Patienten

Immunsupprimierte Patienten, z. B. Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, oder Patienten, bei denen das humane Immunschwächesyndrom diagnostiziert wurde, wurden im klinischen Programm von Saxagliptin nicht untersucht. Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Saxagliptin/Dapagliflozin als Kombinationspräparat ist bei diesen Patienten nicht bekannt.

Amputationen der unteren Gliedmaßen

Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) sind in laufenden klinischen Langzeitstudien mit einem anderen SGLT-2-Inhibitor beobachtet worden. Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, ist nicht bekannt. Wie bei allen Diabetes-Patienten üblich, ist es wichtig, die Patienten hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten.

Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen Hypoglykämien auslösen

Sowohl Saxagliptin als auch Dapagliflozin können individuell das Risiko von Hypoglykämien erhöhen, wenn sie mit einem insulinotropen Wirkstoff kombiniert werden. Wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit einem insulinotropen Wirkstoff (Sulfonylharnstoff) angewendet wird, kann eine Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffs erforderlich sein, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu verringern (siehe Abschnitt 4.8).

Urin-Laborauswertungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Dapagliflozin fällt der Test auf Glucose im Harn bei Patienten, die dieses Arzneimittel einnehmen, positiv aus.

Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren

Die Anwendung von CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin und Rifampicin kann die blutzuckersenkende Wirkung dieses Arzneimittels reduzieren. Die Blutzuckerkontrolle sollte bewertet werden, wenn das Arzneimittel als Begleitmedikation mit einem starken CYP3A4/5-Induktor angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

Lactose

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

Dapagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko für eine Dehydrierung und eine Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen Hypoglykämien auslösen

Wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit einem insulinotropen Wirkstoff (Sulfonylharnstoff) angewendet wird, kann eine Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffs erforderlich sein, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Saxagliptin: Die Metabolisierung von Saxagliptin erfolgt hauptsächlich über Cytochrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozin: Die Metabolisierung von Dapagliflozin erfolgt hauptsächlich über Glucuronid-Konjugation, vermittelt über die UDP-Glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

Interaktionen mit anderen oralen antidiabetischen oder kardiovaskulären Arzneimitteln

Saxagliptin: Saxagliptin veränderte die Pharmakokinetik von Dapagliflozin, Metformin, Glibenclamid, Pioglitazon, Digoxin, Diltiazem oder Simvastatin nicht bedeutsam. Diese Arzneimittel veränderten die Pharmakokinetik von Saxagliptin oder dessen aktiven Hauptmetaboliten nicht.

Dapagliflozin: Dapagliflozin veränderte die Pharmakokinetik von Saxagliptin, Metformin, Pioglitazon, Sitagliptin, Glimperid, Voglibose, Hydrochlorothiazid, Bumetanid, Valsartan oder Simvastatin nicht bedeutsam. Diese Arzneimittel veränderten die Pharmakokinetik von Dapagliflozin nicht.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Saxagliptin oder Dapagliflozin

Saxagliptin: Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin mit dem mäßigen CYP3A4/5-Inhibitor Diltiazem erhöhte die C_{\max} von Saxagliptin um 63 % bzw. die AUC um das 2,1-Fache. Die entsprechenden Werte für den aktiven Metaboliten wurden dabei um 44 % bzw. 34 % gesenkt. Diese pharmakokinetischen Effekte sind nicht klinisch relevant und bedürfen keiner Dosisanpassung.

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin und dem starken CYP3A4/5-Inhibitor Ketoconazol erhöhte die C_{\max} von Saxagliptin um 62 % bzw. die AUC um das 2,5-Fache. Die entsprechenden Werte für den aktiven Metaboliten wurden dabei um 95 % bzw. 88 % gesenkt. Diese pharmakokinetischen Effekte sind nicht klinisch relevant und bedürfen keiner Dosisanpassung.

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin mit dem starken CYP3A4/5-Induktor Rifampicin reduzierte die C_{\max} von Saxagliptin um 53 % und die AUC um 76 %. Der Anteil des aktiven Metaboliten und die Hemmung der Plasma-DPP-4-Aktivität wurden innerhalb des Dosierungsintervalls durch Rifampicin nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin und CYP3A4/5-Induktoren mit Ausnahme von Rifampicin (wie Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital und Phenytoin) wurde nicht untersucht und kann zu verringerten Plasmakonzentrationen von Saxagliptin und einer erhöhten Konzentration seines Hauptmetaboliten führen. Die Blutzuckerkontrolle sollte sorgfältig bewertet werden, wenn Saxagliptin gleichzeitig mit starken CYP3A4/5-Induktoren angewendet wird.

In Studien mit gesunden Probanden wurde weder die Pharmakokinetik von Saxagliptin noch die seines Hauptmetaboliten durch Metformin, Glibenclamid, Pioglitazon, Digoxin, Simvastatin, Omeprazol, Antazida oder Famotidin signifikant verändert.

Dapagliflozin: Nach gleichzeitiger Anwendung von Dapagliflozin und Rifampicin (einem Induktor verschiedener aktiver Transporter und Wirkstoff-metabolisierender Enzyme) wurde eine 22 %ige Abnahme der systemischen Exposition (AUC) gegenüber Dapagliflozin beobachtet, jedoch ohne klinisch bedeutsame Auswirkungen auf die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn über 24 Stunden. Es wird keine Dosisanpassung empfohlen. Ein klinisch relevanter Effekt mit anderen Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital) ist nicht zu erwarten.

Nach gleichzeitiger Anwendung von Dapagliflozin und Mefenaminsäure (einem UGT1A9-Inhibitor) wurde eine 55 %ige Zunahme der systemischen Exposition gegenüber Dapagliflozin beobachtet, jedoch ohne klinisch bedeutsame Auswirkungen auf die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn über 24 Stunden.

Auswirkungen von Saxagliptin oder Dapagliflozin auf andere Arzneimittel

Saxagliptin: Saxagliptin veränderte die Pharmakokinetik von Metformin, Glibenclamid (ein CYP2C9-Substrat), Pioglitazon [ein (Haupt-) CYP2C8- und ein (Neben-) CYP3A4-Substrat], Digoxin (ein P-gp-Substrat), Simvastatin (ein CYP3A4-Substrat), wirksamen Bestandteilen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums (Ethinylestradiol und Norgestimat), Diltiazem bzw. Ketoconazol nicht bedeutsam.

Dapagliflozin: In Wechselwirkungsstudien mit gesunden Probanden, in denen hauptsächlich ein Einzeldosis-Design angewendet wurde, veränderte Dapagliflozin nicht die Pharmakokinetik von Metformin, Pioglitazon [ein (Haupt-) CYP2C8- und ein (Neben-) CYP3A4-Substrat], Sitagliptin, Glimepirid (ein CYP2C9-Substrat), Hydrochlorothiazid, Bumetanid, Valsartan, Digoxin (einem P-gp-Substrat) oder Warfarin (S-Warfarin, einem CYP2C9-Substrat), oder die blutgerinnungshemmenden Wirkungen von Warfarin gemäß INR-Messung. Die Kombination einer Dapagliflozin-Einzeldosis von 20 mg und Simvastatin (einem CYP3A4-Substrat) führte zu einem 19 %igen Anstieg der AUC von Simvastatin und zu einem 31 %igen Anstieg der AUC von Simvastatinsäure. Die Erhöhung der Expositionen gegenüber Simvastatin und Simvastatinsäure wird nicht als klinisch relevant erachtet.

Störung des 1,5-Anhydroglucitol- (1,5-AG) Assays

Die Überwachung der glykämischen Kontrolle mit einem 1,5-AG-Assay wird nicht empfohlen, da 1,5-AG-Messungen bei Patienten, die SGLT-2-Inhibitoren einnehmen, für die Bewertung der glykämischen Kontrolle nicht zuverlässig sind. Es wird geraten, andere Methoden zur Überwachung der glykämischen Kontrolle zu verwenden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Saxagliptin und Dapagliflozin bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Tierstudien mit Saxagliptin haben Reproduktionstoxizität bei hohen Dosen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Studien mit Dapagliflozin an Ratten haben eine Toxizität bezüglich der Nierenausbildung während des Zeitraums gezeigt, der dem zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel beim Menschen entspricht (siehe Abschnitt 5.3). Daher sollte Qtern während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Qtern abgebrochen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Saxagliptin und Dapagliflozin und/oder deren Metabolite in die Muttermilch übertreten. Tierstudien haben einen Übergang von Saxagliptin und/oder Metabolite in die Milch gezeigt. Vorhandene pharmakodynamische/toxikologische Daten aus tierexperimentellen Studien haben einen Übergang von Dapagliflozin/Metabolite in die Milch gezeigt, ebenso wie pharmakologisch vermittelte Wirkungen bei den gestillten Nachkommen (siehe Abschnitt 5.3). Ein

Risiko für die Neugeborenen/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Qtern sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Wirkung von Saxagliptin und Dapagliflozin auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Bei männlichen und weiblichen Ratten zeigte Dapagliflozin bei keiner der untersuchten Dosen Auswirkungen auf die Fertilität. Auswirkungen auf die Fertilität wurden bei Anwendung hoher Dosen von Saxagliptin, die zu offensichtlichen Anzeichen von Toxizität führten, an männlichen und weiblichen Ratten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Qtern hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Fahren oder beim Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass in Zusammenhang mit der kombinierten Anwendung von Saxagliptin und Dapagliflozin in Studien über Schwindel berichtet wurde. Bei Anwendung in Kombination mit anderen Antidiabetika, die bekanntermaßen eine Hypoglykämie verursachen können (z. B. Sulfonylharnstoffe), sollten Patienten darüber hinaus auf das Risiko einer Hypoglykämie aufmerksam gemacht werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils von Saxagliptin plus Dapagliflozin

Die Kombination aus Saxagliptin 5 mg und Dapagliflozin 10 mg wurde bei 1 169 Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) und unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin in drei randomisierten, doppelblinden, aktiv-/placebokontrollierten, in parallelen Gruppen durchgeführten klinischen multizentrischen Phase-3-Studien bis zu 52 Wochen untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Die gepoolte Sicherheitsanalyse umfasste 3 Behandlungsgruppen: Saxagliptin plus Dapagliflozin plus Metformin (492 Personen), Saxagliptin plus Metformin (336 Personen) und Dapagliflozin plus Metformin (341 Personen). Das Sicherheitsprofil der kombinierten Anwendung von Saxagliptin plus Dapagliflozin plus Metformin war vergleichbar mit den Nebenwirkungen, die bei den jeweiligen Monokomponenten festgestellt wurden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Qtern sind Infektionen der oberen Atemwege (sehr häufig), Hypoglykämie bei Einnahme zusammen mit SU (sehr häufig) und Harnwegsinfektionen (häufig). Eine diabetische Ketoazidose kann selten auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Das Sicherheitsprofil basiert auf den zusammengefassten Daten der gepoolten Sicherheitsdaten aus Studien zur Saxagliptin/Dapagliflozin-Kombination sowie auf klinischen Studien, Sicherheitsstudien nach der Zulassung und Erfahrungen mit den Einzelkomponenten nach der Markteinführung. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1. Zusammenstellung der berichteten Nebenwirkungen

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig^A	Gelegent- lich^B	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankun- gen	Infektio- nen der oberen Atem- wege ¹	Harnwegs- infektionen ² Vulvovagini- tis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genital- bereichs ³ Gastroenteri- tis ^D	Pilz- infektionen		Nekrotisie- rende Fasziitis des Perineums (Fournier- Gan- grän) ^{C,F,7}	
Erkrankun- gen des Immun- systems			Überem- pfindlich- keitsreak- tionen ^C	Anaphylak- -tische Reaktionen einschließ- lich anaphylak- tischen Schocks ^C		
Stoffwechsel- und Ernäh- rungs- störungen	Hypogly- kämie ^D (bei An- wendung mit SU)	Dyslipidämie ⁴	Volumen- mangel ^F , Durst	Diabetisch e Ketoazido- se ^{F,G,7}		
Erkrankun- gen des Nerven- systems		Kopfschmer- zen, Schwindel				
Erkrankun- gen des Gastro- intestinal- trakts		Abdominale Schmerzen ^C , Durchfall, Verdauungs- störungen ^D , Gastritis ^D , Übelkeit ^C , Erbrechen ^D	Ver- stopfung, Mund- trocken- heit, Pankreati- tis ^C			
Erkrankun- gen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes		Hautausschlag ⁵	Dermati- tis ^C , Pruri- tus ^C , Urtikaria ^C	Angio- ödem ^C		Bullöses Pemphi- goid ^{C,7}
Skelettmus- kulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankunge n		Arthralgie, Rücken- schmerzen, Muskel- schmerzen ^D				

