

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Qtern 5 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει σαξαγλιπτίνη υδροχλωρική ισοδύναμη με 5 mg σαξαγλιπτίνης και μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 10 mg δαπαγλιφλοζίνης.

### Εκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg λακτόζης (ως άνυδρη).

Το Qtern αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Ανοικτού καφέ έως καφέ χρώματος, αμφίκυρτο, στρογγυλό διαμέτρου 0,8 cm, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με τυπωμένη την ένδειξη “5/10” στη μία πλευρά, και την ένδειξη “1122” στην άλλη πλευρά, με μπλε μελάνι.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