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig ^A	Gelegent- lich ^B	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankun- gen der Nieren und Harnwege		Dysurie, Polyurie ^{D,6}	Nykturie			
Erkrankun- gen der Geschlechts- organe und der Brust- drüse			Erektile Dysfunk- tion, Pruritus genitalis, Pruritus vulvovagi- nalis			
Allgemeine Erkrankun- gen und Beschwerden am Verab- reichungsort		Müdigkeit ^D , periphere Ödeme ^D				
Untersuchun- gen		Verminderte renale Kreatinin- Clearance zu Beginn der Behandlung ^F , erhöhter Hämatokrit ^E	Erhöhtes Kreatinin im Blut zu Beginn der Behandlung ^F , erhöhter Harnstoff im Blut, Gewichts- reduktion			

- ^A Nebenwirkungen, die bei ≥ 2 % der mit der Kombination aus Saxagliptin + Dapagliflozin behandelten Patienten in der gepoolten Sicherheitsanalyse berichtet wurden, bzw. falls diese in der gepoolten Sicherheitsanalyse < 2 % angegeben wurden, beruhen sie auf den Daten für die jeweiligen Monokomponenten.
- ^B Die Häufigkeitsangaben für alle gelegentlichen Nebenwirkungen beruhen auf den Daten für die jeweiligen Monokomponenten.
- ^C Die Nebenwirkung stammt aus den Daten von Saxagliptin bzw. Dapagliflozin im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung.
- ^D Die Nebenwirkungen wurden für eine der Monokomponenten bei ≥ 2 % der Patienten berichtet und ≥ 1 % häufiger als unter Placebo, aber nicht in der gepoolten Analyse.
- ^E Hämatokrit-Werte > 55 % wurden bei 1,3 % der mit Dapagliflozin 10 mg behandelten Personen berichtet versus 0,4 % bei Personen, die Placebo erhielten.
- ^F Die Häufigkeit basiert auf Ereignissen im klinischen Dapagliflozin-Studienprogramm.
- ^G Berichtet in der kardiovaskulären *Outcome*-Studie mit Dapagliflozin mit Typ-2-Diabetes-Patienten (DECLARE). Die Häufigkeit basiert auf der jährlichen Rate.
- ¹ Infektionen der oberen Atemwege schließen die folgenden Standardbegriffe ein: Nasopharyngitis, Influenza, Infektion der oberen Atemwege, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, bakterielle Pharyngitis, Tonsillitis, akute Tonsillitis, Laryngitis, virale Pharyngitis und Virusinfektion der oberen Atemwege.
- ² Harnwegsinfektionen schließen die folgenden Standardbegriffe ein: Harnwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen mit *Escherichia*, Pyelonephritis und Prostatitis.
- ³ Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs schließen die folgenden Standardbegriffe ein: vulvovaginale Pilzinfektion, Balanoposthitis, genitale Pilzinfektion, vaginale Infektion und Vulvovaginitis.
- ⁴ Dyslipidämie schließt die folgenden Standardbegriffe ein: Dyslipidämie, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie.
- ⁵ Hautausschlag wurde im Rahmen der Anwendung von Saxagliptin und Dapagliflozin nach Markteinführung identifiziert. Standardbegriffe, berichtet in klinischen Studien mit Dapagliflozin, in der Reihenfolge der Häufigkeit beinhalten: Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, juckender

Hautausschlag, makulärer Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, pustulöser Hautausschlag, vesikulärer Hautausschlag und erythematöser Hautausschlag.

⁶ Polyurie schließt die folgenden Standardbegriffe ein: Polyurie und Pollakisurie.

⁷ siehe Abschnitt 4.4

SU = Sulfonylharnstoff

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs

Saxagliptin/Dapagliflozin-Kombination: Die berichteten unerwünschten Ereignisse Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs aus der gepoolten Sicherheitsanalyse reflektierten das Sicherheitsprofil von Dapagliflozin. Unerwünschte Ereignisse einer Genitalinfektion wurden bei 3,0 % der Patienten in der Saxagliptin-plus-Dapagliflozin-plus-Metformin-Gruppe berichtet, bei 0,9 % der Patienten in der Saxagliptin-plus-Metformin-Gruppe und bei 5,9 % der Patienten in der Dapagliflozin-plus-Metformin-Gruppe. Die Mehrzahl der durch eine Genitalinfektion bedingten unerwünschten Ereignisse wurde bei Frauen berichtet (84 % der Personen mit einer Genitalinfektion), waren von leichter oder mäßiger Intensität, traten einmalig auf und die meisten Patienten setzten die Therapie fort.

Hypoglykämie

In der gepoolten Sicherheitsanalyse betrug die Gesamthäufigkeit der Hypoglykämiefälle (alle gemeldeten Ereignisse einschließlich derer mit einem Nüchternblutzucker (*fasting plasma glucose*, FPG) von $\leq 3,9$ mmol/l aus dem Zentrallabor) 2,0 % bei den mit 5 mg Saxagliptin plus 10 mg Dapagliflozin und plus Metformin (Kombinationstherapie) behandelten Patienten, 0,6 % in der Saxagliptin-plus-Metformin-Gruppe und 2,3 % in der Dapagliflozin-plus-Metformin-Gruppe.

In einer 24-wöchigen Studie, in der die Kombination von Saxagliptin und Dapagliflozin plus Metformin mit oder ohne SU mit Insulin plus Metformin mit oder ohne SU verglichen wurde, betrug die Gesamthäufigkeit der Hypoglykämiefälle bei Patienten ohne eine Hintergrundtherapie mit SU 12,7 % für die Kombinationstherapie im Vergleich zu 33,1 % für Insulin. Die Gesamthäufigkeit der Hypoglykämiefälle in zwei Studien über jeweils 52 Wochen, in der die Kombinationstherapie mit Glimperid (SU) verglichen wurde, betrug: in der ersten Studie 4,2 % für die Kombinationstherapie im Vergleich zu 27,9 % für Glimperid plus Metformin im Vergleich zu 2,9 % für Dapagliflozin plus Metformin; in der zweiten Studie 18,5 % für die Kombinationstherapie im Vergleich zu 43,1 % für Glimperid plus Metformin.

Volumenmangel

Saxagliptin/Dapagliflozin-Kombination: Ereignisse, die auf einen Volumenmangel (Hypotension, Dehydrierung und Hypovolämie) hinweisen, wurden bei zwei Patienten (0,4 %) in der Saxagliptin plus Dapagliflozin plus Metformin Gruppe gemeldet (ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis [SUE], Synkope, und ein UE, verringerte Urinausscheidung) sowie bei 3 Patienten (0,9 %) in der Dapagliflozin plus Metformin Gruppe (2 UEs Synkope und 1 UE Hypotonie).

Ereignisse im Zusammenhang mit verminderter Nierenfunktion

Saxagliptin/Dapagliflozin-Kombination: In der gepoolten Sicherheitsanalyse betrug die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit verminderter Nierenfunktion 2,0 % bei Patienten in der Saxagliptin plus Dapagliflozin plus Metformin Gruppe, 1,8 % bei Patienten in der Saxagliptin plus Metformin Gruppe und 0,6 % bei Patienten in der Dapagliflozin plus Metformin Gruppe. Patienten mit unerwünschten Ereignissen von beeinträchtigter Nierenfunktion hatten zu Beginn niedrigere mittlere eGFR-Werte: 61,8 ml/min/1,73 m² im Vergleich zu 93,6 ml/min/1,73 m² in der Gesamtpopulation. Die meisten Ereignisse wurden als nicht schwerwiegend bewertet, waren von leichter bis moderater Intensität und bildeten sich zurück. Die Veränderung der mittleren eGFR gegenüber dem Ausgangswert betrug in Woche 24 -1,17 ml/min/1,73 m² in der Saxagliptin plus Dapagliflozin plus Metformin Gruppe, -0,46 ml/min/1,73 m² in der Saxagliptin plus Metformin Gruppe und 0,81 ml/min/1,73 m² in der Dapagliflozin plus Metformin Gruppe.

Dapagliflozin: Nebenwirkungen im Zusammenhang mit erhöhtem Kreatinin wurden für Dapagliflozin als Einzelsubstanz berichtet. Die Kreatininerhöhungen waren bei fortgesetzter Behandlung im Allgemeinen vorübergehend bzw. nach Absetzen der Therapie reversibel.

Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle einer Fournier-Gangrän bei Patienten gemeldet, die SGLT-2-Hemmer einschließlich Dapagliflozin einnahmen (siehe Abschnitt 4.4).

In der kardiovaskulären *Outcome*-Studie mit Dapagliflozin (DECLARE) mit 17 160 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einer medianen Expositionszeit von 48 Monaten wurden insgesamt 6 Fälle einer Fournier-Gangrän berichtet, einer in der Dapagliflozin-Behandlungsgruppe und 5 in der Placebogruppe.

Diabetische Ketoazidose

In der kardiovaskulären *Outcome*-Studie mit Dapagliflozin (DECLARE) mit einer medianen Expositionszeit von 48 Monaten wurden DKA-Ereignisse bei 27 Patienten in der Dapagliflozin-10-mg-Gruppe und bei 12 Patienten in der Placebogruppe berichtet. Die Fälle traten über den Studienzeitraum gleichmäßig verteilt auf. Von den 27 Patienten mit DKA-Ereignis in der Dapagliflozingruppe erhielten 22 zum Zeitpunkt des Ereignisses gleichzeitig eine Behandlung mit Insulin. Auslösende Faktoren für die DKA waren so, wie für eine Population mit Typ-2-Diabetes erwartet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Harnwegsinfektionen

Saxagliptin/Dapagliflozin-Kombination: In der gepoolten Sicherheitsanalyse waren Harnwegsinfektionen (HI) über die 3 Behandlungsgruppen hinweg ausgewogen: 5,7 % in der Saxagliptin plus Dapagliflozin plus Metformin Gruppe, 7,4 % in der Saxagliptin plus Metformin Gruppe und 5,6 % in der Dapagliflozin plus Metformin Gruppe. Ein Patient in der Saxagliptin plus Dapagliflozin plus Metformin Gruppe hatte ein SUE, Pyelonephritis, und brach die Behandlung ab. Die Mehrzahl der durch eine Harnwegsinfektion bedingten UEs trat bei Frauen auf (81 % der Patienten mit HI), waren von leichter oder mäßiger Intensität, traten einmalig auf und die meisten Patienten setzten die Therapie fort.

Laborbefunde

Abnahme der Lymphozytenzahl

Saxagliptin: In einem Pool aus 5 Placebo-kontrollierten Studien wurde gegenüber Placebo eine leichte Abnahme der absoluten Lymphozytenzahl beobachtet, ca. 100 Zellen/Mikroliter. Die mittlere absolute Lymphozytenzahl blieb bei einer täglichen Dosierung über einen Zeitraum von 102 Wochen stabil. Dieser Rückgang in der mittleren absoluten Lymphozytenzahl wurde nicht mit klinisch relevanten unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang gebracht.

Lipide

Saxagliptin/Dapagliflozin-Kombination: Daten aus den Behandlungsarmen mit Saxagliptin plus Dapagliflozin plus Metformin in 3 Phase-3-Studien zeigten Tendenzen zu einer mittleren prozentualen Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert (auf das nächste Zehntel gerundet) bei Gesamtcholesterin (Total C) (zwischen 0,4 % und 3,8 %), LDL-C (zwischen 2,1 % und 6,9 %) und HDL-C (zwischen 2,3 % und 5,2 %), einhergehend mit einer mittleren prozentualen Verringerung gegenüber dem Ausgangswert bei den Triglyceriden (zwischen -3,0 % und -10,8 %).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Saxagliptin/Dapagliflozin-Kombination: Von den 1 169 Patienten, die in den gepoolten Sicherheitsdaten aus den 3 klinischen Prüfungen behandelt wurden, waren 1 007 Patienten (86,1 %) im Alter von < 65 Jahren, 162 Patienten (13,9 %) waren ≥ 65 Jahre alt und 9 Patienten (0,8 %) waren ≥ 75 Jahre alt. Im Allgemeinen ähnelten die am häufigsten vorkommenden unerwünschten Ereignisse, die für Patienten ≥ 65 Jahre berichtet wurden, denen der Patienten < 65 Jahre. Die therapeutische

Erfahrung ist begrenzt bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter und sehr begrenzt bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es sind keine Informationen zur Überdosierung mit Saxagliptin/Dapagliflozin als Kombinationspräparat verfügbar. Im Falle einer Überdosierung sollte in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten eine angemessene supportive Behandlung erfolgen.

Saxagliptin

Saxagliptin hatte keinen klinisch bedeutsamen Effekt auf das QTc-Intervall oder die Herzfrequenz bei oralen Dosen bis zu 400 mg täglich über 2 Wochen (dem 80-Fachen der empfohlenen Dosis). Saxagliptin und dessen Hauptmetabolit werden mittels Hämodialyse entfernt (23 % der Dosis über vier Stunden).

Dapagliflozin

Dapagliflozin zeigte bei gesunden Probanden keine Toxizität bei oralen Einzeldosen von bis zu 500 mg (dem 50-Fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen). Diese Probanden hatten nachweisbar Glukose im Urin über einen dosisabhängigen Zeitraum (mindestens 5 Tage für die 500-mg-Dosis). Es gab keine Meldungen von Dehydratation, Hypotonie oder Elektrolytstörungen und keinen klinisch bedeutsamen Effekt auf das QTc-Intervall. Die Inzidenz von Hypoglykämie war ähnlich zu Placebo. In klinischen Studien, in denen einmal tägliche Dosen von bis zu 100 mg (dem 10-Fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen) über 2 Wochen an gesunde Probanden und an Patienten mit Typ-2-Diabetes gegeben wurden, war die Inzidenz der Hypoglykämie im Vergleich zu Placebo leicht erhöht und nicht dosisabhängig. Die Nebenwirkungshäufigkeiten, einschließlich Dehydratation oder Hypotonie, waren ähnlich zu Placebo und es gab keine klinisch bedeutsamen, dosisabhängigen Veränderungen der Laborparameter, einschließlich der Serumelektrolyte und Biomarker der Nierenfunktion. Die Elimination von Dapagliflozin mittels Hämodialyse wurde nicht untersucht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD21

Wirkmechanismus

Dieses Arzneimittel kombiniert Saxagliptin und Dapagliflozin mit sich ergänzenden Wirkmechanismen, um die Blutzuckerkontrolle zu verbessern. Saxagliptin fördert die glucosevermittelte Insulinsekretion (Inkretineffekt) durch die selektive Inhibition der Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Dapagliflozin, ein selektiver Inhibitor des Natrium-Glucose-Cotransporter 2 (SGLT-2), inhibiert die renale Glucose-Rückresorption unabhängig von Insulin. Die Wirkungen beider Arzneimittel werden durch den Plasma-Glucose-Spiegel reguliert.

Saxagliptin ist ein hoch potenter (K_i : 1,3 nM), selektiver, reversibler und kompetitiver Inhibitor von DPP-4, einem Enzym, das für den Abbau von Inkretinhormonen verantwortlich ist. Dies führt zu einem glucoseabhängigen Anstieg der Insulinsekretion und somit zu einer Verminderung der Nüchtern- und postprandialen Blut-Glucosekonzentrationen.

Dapagliflozin ist ein hoch potenter (K_i : 0,55 nM), selektiver und reversibler Inhibitor des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT2). Dapagliflozin blockiert die Rückresorption von filtrierter Glucose aus dem S1-Segment des Nierentubulus und senkt so effektiv den Blutzucker auf Glucose-abhängige und Insulin-unabhängige Weise. Dapagliflozin verbessert sowohl die Nüchtern- als auch die postprandialen Plasma-Glucosespiegel, indem es die renale Glucose-Rückresorption senkt und zur Glucose-Ausscheidung mit dem Harn führt. Die erhöhte Glucose-Ausscheidung mit dem Harn durch SGLT2-Inhibition ruft eine osmotische Diurese hervor und kann zu einer Reduktion des systolischen Blutdrucks führen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes führte die Gabe von Saxagliptin zu einer 24-stündigen Hemmung der DPP-4-Enzymaktivität. Die Hemmung der Plasma-DPP-4-Aktivität durch Saxagliptin über mindestens 24 Stunden nach oraler Gabe von Saxagliptin ist auf die hohe Potenz, die hohe Affinität und auf die verlängerte Bindung an das aktive Zentrum zurückzuführen. Nach einer oralen Glucose-Einnahme bewirkte dies einen 2- bis 3-fachen Anstieg der freien Konzentrationen von *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) und *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP), verringerten Glucagonkonzentrationen und einer erhöhten Beta-Zell-Sensitivität, was zu höheren Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen führte. Der Anstieg der Insulinausschüttung aus den pankreatischen Beta-Zellen und die Abnahme der Glucagonausschüttung aus den pankreatischen Alpha-Zellen waren mit niedrigeren Nüchtern-Glucosekonzentrationen und einem geringeren Glucose-Ausschlag nach einer oralen Glucose-Einnahme oder einer Mahlzeit verbunden.

Die glucosurische Wirkung von Dapagliflozin wird nach der ersten Dosis beobachtet, dauert kontinuierlich über das 24-stündige Dosierungsintervall an und bleibt über die Dauer der Behandlung bestehen. Nach Gabe von Dapagliflozin wurde bei gesunden Probanden und bei Personen mit Typ-2-Diabetes mellitus ein Anstieg der mit dem Urin ausgeschiedenen Glucosemenge beobachtet. Bei Personen mit Typ-2-Diabetes mellitus wurden pro Tag ca. 70 g Glucose über den Urin ausgeschieden (entsprechend 280 kcal/Tag) bei einer Dapagliflozin-Dosis von 10 mg/Tag über 12 Wochen. Ein Beleg für eine anhaltende Glucose-Exkretion wurde bei Personen mit Typ-2-Diabetes mellitus gesehen, die Dapagliflozin 10 mg/Tag bis zu 2 Jahre lang erhielten. Die Harnsäure-Exkretion mit dem Harn war ebenfalls vorübergehend erhöht (für 3-7 Tage) und wurde von einer anhaltenden Reduktion der Serum-Harnsäurekonzentration begleitet. Nach 24 Wochen bewegten sich die Reduktionen der Serum-Harnsäurekonzentrationen zwischen -48,3 bis -18,3 Mikromol/l (-0,87 bis -0,33 mg/dl).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von 5 mg Saxagliptin/10 mg Dapagliflozin in fixer Kombination wurde in drei randomisierten, doppelblinden, aktiv-/Placebo-kontrollierten klinischen Phase-3-Studien mit 1 169 Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus bewertet. Es wurde eine Studie über 24 Wochen durchgeführt, in der Saxagliptin und Dapagliflozin gleichzeitig zu Metformin hinzugegeben wurden. Zwei *Add-on*-Therapiestudien, in denen entweder Dapagliflozin zu Saxagliptin plus Metformin oder Saxagliptin zu Dapagliflozin plus Metformin hinzugegeben wurden, wurden ebenfalls über 24 Wochen durchgeführt, gefolgt von einer 28-wöchigen Verlängerungsphase der Behandlung. Das Sicherheitsprofil der kombinierten Anwendung von Saxagliptin plus Dapagliflozin war in diesen Studien bis zu 52 Wochen vergleichbar mit den Sicherheitsprofilen der Monokomponenten.

Blutzuckerkontrolle

Gleichzeitige Behandlung mit Saxagliptin und Dapagliflozin bei Patienten, die mit Metformin unzureichend eingestellt sind

Insgesamt 534 erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckerkontrolle mit Metformin allein ($HbA_{1c} \geq 8\%$ und $\leq 12\%$) nahmen an dieser 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Überlegenheitsstudie teil, um die gleichzeitige Ergänzung der Kombination aus Saxagliptin und Dapagliflozin zu Metformin zu vergleichen mit Saxagliptin (DDP-4-Inhibitor) oder Dapagliflozin (SGLT2-Inhibitor) in Ergänzung zu Metformin. Die Patienten wurden in eine von drei doppelblinden Behandlungsgruppen randomisiert, um Saxagliptin 5 mg und Dapagliflozin 10 mg in Ergänzung zu Metformin, Saxagliptin 5 mg und Placebo in Ergänzung zu Metformin oder Dapagliflozin 10 mg und Placebo in Ergänzung zu Metformin zu erhalten.

Die Saxagliptin und Dapagliflozin-Gruppe erreichte signifikant größere Reduktionen des HbA_{1c} -Wertes gegenüber sowohl der Saxagliptin- als auch der Dapagliflozin-Gruppe in Woche 24 (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2. HbA_{1c} in Woche 24 in einer aktiv-kontrollierten Studie, in der die Kombination aus Saxagliptin und Dapagliflozin bei gleichzeitiger Ergänzung zu Metformin mit der Ergänzung von entweder Saxagliptin oder Dapagliflozin zu Metformin verglichen wird

Wirksamkeitsparameter	Saxagliptin 5 mg + Dapagliflozin 10 mg + Metformin N=179 ²	Saxagliptin 5 mg + Metformin N=176 ²	Dapagliflozin 10 mg + Metformin N=179 ²
HbA_{1c} (%) in Woche 24¹			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,93	9,03	8,87
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (adjustierter Mittelwert ³) (95 % Konfidenzintervall [KI])	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Veränderung gegenüber Saxagliptin + Metformin (adjustierter Mittelwert ³) (95 % KI)	-0,59 ⁴ (-0,81; -0,37)	-	-
Veränderung gegenüber Dapagliflozin + Metformin (adjustierter Mittelwert ³) (95 % KI)	-0,27 ⁵ (-0,48; -0,05)	-	-

¹ LRM = *Longitudinal repeated measures*, Longitudinale Analyse wiederholter Messungen (unter Verwendung der Werte vor *Rescue*-Therapie).

² Randomisierte und behandelte Patienten

³ *Least-Squares*-Mittelwert, um den Ausgangswert adjustiert.

⁴ p-Wert < 0,0001.

⁵ p-Wert = 0,0166.

Die Mehrheit der Patienten in dieser Studie hatte einen HbA_{1c} -Ausgangswert von $> 8\%$ (siehe Tabelle 3). Unabhängig vom HbA_{1c} -Ausgangswert zeigte die Kombination von Saxagliptin und Dapagliflozin in Ergänzung zu Metformin durchgehend größere Reduktionen des HbA_{1c} -Wertes im Vergleich zu Saxagliptin oder Dapagliflozin allein in Ergänzung zu Metformin. In einer separaten präspezifizierten Subgruppenanalyse waren die mittleren Reduktionen des HbA_{1c} -Wertes gegenüber dem Ausgangswert generell größer bei Patienten mit höheren HbA_{1c} -Ausgangswerten.

Tabelle 3. HbA_{1c}-Subgruppenanalysen nach HbA_{1c}-Ausgangswert in Woche 24 bei randomisierten Personen

Behandlungen	Adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, nach HbA _{1c} -Ausgangswert		
	< 8,0 %	≥ 8 % bis < 9,0 %	≥ 9,0 %
Saxagliptin + Dapagliflozin + Metformin Korrigierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95 % KI)	-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 Adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95 % KI)	-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 Adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95 % KI)	-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 = Anzahl von Personen mit nichtfehlendem Ausgangswert und einem Wert in Woche 24.

Anteil an Patienten, der einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreicht

Einundvierzig (Komma) vier Prozent (41,4 %) (95 % KI [34,5; 48,2]) der Patienten in der Saxagliptin- und-Dapagliflozin-Kombinationsgruppe erreichten HbA_{1c}-Werte von weniger als 7 % im Vergleich zu 18,3 % (95 % KI [13,0; 23,5]) der Patienten in der Saxagliptin-Gruppe und 22,2 % (95 % KI [16,1; 28,3]) der Patienten in der Dapagliflozin-Gruppe.

Add-on-Therapie mit Dapagliflozin bei Patienten, die mit Saxagliptin plus Metformin unzureichend kontrolliert sind

Eine 24-wöchige randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie verglich die sequenzielle Anwendung von 10 mg Dapagliflozin in Ergänzung zu 5 mg Saxagliptin und Metformin mit der Anwendung von Placebo in Ergänzung zu 5 mg Saxagliptin (DPP-4-Inhibitor) und Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c} ≥ 7 % und ≤ 10,5 %). Dreihundertzwanzig (320) Personen wurden gleichmäßig randomisiert, entweder in die Dapagliflozin als *Add-on* zu Saxagliptin plus Metformin-Behandlungsgruppe oder in die Placebo plus Saxagliptin plus Metformin-Behandlungsgruppe. Patienten, die die initiale 24-wöchige Studienphase beendet hatten, waren für den Einschluss in eine kontrollierte 28-wöchige Langzeit-Verlängerungsstudie (52 Wochen) berechtigt.

In Woche 24 erreichte die Gruppe, die Dapagliflozin sequenziell als *Add-on* zu Saxagliptin und Metformin erhielt, statistisch signifikant größere HbA_{1c}-Reduktionen (p-Wert < 0,0001) gegenüber der Gruppe, die Placebo sequenziell als *Add-on* zu Saxagliptin plus Metformin erhielt (siehe Tabelle 4). Die in Woche 24 beobachtete Wirkung auf den HbA_{1c}-Wert blieb in Woche 52 erhalten.

Add-on-Therapie mit Saxagliptin bei Patienten, die mit Dapagliflozin plus Metformin unzureichend kontrolliert sind

Eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, durchgeführt mit Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c} ≥ 7 % und ≤ 10,5 %) unter Metformin und Dapagliflozin allein verglich die sequenzielle Anwendung von

5 mg Saxagliptin in Ergänzung zu 10 mg Dapagliflozin und Metformin mit der Anwendung von Placebo in Ergänzung zu 10 mg Dapagliflozin und Metformin. 153 Patienten wurden in die Saxagliptin als *Add-on* zu Dapagliflozin plus Metformin-Behandlungsgruppe randomisiert und 162 Patienten wurden in die Placebo als *Add-on* zu Dapagliflozin plus Metformin-Behandlungsgruppe randomisiert. Patienten, die die initiale 24-wöchige Studienphase abgeschlossen hatten, waren für den Einschluss in eine kontrollierte 28-wöchige Langzeit-Verlängerungsstudie (52 Wochen) berechtigt. Das Sicherheitsprofil von Saxagliptin in Ergänzung zu Dapagliflozin plus Metformin in der Langzeitbehandlungsphase stimmte mit dem zuvor im Rahmen der Erfahrungen in der klinischen Studie für die gleichzeitige Behandlung beobachteten und dem der 24-wöchigen Behandlungsphase dieser Studie überein.

In Woche 24 erreichte die Gruppe, die Saxagliptin sequenziell in Ergänzung zu Dapagliflozin und Metformin erhielt, statistisch signifikant größere HbA_{1c}-Reduktionen (p-Wert < 0,0001) gegenüber der Gruppe, die Placebo sequenziell in Ergänzung zu Dapagliflozin plus Metformin erhielt (siehe Tabelle 4). Die in Woche 24 beobachtete Wirkung auf den HbA_{1c}-Wert blieb in Woche 52 erhalten.

Tabelle 4. HbA_{1c}-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24, unter Ausschluss von Daten nach *Rescue* für randomisierte Patienten - Studien MB102129 und CV181168

Wirksamkeitsparameter	Sequenzielle klinische <i>Add-on</i> -Studien			
	Studie MB102129		Studie CV181168	
	Dapagliflozin 10 mg als <i>Add-on</i> zu Saxagliptin 5 mg + Metformin (N=160) [†]	Placebo + Saxagliptin 5 mg + Metformin (N=160) [†]	Saxagliptin 5 mg als <i>Add-on</i> zu Dapagliflozin 10 mg + Metformin (N=153) [†]	Placebo + Dapagliflozin 10 mg + Metformin (N=162) [†]
HbA_{1c} (%) in Woche 24*				
Ausgangswert (Mittelwert)	8,24	8,16	7,95	7,85
Veränderung gegenüber Ausgangswert (adjustierter Mittelwert [‡]) (95 % KI)	-0,82 (-0,96; 0,69)	-0,10 (-0,24; 0,04)	-0,51 (-0,63; -0,39)	-0,16 (-0,28; -0,04)
Differenz hinsichtlich HbA _{1c} -Effekt Adjustierter Mittelwert (95 % KI) p-Wert	-0,72 (-0,91; -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52; -0,18) < 0,0001	

* LRM = *Longitudinal repeated measures*, Longitudinale Analyse wiederholter Messungen (unter Verwendung der Werte vor *Rescue*-Therapie).

[†]N ist die Anzahl randomisierter und behandelter Patienten.

[‡]*Least-Squares*-Mittelwert, um den Ausgangswert adjustiert.

Anteil an Patienten, der einen HbA_{1c} < 7 % erreicht

Der Anteil an Patienten, der in Woche 24 in der Studie zur *Add-on*-Therapie mit Dapagliflozin in Ergänzung zu Saxagliptin plus Metformin einen HbA_{1c}-Wert < 7,0 % erreichte, war mit 38,0 % (95 % KI [30,9; 45,1]) höher in der Dapagliflozin plus Saxagliptin plus Metformin-Gruppe als in der Placebo plus Saxagliptin plus Metformin-Gruppe, 12,4 % (95 % KI [7,0; 17,9]). Der in Woche 24 beobachtete HbA_{1c}-Effekt hielt in Woche 52 an. Der Anteil an Patienten, der in Woche 24 einen HbA_{1c}-Wert < 7,0 % in der Studie zur *Add-on*-Behandlung mit Saxagliptin in Ergänzung zu Dapagliflozin und Metformin erreichte, war mit 35,5 % (95 % KI [28,2; 42,2]) höher in der Saxagliptin plus Dapagliflozin plus Metformin-Gruppe als in der Placebo plus Dapagliflozin plus Metformin-Gruppe, 23,1 % (95 % KI [16,9; 29,3]). Der in Woche 24 beobachtete HbA_{1c}-Effekt hielt in Woche 52 an.

Körpergewicht

In der Studie zur gleichzeitigen Behandlung betrug die adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert beim Körpergewicht -2,05 kg (95 % KI [-2,52; -1,58]) in Woche 24 (unter Ausschluss von Daten nach *rescue*) in der Saxagliptin 5 mg plus Dapagliflozin 10 mg plus Metformin-Gruppe und -2,39 kg (95 % KI [-2,87; -1,91]) in der Dapagliflozin 10 mg plus Metformin-Gruppe, während in der Saxagliptin 5 mg plus Metformin-Gruppe keine Veränderung auftrat (0,00 kg) (95 % KI [-0,48; 0,49]).

Blutdruck

Die Behandlung mit Saxagliptin/Dapagliflozin als Kombinationspräparat führte zu einer Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, die beim systolischen Blutdruck zwischen -1,3 und -2,2 mmHg lag und beim diastolischen Blutdruck zwischen -0,5 und -1,2 mmHg, bedingt durch dessen leicht diuretische Wirkung. Die geringe blutdrucksenkende Wirkung war über die Zeit konstant und eine ähnliche Anzahl an Personen hatte in Woche 24 einen systolischen Blutdruck < 130 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck < 80 mmHg über die Behandlungsgruppen hinweg.

Kardiovaskuläre Sicherheit

In einem Pool aus drei Studien wurden kardiovaskuläre (CV-) Ereignisse, die adjudiziert und als CV-Ereignisse bestätigt wurden, bei insgesamt 1,0 % der Patienten in der Saxagliptin plus Dapagliflozin plus Metformin Gruppe, bei 0,6 % in der Saxagliptin plus Metformin Gruppe und bei 0,9 % in der Dapagliflozin plus Metformin Gruppe berichtet.

Kardiovaskuläre Outcome-Studien mit Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus

Es wurden keine kardiovaskulären *Outcome*-Studien zur Bewertung der Saxagliptin/Dapagliflozin Kombination durchgeführt.

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

SAVOR war eine CV-Endpunktstudie mit 16 492 Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≥ 6,5 % und < 12 % (12 959 mit einer bestehenden CV-Erkrankung; 3 533 lediglich mit multiplen Risikofaktoren), die auf Saxagliptin (n=8 280) oder Placebo (n=8 212) als Ergänzung zu regionalen Standardbehandlungen von HbA_{1c}- und CV-Risikofaktoren randomisiert wurden. Die Studienpopulation schloss Patienten ≥ 65 Jahre (n=8 561) und ≥ 75 Jahre (n=2 330) mit normaler oder leicht eingeschränkter Nierenfunktion (n=13 916) ein sowie Patienten mit mäßig (n=2 240) oder schwer (n=336) eingeschränkter Nierenfunktion.

Der primäre Sicherheitsendpunkt (Nicht-Unterlegenheit) und Wirksamkeitsendpunkt (Überlegenheit) war ein kombinierter Endpunkt aus der Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden schweren, unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse (MACE): kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt oder nichttödlicher ischämischer Schlaganfall.

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren erreichte die Studie ihren primären Sicherheitsendpunkt und zeigte, dass Saxagliptin das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit

Typ-2-Diabetes im Vergleich zu Placebo nicht erhöht, wenn es zu einer etablierten Basistherapie ergänzt wird.

In Bezug auf MACE oder Gesamtmortalität wurde kein Vorteil beobachtet.

Eine Komponente des sekundären kombinierten Endpunkts, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, trat häufiger in der Saxagliptin-Gruppe (3,5 %) als in der Placebo-Gruppe (2,8 %) auf, mit einer nominal statistischen Signifikanz zugunsten von Placebo [HR=1,27; (95 % KI: 1,07; 1,51); p = 0,007]. Klinisch relevante Faktoren zur Vorhersage eines erhöhten relativen Risikos bei einer Saxagliptin-Behandlung konnten nicht endgültig identifiziert werden. Personen mit einem höheren Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz konnten, ungeachtet der zugeordneten Behandlung, durch bekannte Risikofaktoren für Herzinsuffizienz, wie z. B. Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte zu Studienbeginn oder eingeschränkte Nierenfunktion, identifiziert werden. Allerdings war das Risiko bezüglich der primären oder sekundären zusammengesetzten Endpunkte oder der Gesamtmortalität bei Saxagliptin-Patienten, die zu Studienbeginn eine Herzinsuffizienz oder eine eingeschränkte Nierenfunktion in der Vorgeschichte hatten, im Vergleich zu Placebo nicht erhöht.

Ein weiterer sekundärer Endpunkt, Gesamtmortalität, trat mit einer Häufigkeit von 5,1 % in der Saxagliptin-Gruppe und mit 4,6 % in der Placebo-Gruppe auf. Kardiovaskuläre Todesfälle waren über die Behandlungsgruppen hinweg ausgewogen. In Bezug auf nicht-kardiovaskuläre Todesfälle gab es ein numerisches Ungleichgewicht mit mehr Ereignissen unter Saxagliptin (1,8 %) als unter Placebo (1,4 %) [HR = 1,27; (95 % KI 1,00; 1,62); P = 0,051].

Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)

Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) war eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studie, die durchgeführt wurde, um die Wirkung von Dapagliflozin auf kardiovaskuläre Endpunkte im Vergleich zu Placebo bei Anwendung zusätzlich zur bestehenden Hintergrundtherapie zu bestimmen. Alle Patienten hatten Typ-2-Diabetes mellitus und entweder mindestens zwei zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren (Alter \geq 55 Jahre bei Männern oder \geq 60 Jahre bei Frauen und einen oder mehrere Faktoren von Dyslipidämie, Bluthochdruck oder gegenwärtiger Tabakkonsum) oder eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung.

Von den 17 160 randomisierten Patienten hatten 6 974 (40,6 %) eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung und 10 186 (59,4 %) hatten keine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung. 8 582 Patienten wurden auf Dapagliflozin 10 mg und 8 578 auf Placebo randomisiert und über einen Median von 4,2 Jahren beobachtet.

Das mittlere Alter der Studienpopulation war 63,9 Jahre, 37,4 % waren weiblich. Insgesamt hatten 22,4 % seit \leq 5 Jahren Diabetes, die mittlere Dauer des Diabetes betrug 11,9 Jahre. Der mittlere HbA1c-Wert betrug 8,3 % und der mittlere BMI 32,1 kg/m².

Zu Studienbeginn hatten 10,0 % der Patienten Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte. Die mittlere eGFR betrug 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4 % der Patienten hatten eine eGFR $<$ 60 ml/min/1,73 m², und 30,3 % der Patienten hatten Mikro- oder Makroalbuminurie (Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin [UACR] \geq 30 bis \leq 300 mg/g bzw. $>$ 300 mg/g).

Die meisten Patienten (98 %) wendeten zu Studienbeginn ein oder mehrere Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes an, einschließlich Metformin (82 %), Insulin (41 %) und Sulfonylharnstoff (43 %).

Die primären Endpunkte waren die Zeit bis zum ersten Ereignis aus dem kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder ischämischem Schlaganfall (MACE) und die Zeit bis zum ersten Ereignis aus der Kombination aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod. Die sekundären Endpunkte waren ein kombinierter renaler Endpunkt und Gesamtmortalität.

Schwere, unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse

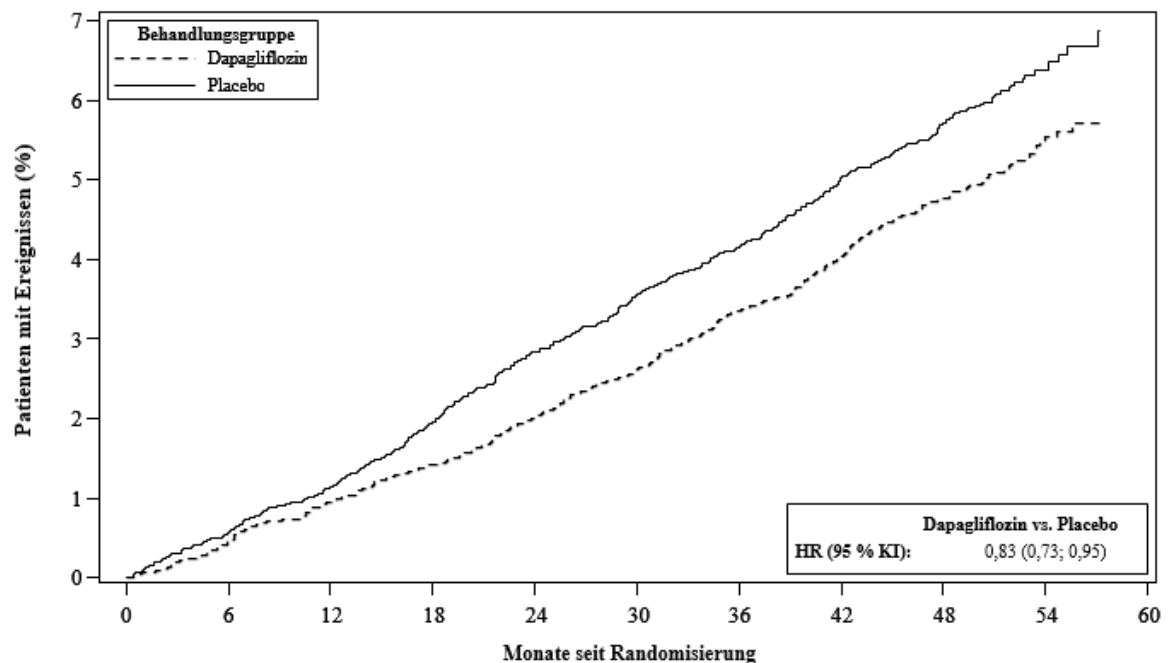
Dapagliflozin 10 mg zeigte Nicht-Unterlegenheit gegenüber Placebo für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder ischämischem Schlaganfall (einseitiger p-Wert < 0,001).

Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod

Dapagliflozin 10 mg zeigte Überlegenheit gegenüber Placebo bei der Prävention des kombinierten Endpunkts aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod (Abbildung 1). Der Unterschied in Bezug auf den Behandlungseffekt wurde durch Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz verursacht, wobei es in Bezug auf kardiovaskulären Tod keinen Unterschied gab (Abbildung 2).

Der Nutzen der Behandlung mit Dapagliflozin gegenüber Placebo wurde bei Patienten mit und ohne bestehende kardiovaskuläre Erkrankung sowie mit und ohne Herzinsuffizienz zu Studienbeginn beobachtet und war über die Hauptsubgruppen einschließlich Alter, Geschlecht, Nierenfunktion (eGFR) und Region hinweg konsistent.

Abbildung 1: Zeit bis zum ersten Auftreten von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod



Patienten mit Risiko

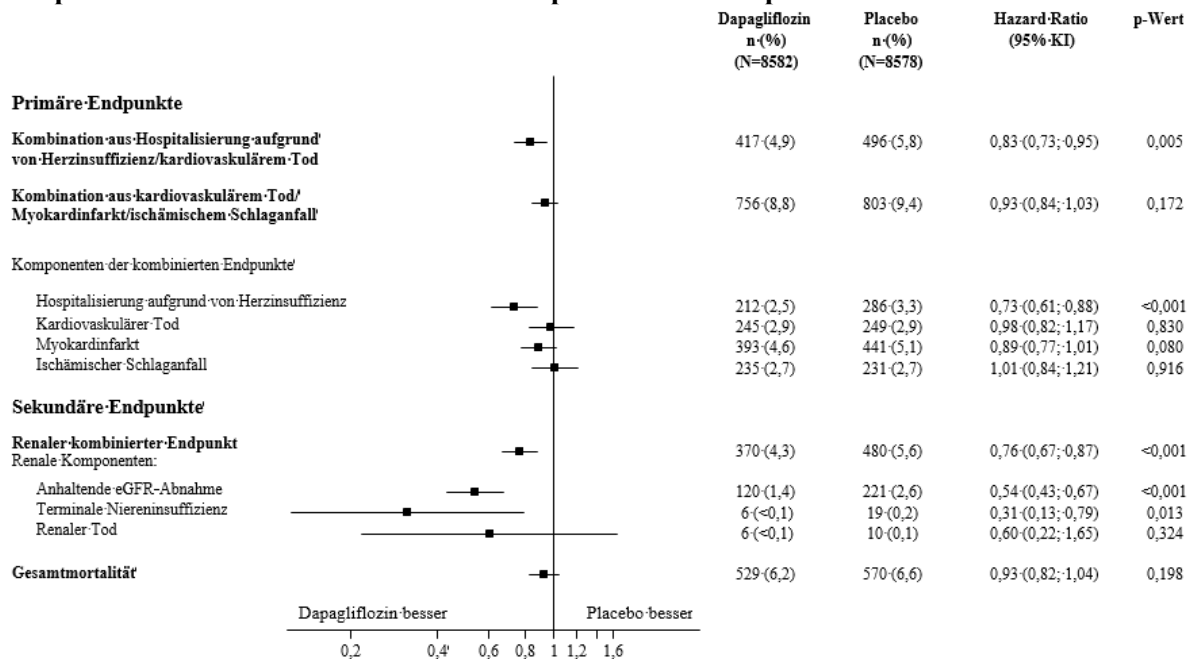
Dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Patienten mit Risiko entspricht der Anzahl an Patienten mit Risiko zu Beginn des Zeitraums.

HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall.

Die Ergebnisse für die primären und sekundären Endpunkte sind in Abbildung 2 dargestellt. Die Überlegenheit von Dapagliflozin gegenüber Placebo wurde für MACE nicht gezeigt (p=0,172). Der kombinierte renale Endpunkt sowie die Gesamtmortalität wurden daher im Rahmen der konfirmatorischen Testprozedur nicht getestet.

Abbildung 2: Behandlungseffekte für die primären kombinierten Endpunkte und ihre Komponenten sowie für die sekundären Endpunkte und Komponenten



Der renale kombinierte Endpunkt ist definiert als: anhaltende, bestätigte ≥ 40 %ige Abnahme der eGFR zu einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² und/oder terminale Niereninsuffizienz (Dialyse ≥ 90 Tage oder Nierentransplantation, anhaltende bestätigte eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) und/oder renaler oder kardiovaskulärer Tod.

Die p-Werte sind zweiseitig. Die p-Werte für die sekundären Endpunkte und für die einzelnen Komponenten sind nominal.

Die Zeit bis zum ersten Ereignis wurde mit einem Cox proportionalen Hazard Modell analysiert. Die Anzahl der ersten Ereignisse für die einzelnen Komponenten entspricht der tatsächlichen Anzahl an ersten Ereignissen für jede einzelne Komponente und summiert nicht die Anzahl an Ereignissen des kombinierten Endpunkts auf.

KI=Konfidenzintervall

Nephropathie

Dapagliflozin reduzierte das Auftreten von Ereignissen im kombinierten Endpunkt aus bestätigter, anhaltender Abnahme der eGFR, terminaler Niereninsuffizienz und renalem oder kardiovaskulärem Tod. Der Unterschied zwischen den Gruppen wurde durch weniger Ereignisse der renalen Komponenten verursacht: anhaltende Abnahme der eGFR, Abnahme von terminaler Niereninsuffizienz und renalem Tod (Abbildung 2).

Die Hazard Ratio (HR) für die Zeit bis zur Nephropathie (anhaltende eGFR-Abnahme, terminale Niereninsuffizienz und renaler Tod) betrug 0,53 (95 % KI 0,43; 0,66) für Dapagliflozin gegenüber Placebo.

Darüber hinaus senkte Dapagliflozin das erstmalige Auftreten von anhaltender Albuminurie (HR 0,79 [95 % KI 0,72; 0,87]) und führte zu einer größeren Regression von Makroalbuminurie (HR 1,82 [95 % KI 1,51; 2,20]) im Vergleich zu Placebo.

Nierenfunktionsstörung

Moderate Nierenfunktionsstörung CKD 3A (eGFR ≥ 45 bis < 60 ml/min/1,73 m²)

Dapagliflozin

Die Wirksamkeit von Dapagliflozin wurde in einer eigenen Studie mit Diabetes-Patienten mit einer eGFR ≥ 45 bis < 60 ml/min/1,73 m² bewertet, deren glykämische Kontrolle unter der üblichen Behandlung unzureichend war. Im Vergleich zu Placebo führte die Behandlung mit Dapagliflozin zu Reduktionen des HbA1c-Wertes und des Körpergewichts (Tabelle 5).

Tabelle 5. Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten Studie mit Dapagliflozin mit Diabetes-Patienten mit einer eGFR ≥ 45 bis < 60 ml/min/1,73 m² in Woche 24

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
mittlerer Ausgangswert	8,35	8,03
Veränderung zum Ausgangswert ^b	-0,37	-0,03
Differenz gegenüber Placebo ^b (95 % KI)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Körpergewicht (kg)		
mittlerer Ausgangswert	92,51	88,30
Prozentuale Veränderung zum Ausgangswert ^c	-3,42	-2,02
Differenz der prozentualen Veränderung gegenüber Placebo ^c (95 % KI)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

^a Metformin oder Metforminhydrochlorid waren Teil der üblichen Behandlung bei 69,4 % bzw. 64,0 % der Patienten in den Dapagliflozin- bzw. Placebogruppen.

^b *Least-Squares*-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert

^c Abgeleitet vom *Least-Squares*-Mittelwert, adjustiert nach Ausgangswert

* $p < 0,001$

In Woche 24 zeigte die Behandlung mit Dapagliflozin eine Reduktion des Nüchternblutzuckers (*fasting plasma glucose*, FPG) von -1,19 mmol/l (21,46 mg/dl) im Vergleich zu -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) für Placebo ($p \leq 0,001$) und eine Reduktion des im Sitzen gemessenen systolischen Blutdrucks (*systolic blood pressure*, SBP) von -4,8 mmHg im Vergleich zu -1,7 mmHg für Placebo ($p < 0,05$).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Qtern eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus gewährt (Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Saxagliptin/Dapagliflozin-Kombination: Insgesamt war die Pharmakokinetik von Saxagliptin und Dapagliflozin bei Gabe als Kombinationspräparat im Vergleich zu unabhängigen Dosen von Saxagliptin und Dapagliflozin nicht auf klinisch relevante Weise verändert.

Im Folgenden werden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Saxagliptin/Dapagliflozin als Kombinationspräparat wiedergegeben, sofern nicht angemerkt ist, dass die dargestellten Daten von der Gabe von Saxagliptin oder Dapagliflozin stammen.

Eine Bioäquivalenz wurde zwischen der Qtern 5 mg/10 mg Tablette und den einzelnen Saxagliptin 5 mg und Dapagliflozin 10 mg Tabletten nach Einzeldosisgabe bei gesunden Personen im nüchternen Zustand festgestellt. Die Pharmakokinetik von Dapagliflozin und Saxagliptin und dessen Hauptmetabolit war bei gesunden Personen und bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ähnlich.

Die Gabe von Saxagliptin/Dapagliflozin als Kombinationspräparat zusammen mit einer sehr fettreichen Mahlzeit reduziert die C_{\max} von Dapagliflozin um bis zu 35 % und verlängert T_{\max} um ca. 1,5 Stunden, führt jedoch zu keiner Veränderung der AUC im Vergleich zum nüchternen Zustand. Diese Veränderungen werden nicht als klinisch relevant erachtet. Ein Einfluss von Nahrung auf Saxagliptin wurde nicht beobachtet. Dieses Arzneimittel kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Saxagliptin/Dapagliflozin-Kombination: Es sind keine Studien zu Wechselwirkungen mit Saxagliptin/Dapagliflozin als Kombinationspräparat und anderen Arzneimitteln durchgeführt worden. Solche Studien wurden mit den einzelnen Wirkstoffen durchgeführt.

Saxagliptin: In *in-vitro*-Studien inhibierten Saxagliptin und dessen Hauptmetabolit weder CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4 noch induzierten sie CYP1A2, 2B6, 2C9 oder 3A4.

Dapagliflozin: In *in-vitro*-Studien inhibierte Dapagliflozin weder Cytochrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 noch induzierte es CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4. Daher ist nicht davon auszugehen, dass Dapagliflozin die metabolische Clearance von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln ändert, die durch diese Enzyme metabolisiert werden.

Resorption

Saxagliptin: Nach oraler Gabe im nüchternen Zustand wurde Saxagliptin rasch resorbiert, wobei die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Saxagliptin bzw. seines Hauptmetaboliten innerhalb von 2 bzw. 4 Stunden (t_{max}) erreicht wurden. Die C_{max} - bzw. AUC-Werte von Saxagliptin und seines Hauptmetaboliten erhöhten sich proportional zur Erhöhung der Saxagliptin-Dosis. Diese Dosisproportionalität wurde in Dosen bis zu 400 mg beobachtet. Nach einer oralen Einzelgabe von 5 mg Saxagliptin an gesunde Probanden betrug die mittlere Plasma-AUC von Saxagliptin bzw. seines Hauptmetaboliten 78 ng h/ml bzw. 214 ng h/ml. Die entsprechenden Plasma- C_{max} -Werte betragen 24 ng/ml bzw. 47 ng/ml. Die intraindividuellen Varianzkoeffizienten für die C_{max} und die AUC von Saxagliptin betragen weniger als 12 %.

Dapagliflozin: Nach oraler Gabe wurde Dapagliflozin schnell und gut resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Dapagliflozin wurden üblicherweise innerhalb von 2 Stunden nach Gabe im nüchternen Zustand erreicht. Nach einmal täglicher Gabe von Dosen von 10 mg Dapagliflozin betragen die geometrischen Mittel der C_{max} - und AUC $_{\tau}$ -Werte von Dapagliflozin im *steady state* 158 ng/ml bzw. 628 ng h/ml. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Dapagliflozin nach Gabe einer 10-mg-Dosis beträgt 78 %.

Verteilung

Saxagliptin: Die *in-vitro*-Proteinbindung von Saxagliptin und dessen Hauptmetaboliten in menschlichem Serum ist vernachlässigbar. Daher ist nicht zu erwarten, dass sich die Disposition von Saxagliptin durch Veränderungen der Blut-Proteinwerte bei verschiedenen Erkrankungen (z. B. Nieren- oder Leberinsuffizienz) verändert. Das Verteilungsvolumen von Saxagliptin betrug 205 l.

Dapagliflozin: Dapagliflozin ist zu ca. 91 % proteingebunden. Die Proteinbindung war bei verschiedenen Krankheitszuständen (z. B. Nieren- oder Leberfunktionsstörungen) nicht verändert. Das mittlere Verteilungsvolumen von Dapagliflozin im *steady state* betrug 118 l.

Biotransformation

Saxagliptin: Die Metabolisierung von Saxagliptin erfolgt hauptsächlich über das Cytochrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Der aktive Hauptmetabolit von Saxagliptin, 5-OH-Saxagliptin, ist auch ein selektiver, reversibler, kompetitiver DPP-4-Inhibitor, der halb so potent ist wie Saxagliptin.

Dapagliflozin: Dapagliflozin wird extensiv metabolisiert, wobei hauptsächlich der inaktive Metabolit Dapagliflozin-3-O-glucuronid entsteht. Dapagliflozin-3-O-glucuronid oder andere Metaboliten tragen nicht zur blutzuckersenkenden Wirkung bei. Die Bildung von Dapagliflozin-3-O-glucuronid wird über

UGT1A9, ein Enzym, das in Leber und Niere vorkommt, vermittelt. Die CYP-vermittelte Metabolisierung war ein untergeordneter Abbauweg beim Menschen.

Elimination

Saxagliptin: Die mittleren terminalen Plasmahalbwertszeiten ($t_{1/2}$) für Saxagliptin und dessen Hauptmetaboliten betragen 2,5 bzw. 3,1 Stunden und der mittlere $t_{1/2}$ -Wert für die Plasma-DPP-4-Hemmung betrug 26,9 Stunden. Saxagliptin wird sowohl renal als auch hepatisch eliminiert. Nach einer 50-mg-Einzeldosis von ^{14}C -Saxagliptin wurden 24 % der Dosis als Saxagliptin, 36 % als dessen aktiver Metabolit und 75 % der Gesamtradioaktivität über den Urin ausgeschieden. Die durchschnittliche renale Saxagliptin-Clearance (~ 230 ml/min) war größer als die durchschnittliche geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (~ 120 ml/min), was auf eine gewisse aktive renale Ausscheidung schließen lässt.

Dapagliflozin: Die mittlere terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) im Plasma betrug für Dapagliflozin 12,9 Stunden nach einer oralen Einzeldosis von Dapagliflozin 10 mg an gesunde Probanden. Die mittlere systemische Gesamt-Clearance von intravenös angewendetem Dapagliflozin betrug 207 ml/min. Dapagliflozin und dazugehörige Metaboliten werden hauptsächlich über den Harn eliminiert, wobei weniger als 2 % als unverändertes Dapagliflozin ausgeschieden werden.

Linearität

Saxagliptin: Die C_{\max} - und AUC-Werte von Saxagliptin und dessen Hauptmetaboliten erhöhten sich proportional zur Saxagliptin-Dosis. Bei keiner Dosierung wurde bei wiederholter einmal täglicher Gabe eine merkliche Akkumulation von Saxagliptin oder dessen Hauptmetaboliten beobachtet. Bei einer einmal täglichen Dosierung von Saxagliptin in Dosen von 2,5 mg bis 400 mg über 14 Tage wurde weder eine Dosierungs- noch eine Zeitabhängigkeit der Clearance von Saxagliptin und dessen Hauptmetaboliten festgestellt.

Dapagliflozin: Die Dapagliflozin-Exposition erhöhte sich proportional zur Steigerung der Dapagliflozin-Dosis im Bereich von 0,1 bis 500 mg, und die Pharmakokinetik veränderte sich nicht im Laufe der Zeit bei wiederholter täglicher Dosierung über einen Zeitraum bis zu 24 Wochen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Saxagliptin: Nach einer Einzeldosis Saxagliptin bei Personen mit milder, moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung (oder ESRD), klassifiziert anhand der Kreatinin-Clearance, waren die mittleren AUC-Werte von Saxagliptin 1,2- bzw. bis zu 2,1- und 4,5-fach höher als die AUC-Werte bei Personen mit normaler Nierenfunktion. Auch die AUC-Werte von 5-OH-Saxagliptin waren erhöht. Der Grad der Nierenfunktionsstörung beeinflusste die C_{\max} -Werte von Saxagliptin und dessen Hauptmetaboliten nicht.

Dapagliflozin: Im *steady state* (1-mal täglich 20 mg Dapagliflozin für 7 Tage) hatten Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und leichter, moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung (bestimmt über die Iohexol-Plasma-Clearance) mittlere systemische Dapagliflozin-Expositionen, die um 32 %, 60 % bzw. 87 % höher waren als die von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und normaler Nierenfunktion. Im *steady state* war die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn über 24 Stunden in hohem Maße von der Nierenfunktion abhängig. 85, 52, 18 und 11 g Glucose/Tag wurden von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und normaler Nierenfunktion bzw. leichter, moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung ausgeschieden. Der Einfluss einer Hämodialyse auf die Dapagliflozin-Exposition ist nicht bekannt.

Leberfunktionsstörungen

Saxagliptin: Bei Personen mit leichter (Child-Pugh-Klasse A), moderater (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberinsuffizienz war die Saxagliptin-Exposition um das 1,1-,

1,4- bzw. 1,8-Fache erhöht, und die BMS-510849-Exposition (Saxagliptin-Metabolit) war um 22 %, 7 % bzw. 33 % niedriger als die entsprechenden Expositionen bei gesunden Probanden.

Dapagliflozin: Bei Personen mit leichter oder moderater Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen A und B) waren die mittleren C_{\max} - und AUC-Werte von Dapagliflozin bis zu 12 % bzw. 36 % höher als die der entsprechenden gesunden Kontrollpersonen. Diese Unterschiede wurden nicht als klinisch relevant erachtet. Bei Personen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) waren die mittleren C_{\max} - und AUC-Werte von Dapagliflozin 40 % bzw. 67 % höher als die der entsprechenden gesunden Kontrollpersonen.

Ältere Patienten

Saxagliptin: Ältere Patienten (65-80 Jahre) hatten etwa 60 % höhere Saxagliptin-AUC-Werte als junge Patienten (18-40 Jahre). Dies wird als klinisch nicht bedeutsam erachtet; deshalb wird keine nur auf dem Alter basierende Dosisanpassung von Saxagliptin empfohlen.

Dapagliflozin: Bei Personen bis zu einem Alter von 70 Jahren gibt es keinen klinisch bedeutsamen Anstieg der Exposition, der allein auf dem Alter beruht. Jedoch kann eine erhöhte Exposition aufgrund der altersbedingten Abnahme der Nierenfunktion erwartet werden. Es gibt keine ausreichenden Daten, um Schlussfolgerungen in Bezug auf die Exposition bei Patienten > 70 Jahre zu ziehen.

Geschlecht

Saxagliptin: Frauen hatten um etwa 25 % höhere systemische Saxagliptin-Expositionswerte. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Saxagliptin-Pharmakokinetik zwischen Männern und Frauen beobachtet.

Dapagliflozin: Es wurde abgeschätzt, dass die mittlere Dapagliflozin-AUC_{ss} bei Frauen etwa 22 % höher ist als bei Männern.

Ethnische Zugehörigkeit

Saxagliptin: Die ethnische Zugehörigkeit wurde nicht als eine statistisch signifikante Kovariate auf die apparente Clearance von Saxagliptin und dessen Metaboliten identifiziert.

Dapagliflozin: Es gab zwischen weißen, schwarzen oder asiatischen Bevölkerungsgruppen keine klinisch relevanten Unterschiede in Bezug auf die systemischen Expositionen.

Körpergewicht

Saxagliptin: Das Körpergewicht hatte einen kleinen und klinisch nicht bedeutsamen Einfluss auf die Saxagliptin-Exposition. Die Werte für die systemische Exposition waren für Saxagliptin bei Frauen ca. 25 % höher, wobei dieser Unterschied nicht als klinisch relevant eingestuft wird.

Dapagliflozin: Es wurde festgestellt, dass die Dapagliflozin-Exposition mit steigendem Gewicht sinkt. Deshalb haben Patienten mit niedrigem Körpergewicht möglicherweise eine etwas erhöhte Exposition und Patienten mit hohem Körpergewicht eine etwas verringerte Exposition. Die Unterschiede in Bezug auf die Exposition wurden allerdings nicht als klinisch bedeutsam erachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität oder zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Studien keine besonderen Gefahren für Saxagliptin oder für Dapagliflozin für den Menschen erkennen.

Bei Cynomolgus-Affen verursachte Saxagliptin reversible Hautläsionen (Schorf, Geschwürbildung sowie Nekrosen) an den Extremitäten (Schwanz, Fingern, Skrotum und/oder Nase). Der *no effect level* (NOEL) für Läsionen beträgt das 1- bzw. das 2-Fache der menschlichen Exposition für Saxagliptin bzw. des entsprechenden Hauptmetaboliten, bei einer empfohlenen Dosis von 5 mg/Tag (*recommended human dose*, RHD). Die klinische Bedeutung der Hautläsionen ist nicht bekannt und es wurden keine Hautläsionen am Menschen beobachtet.

Von auf das Immunsystem bezogenen Befunden von minimalen, nichtprogressiven lymphoiden Hyperplasien in Milz, Lymphknoten und Knochenmark, ohne Spät komplikationen, wurde bei allen Spezies berichtet, die, beginnend mit dem 7-Fachen der RHD, getestet wurden.

Saxagliptin führte zu gastrointestinaler Toxizität bei Hunden, einschließlich blutiger/schleimiger Fäzes und Enteropathie bei höheren Dosen mit einem NOEL, der dem 4- bzw. 2-Fachen der menschlichen Exposition gegenüber Saxagliptin bzw. seinem Hauptmetaboliten bei RHD entsprach. Die Auswirkungen auf das Körpergewicht wurden bei weiblichen Nachkommen bis zum 92. Tag nach der Geburt und bei männlichen Nachkommen bis zum 120. Tag nach der Geburt beobachtet.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Saxagliptin hat Auswirkungen auf die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten bei hohen Dosen, die offenkundige Anzeichen von Toxizität hervorriefen. Saxagliptin zeigte bei Untersuchungen an Ratten und Kaninchen bei keiner Dosierung teratogene Effekte. Hohe Saxagliptin-Dosen führten bei Ratten zu einer Reduktion der Ossifikation (Entwicklungsverzögerung) des fetalen Beckens und einer Abnahme des fetalen Körpergewichts (bei maternaler Toxizität) bei einem NOEL, der für Saxagliptin dem 303-Fachen bzw. für den Hauptmetaboliten dem 30-Fachen der menschlichen Exposition bei RHD entsprach. Bei Kaninchen beschränkten sich die Wirkungen von Saxagliptin auf geringfügige Veränderungen des Skelettes, die nur bei maternal toxischen Dosen beobachtet wurden (NOEL: 158-fach bzw. 224-fach erhöht gegenüber der menschlichen Exposition von Saxagliptin bzw. dessen Hauptmetaboliten bei RHD). In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten führte Saxagliptin bei Rattenwelpen zu einer Gewichtsabnahme bei maternal toxischen Dosen mit einem NOEL, der für Saxagliptin dem 488-Fachen bzw. für den Hauptmetaboliten dem 45-Fachen der menschlichen Exposition bei RHD betrug. Die Wirkung auf das Körpergewicht der Nachkommen wurde bis zum postnatalen Tag 92 und 120 bei Weibchen bzw. Männchen festgestellt.

Die direkte Gabe von Dapagliflozin an nicht mehr gesäugte Jungratten und die indirekte Exposition am Ende der Trächtigkeit (entsprechend dem zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester in Bezug auf die menschliche renale Reifung) und Stillzeit sind jeweils mit einer erhöhten Inzidenz und/oder Schwere von Dilatationen des Nierenbeckens und der Nierentubuli bei den Nachkommen verbunden.

In einer Studie mit juvenilen Ratten, bei der jungen Ratten von Tag 21 nach der Geburt bis Tag 90 nach der Geburt Dapagliflozin direkt gegeben wurde, wurde eine Dilatation des Nierenbeckens und der Tuben (mit dosisabhängigen Erhöhungen des Nierengewichts und makroskopischer Nierenvergrößerung) in allen Dosierungsbereichen berichtet; die Exposition der Nachkommen gegenüber der niedrigsten getesteten Dosierung entsprach ≥ 15 Mal der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen. Die Dilatation des Nierenbeckens und der Tuben, die bei Nachkommen beobachtet wurde, war innerhalb einer Erholungszeit von ca. 1 Monat nicht vollständig rückläufig.

Weibliche Ratten erhielten Dapagliflozin vom Gestationstag 6 bis Tag 21 nach der Geburt, und die Welpen wurden der Substanz indirekt *in utero* und während der Stillzeit ausgesetzt. Eine erhöhte Inzidenz oder Schwere einer Nierenbeckendilatation wurde bei den erwachsenen Nachkommen von behandelten Muttertieren beobachtet, allerdings nur bei der höchsten getesteten Dosis (bei maternalen bzw. Welpen-Expositionen gegenüber Dapagliflozin, entsprechend dem 1 415-Fachen bzw. 137-Fachen der Werte beim Menschen bei der maximalen empfohlenen Dosis für den Menschen [MRHD]). Eine zusätzliche Entwicklungstoxizität beschränkte sich auf eine dosisabhängige Gewichtsabnahme der Welpen und wurde nur bei einer Dosis ≥ 15 mg/kg/Tag beobachtet (Welpen-Exposition ≥ 29 -Fache der Werte beim Menschen bei MRHD). Eine maternale Toxizität war nur bei der getesteten Höchstdosis evident und war auf eine vorübergehende Reduktion des Körpergewichts und Nahrungsaufnahme beschränkt. Der *no observed adverse effect level* (NOAEL) für Entwicklungstoxizität ist mit einer maternalen systemischen Exposition assoziiert, die dem 19-Fachen der Werte beim Menschen bei MRHD entspricht.

In embryofetalen Entwicklungsstudien mit Kaninchen löste Dapagliflozin bei keiner der getesteten Dosen eine maternale oder eine Entwicklungstoxizität aus; die getestete Höchstdosis entsprach einer systemischen Exposition, die dem 1 191-Fachen der MRHD entspricht. Bei Ratten wirkte Dapagliflozin weder embryo-letal noch teratogen bei Expositionen bis zum 1 441-Fachen der Werte beim Menschen bei MRHD.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E460a)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Lactose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E470b)
Siliciumdioxid zur dentalen Anwendung (E551)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Macrogol 3350
Titandioxid (E171)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

Drucktinte

Schellack
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PA/Alu/PVC-Alu-Blisterpackung
Packungsgrößen mit 14, 28 und 98 Filmtabletten in Kalenderblisterpackungen
Packungsgröße mit 30 Filmtabletten in Blisterpackungen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Juli 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Mai 2021

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Schweden

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Qtern 5 mg/10 mg Filmtabletten
Saxagliptin/Dapagliflozin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Saxagliptinhydrochlorid entsprechend 5 mg Saxagliptin und Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O entsprechend 10 mg Dapagliflozin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
98 Filmtabletten
30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

qtern 5 mg/10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Qtern 5 mg/10 mg Tabletten
Saxagliptin/Dapagliflozin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

KALENDERBLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Qtern 5 mg/10 mg Tabletten
Saxagliptin/Dapagliflozin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo Di Mi Do Fr Sa So

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Qtern 5 mg/10 mg Filmtabletten Saxagliptin/Dapagliflozin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Qtern und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Qtern beachten?
3. Wie ist Qtern einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Qtern aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Qtern und wofür wird es angewendet?

Qtern enthält die Wirkstoffe Saxagliptin und Dapagliflozin. Beide gehören zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die man „orale Antidiabetika“ nennt. Diese Arzneimittel werden bei Diabetes eingenommen.

Qtern wird bei der Art der Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus), die als „Typ-2-Diabetes mellitus“ bezeichnet wird, bei erwachsenen Patienten (im Alter von 18 Jahren und älter) angewendet. Wenn Sie Typ-2-Diabetes haben, produziert Ihre Bauchspeicheldrüse nicht genug Insulin oder Ihr Körper kann das von ihr produzierte Insulin nicht richtig einsetzen. Dies führt zu einem hohen Blutzuckerspiegel. Die beiden Wirkstoffe in Qtern wirken auf unterschiedliche Weise, um dabei zu helfen, Ihren Blutzuckerspiegel zu kontrollieren und überschüssigen Zucker mit dem Urin aus Ihrem Körper zu entfernen.

Qtern wird für die Behandlung des Typ-2-Diabetes angewendet, wenn:

- Saxagliptin oder Dapagliflozin jeweils allein, zusammen mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff den Diabetes nicht kontrollieren kann.
- Sie bereits mit Saxagliptin und Dapagliflozin als einzelne Tabletten behandelt werden. Ihr Arzt wird Sie möglicherweise bitten, auf dieses Arzneimittel umzusteigen.

Es ist wichtig, dass Sie den Empfehlungen Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals hinsichtlich Ernährung und Bewegung weiterhin folgen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Qtern beachten?

Qtern darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie allergisch gegen Saxagliptin, Dapagliflozin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine schwerwiegende allergische Reaktion gegen ein anderes ähnliches Arzneimittel (zum Beispiel DPP-4-Inhibitoren wie Sitagliptin, Linagliptin, Alogliptin oder

SGLT-2-Inhibitoren wie Canagliflozin, Empagliflozin) hatten, die man zur Kontrolle des Blutzuckers einnimmt.

Nehmen Sie Qtern nicht ein, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Qtern einnehmen und während der Behandlung:

- wenn Sie eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse, eine sogenannte Pankreatitis, haben oder hatten. Mögliche Anzeichen einer Pankreatitis sind in Abschnitt 4 aufgelistet.
- wenn Sie mit Arzneimitteln zur Blutdrucksenkung (Antihypertensiva) behandelt werden und einen zu niedrigen Blutdruck (Hypotonie) in der Vorgeschichte haben. Weitere Informationen siehe Abschnitt „Einnahme von Qtern zusammen mit anderen Arzneimitteln“.
- wenn Sie einen sehr hohen Blutzuckerspiegel haben, der bei Ihnen zu einer Dehydrierung führen kann (Verlust von zu viel Körperflüssigkeit). Mögliche Anzeichen einer Dehydrierung sind am Anfang von Abschnitt 4 aufgeführt. Informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie mit der Einnahme von Qtern beginnen, wenn bei Ihnen eines dieser Anzeichen vorliegt.
- wenn Sie Übelkeit, Erbrechen oder Fieber bekommen oder bereits daran leiden, oder wenn Sie nicht essen oder trinken können. Diese Umstände können zu einer Dehydrierung führen. Um eine Dehydrierung zu vermeiden, rät Ihr Arzt Ihnen möglicherweise dazu, die Einnahme von Qtern so lange zu unterbrechen, bis Sie sich erholt haben.
- wenn Sie mäßige oder schwere Leberprobleme haben.
- wenn Sie Folgendes an sich wahrnehmen, wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus: rascher Gewichtsverlust, Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen, übermäßiger Durst, schnelle und tiefe Atmung, Verwirrung, ungewöhnliche Schläfrigkeit oder Müdigkeit, süßlicher Geruch des Atems, süßlicher oder metallischer Geschmack im Mund oder veränderter Geruch des Urins oder Schweißes. Diese Symptome könnten Anzeichen für eine „diabetische Ketoazidose“ sein – eine seltene, aber schwerwiegende, manchmal lebensbedrohliche Komplikation, die Sie bei Diabetes bekommen können wegen einer erhöhten „Ketonkörper“-Konzentration in Ihrem Urin oder Blut, die in Laboruntersuchungen festgestellt werden kann. Das Risiko für das Auftreten einer diabetischen Ketoazidose kann erhöht sein bei längerem Fasten, übermäßigem Alkoholkonsum, Dehydrierung (Verlust von zu viel Körperflüssigkeit), plötzlichen Verringerungen der Insulindosis oder einem höheren Insulinbedarf aufgrund einer größeren Operation oder einer schweren Erkrankung.
- wenn Sie „Typ-1-Diabetes“ haben, produziert Ihr Körper kein Insulin. Qtern sollte nicht angewendet werden, um diese Erkrankung zu behandeln.
- wenn Sie eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion (allergische Reaktion) haben oder hatten oder eine solche vermutet wird. Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion sind in Abschnitt 4 aufgelistet.
- wenn Sie häufig an Harnwegsinfektionen leiden.
- wenn Sie eine schwere Herzerkrankung in der Vorgeschichte haben.
- wenn Sie an einer Herzschwäche leiden oder wenn Sie andere Risikofaktoren haben, durch die Sie eine Herzschwäche bekommen können, wie z. B. Erkrankungen der Nieren. Ihr Arzt wird Sie über die Symptome einer Herzschwäche informieren. Zu den Symptomen können zunehmende Kurzatmigkeit, rascher Gewichtsanstieg und geschwollene Füße (Fußödem) gehören, aber sie sind nicht darauf beschränkt. Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines dieser Symptome wahrnehmen.
- wenn Sie starke Gelenkschmerzen haben.
- wenn die Abwehrfähigkeit Ihres Körpers gegen Infektionen verringert ist, z. B. wenn Sie eine Krankheit wie AIDS haben oder eine Organtransplantation durchgeführt wurde.
- wenn Sie ein Arzneimittel einnehmen, um Ihren Blutzuckerspiegel zu senken, wie Sulfonylharnstoffe (siehe „Einnahme von Qtern zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Wenn einer der oben beschriebenen Umstände auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Einnahme von Qtern mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Diabetesbedingte Hautschädigungen (Hautverletzungen wie Wundstellen oder Geschwüre) sind eine häufige Komplikation bei Diabetes. Das Auftreten von Hautausschlag wurde sowohl bei Saxagliptin als auch bei Dapagliflozin beobachtet, wenn sie als einzelne Wirkstoffe eingenommen wurden (siehe Abschnitt 4). Folgen Sie daher bei der Hautpflege unbedingt den Empfehlungen Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie auf der Haut eine Blasenbildung wahrnehmen, da dies ein Anzeichen für eine Erkrankung sein kann, die man bullöses Pemphigoid nennt. Möglicherweise wird Ihr Arzt Sie bitten, Qtern nicht weiter einzunehmen.

Wie für alle Diabetes-Patienten ist es auch für Sie wichtig, Ihre Füße regelmäßig anzuschauen und alle Hinweise hinsichtlich der Fußpflege zu befolgen, die Sie vom medizinischen Fachpersonal erhalten haben.

Bitte sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Symptome wie Schmerzen, Empfindlichkeit, Rötung oder Schwellungen der Genitalien bzw. im Bereich zwischen Genitalien und Anus (Darmausgang) zusammen mit Fieber oder allgemeinem Unwohlsein auftreten. Diese Symptome können auf eine seltene, aber schwerwiegende oder sogar lebensbedrohliche Infektion hindeuten. Bei dieser so genannten nekrotisierenden Fasziiitis des Perineums, auch als Fournier-Gangrän bezeichnet, wird das Unterhautgewebe zerstört. Eine Fournier-Gangrän muss unverzüglich behandelt werden.

Nierenfunktion

Ihre Nieren sollten untersucht werden, bevor Sie mit der Einnahme von Qtern beginnen. Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel wird Ihr Arzt einmal pro Jahr oder häufiger untersuchen, ob sich Ihre Nierenfunktion verschlechtert hat.

Urinuntersuchungen

Aufgrund der Wirkungsweise von Qtern fallen Tests auf Zucker in Ihrem Urin positiv aus, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Qtern wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da es bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

Einnahme/Anwendung von Qtern zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Bitte teilen Sie Ihrem Arzt insbesondere mit:

- wenn Sie ein Arzneimittel einnehmen, das angewendet wird, um die Wassermenge, die Sie aus dem Körper ausscheiden, zu erhöhen (Diuretikum). Ihr Arzt rät Ihnen möglicherweise, Qtern nicht weiter einzunehmen. Mögliche Anzeichen dafür, dass der Körper zu viel Flüssigkeit verliert, sind am Anfang des Abschnitts 4 aufgeführt.
- wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, die Ihren Blutzucker senken, wie Sulfonylharnstoffe (zum Beispiel Glimepirid). Ihr Arzt wird möglicherweise die Dosierung des anderen Arzneimittels senken, um zu niedrigen Blutzuckerspiegeln (Hypoglykämie) vorzubeugen.
- wenn Sie Arzneimittel einnehmen/anwenden, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten, die einen Effekt auf den Abbau von Qtern in Ihrem Körper haben könnten. Ihr Arzt wird Sie möglicherweise bitten, Ihren Blutzuckerspiegel während der Einnahme dieser Arzneimittel häufiger zu prüfen.
 - Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin. Diese werden angewendet, um Anfälle (Krämpfe) oder chronische Schmerzen zu kontrollieren.
 - Dexamethason – ein steroidales Arzneimittel. Dieses wird zur Behandlung von

- Entzündungen von verschiedenen Körperteilen und Organen angewendet.
- Rifampicin. Dies ist ein Antibiotikum, das zur Behandlung von Infektionen wie z. B. Tuberkulose angewendet wird.
- Ketoconazol. Dieser Wirkstoff wird zur Behandlung von Pilzinfektionen angewendet.
- Diltiazem. Dieser Wirkstoff wird zur Behandlung von Angina pectoris (Brustschmerzen) und zur Senkung des Blutdrucks angewendet.

Wenn einer der oben beschriebenen Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Einnahme von Qtern mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Qtern wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen und Ihr Arzt wird Ihnen raten, das Arzneimittel nicht weiter einzunehmen, wenn Sie schwanger sind. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, wie Ihr Blutzucker während Ihrer Schwangerschaft am besten kontrolliert werden kann.

Sie sollten Qtern nicht einnehmen, wenn Sie stillen. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Informieren Sie Ihren Arzt vor der Einnahme dieses Arzneimittels, wenn Sie stillen oder stillen möchten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht davon auszugehen, dass Qtern Auswirkungen auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Geräten oder Maschinen hat. Sollten Sie sich während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwindlig fühlen, führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Geräte oder Maschinen. Die Anwendung dieses Arzneimittels zusammen mit einem anderen Arzneimittel, das den Blutzucker senkt, wie einem Sulfonylharnstoff, kann zu niedrigen Blutzuckerspiegeln führen (Hypoglykämie). Dieses kann Symptome wie Zittern, Schwitzen und Sehstörungen verursachen, und Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Qtern enthält Lactose

Qtern enthält Lactose (Milchzucker). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Qtern enthält Natrium

Qtern enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Qtern einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel eingenommen werden soll

- Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette am Tag.

Wie dieses Arzneimittel eingenommen werden soll

- Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit einem halben Glas Wasser.
- Sie können die Tablette unabhängig von einer Mahlzeit einnehmen.
- Sie können die Tablette zu jeder Tageszeit einnehmen. Versuchen Sie jedoch, sie jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen. Dies wird Ihnen helfen, sich daran zu erinnern, sie einzunehmen.

Ihr Arzt verschreibt Ihnen möglicherweise andere Arzneimittel zur Senkung Ihres Blutzuckerspiegels. Denken Sie daran, andere Arzneimittel nach Anweisung Ihres Arztes einzunehmen/anzuwenden. Dies wird dazu beitragen, die besten Ergebnisse für Ihre Gesundheit zu erzielen.

Ernährung und Bewegung

Um Ihre Diabetes-Erkrankung zu kontrollieren, müssen Sie auch während der Einnahme dieses Arzneimittels weiterhin auf Ihre Ernährung und Bewegung achten. Daher ist es wichtig, dass Sie den Empfehlungen Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals bezüglich Ernährung und Bewegung weiterhin folgen. Insbesondere sollten Sie, wenn Sie eine Diabetesdiät zur Gewichtskontrolle einhalten, diese auch während der Einnahme von Qtern weiterhin fortsetzen.

Wenn Sie eine größere Menge von Qtern eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Qtern-Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder begeben Sie sich in ein Krankenhaus. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit.

Wenn Sie die Einnahme von Qtern vergessen haben

Was zu tun ist, wenn Sie die Einnahme einer Tablette vergessen haben.

- Wenn es weniger als 12 Stunden her ist, seit Sie Ihre Dosis hätten einnehmen müssen, nehmen Sie eine Dosis Qtern, sobald Sie daran denken. Nehmen Sie dann die nächste Dosis wieder zur gewohnten Zeit ein.
- Wenn es mehr als 12 Stunden her ist, seit Sie Ihre Dosis hätten einnehmen müssen, lassen Sie die vergessene Dosis aus. Nehmen Sie dann die nächste Dosis wieder zur gewohnten Zeit ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge von Qtern ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Qtern abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Qtern nicht ab, ohne zuerst mit Ihrem Arzt zu sprechen. Ohne dieses Arzneimittel kann Ihr Blutzucker ansteigen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Setzen Sie Qtern ab und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Symptome einer schwerwiegenden allergischen Reaktion (anaphylaktische Reaktion, Angioödem)**, selten beobachtet (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen), unter anderem:
 - Hautausschlag,
 - erhabene, rote Flecken auf Ihrer Haut (Nesselsucht),
 - Anschwellen von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen, das Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken verursachen kann.Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise ein Arzneimittel zur Behandlung der allergischen Reaktion und ein anderes Diabetes-Arzneimittel verschreiben.
- **Pankreatitis**, gelegentlich beobachtet (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): starke und anhaltende Schmerzen im Bauch (Oberbauchbereich), die möglicherweise bis in den Rücken ausstrahlen, sowie Übelkeit und Erbrechen. Dies könnten Anzeichen einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) sein.

- **Dehydrierung (Verlust von zu viel Körperflüssigkeit)**, gelegentlich beobachtet.
Dies sind Anzeichen einer Dehydrierung:
 - sehr trockener oder klebriger Mund, sehr starkes Durstgefühl,
 - starke Schläfrigkeit oder Müdigkeit,
 - geringe oder keine Urinausscheidung,
 - schneller Herzschlag.

- **Harnwegsinfektion**, häufig beobachtet (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).
Dies sind Anzeichen einer schweren Harnwegsinfektion:
 - Fieber und/oder Schüttelfrost,
 - brennendes Gefühl beim Wasserlassen (Urinieren),
 - Schmerzen im Rücken oder an der Seite.
 Falls Sie Blut in Ihrem Urin bemerken, informieren Sie Ihren Arzt umgehend, auch wenn dies nur gelegentlich auftritt.

- **Zu niedrige Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie)**, sehr häufig beobachtet (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) bei Anwendung dieses Arzneimittels zusammen mit anderen Diabetes-Arzneimitteln, die bekanntermaßen Hypoglykämien auslösen.
Dies sind Anzeichen eines zu niedrigen Blutzuckers:
 - Zittern, Schwitzen, starkes Angstgefühl, schneller Herzschlag,
 - Hungergefühl, Kopfschmerzen, Sehstörungen,
 - Stimmungswandel oder Gefühl von Verwirrtheit.
 Ihr Arzt informiert Sie, wie ein zu niedriger Blutzuckerspiegel zu behandeln ist und was zu tun ist, wenn Sie eines der oben genannten Anzeichen bei sich bemerken.

- **Diabetische Ketoazidose**, selten beobachtet.
Die Anzeichen einer diabetischen Ketoazidose sind (siehe auch Abschnitt 2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen):
 - erhöhte "Ketonkörper"-Konzentrationen in Ihrem Urin oder Blut,
 - rascher Gewichtsverlust,
 - Übelkeit oder Erbrechen,
 - Bauchschmerzen,
 - übermäßiger Durst,
 - schnelle und tiefe Atmung,
 - Verwirrtheit,
 - ungewöhnliche Schläfrigkeit oder Müdigkeit,
 - süßlicher Geruch des Atems, süßlicher oder metallischer Geschmack im Mund oder veränderter Geruch des Urins oder Schweißes.
 Dies kann unabhängig von Ihrem Blutzuckerspiegel auftreten. Ihr Arzt entscheidet möglicherweise, die Behandlung mit Qtern zeitweise oder ganz zu beenden.

- **Nekrotisierende Faszitis des Perineums (Fournier-Gangrän)**, eine schwerwiegende Weichteilinfektion der Geschlechtsorgane (Genitalien) oder des Bereichs zwischen Genitalien und Anus (Darmausgang), sehr selten beobachtet (kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen).

Nehmen Sie Qtern nicht weiter ein und wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder das medizinische Fachpersonal, falls Sie eine der oben genannten schweren Nebenwirkungen bemerken.

**Andere Nebenwirkungen bei Einnahme von Qtern allein oder in Kombination mit Metformin:
Sehr häufig**

- Infektionen der oberen Atemwege einschließlich:
 - Infektion der oberen Atemwege oder der Lunge,
 - Infektion der Nasennebenhöhlen, die mit Schmerzen und einem Druckgefühl hinter den Wangen und Augen einhergeht (Sinusitis),
 - Entzündung in Nase oder Hals (Nasopharyngitis) (zu den Anzeichen hierfür können eine Erkältung oder Halsschmerzen gehören).

Häufig

- Genitalinfektion (Candidose) des Penis oder der Vagina (zu den Anzeichen können Reizung, Juckreiz, ungewöhnlicher Ausfluss oder Geruch gehören)
- Rückenschmerzen
- Ausscheidung von mehr Wasser (Urin) als üblich oder häufigeres Wasserlassen
- Veränderungen der Cholesterin- oder Fettmengen im Blut (in Laboruntersuchungen festgestellt)
- Anstieg der Menge der roten Blutkörperchen im Blut (in Laboruntersuchungen festgestellt)
- Abnahme der Kreatinin-Clearance der Niere (durch Untersuchungen festgestellt) zu Beginn der Behandlung
- Schwindel
- Müdigkeit
- starke Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Bauchschmerzen und Verdauungsstörungen (Dyspepsie)
- Übelkeit
- Durchfall
- Entzündung im Magen oder Darm, meist hervorgerufen durch eine Infektion (Gastroenteritis)
- Kopfschmerzen, Muskelschmerzen (Myalgie)
- Erbrechen, Magenschleimhautentzündung (Gastritis)
- Hautausschlag

Gelegentlich

- Durst
- Verstopfung
- Aufwachen in der Nacht wegen Harndrangs
- Mundtrockenheit
- Gewichtsabnahme
- Anstieg von Kreatinin (durch Laboruntersuchungen des Blutes festgestellt) zu Beginn der Behandlung
- Anstieg von Harnstoff (durch Laboruntersuchungen des Blutes festgestellt)
- Hautausschlag, möglicherweise einschließlich erhabener Knötchen, Hautreizung oder unangenehmen Juckreizes
- Schwierigkeiten beim Erlangen oder Aufrechterhalten einer Erektion (erektiler Dysfunktion)
- Pilzinfektion
- Überempfindlichkeitsreaktionen
- Jucken im Genitalbereich (genitaler Pruritus oder vulvovaginaler Pruritus) oder Beschwerden beim Wasserlassen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Blasenbildung auf der Haut (bullöses Pemphigoid)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Qtern aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Qtern enthält

- Die Wirkstoffe sind Saxagliptin und Dapagliflozin.
Jede Tablette enthält Saxagliptinhydrochlorid, entsprechend 5 mg Saxagliptin, und Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O, entsprechend 10 mg Dapagliflozin.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Tablettkern: Mikrokristalline Cellulose (E460a), Croscarmellose-Natrium (E468) (siehe Abschnitt 2 „Qtern enthält Natrium“), Lactose (siehe Abschnitt 2 „Qtern enthält Lactose“), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E470b), Siliciumdioxid zur dentalen Anwendung (E551)
 - Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E1203), Macrogol 3350, Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172).
 - Drucktinte: Schellack, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132).

Wie Qtern aussieht und Inhalt der Packung

Qtern 5 mg/10 mg Filmtabletten sind hellbraune bis braune, gewölbte, 0,8 cm runde Filmtabletten mit dem Aufdruck „5/10“ auf der einen und „1122“ auf der anderen Seite in blauer Tinte.

Qtern 5 mg/10 mg Tabletten sind erhältlich in Aluminium-Blisterpackungen in Packungsgrößen mit 14, 28 oder 98 Filmtabletten in Kalenderblisterpackungen und mit 30 Filmtabletten in Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 4455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.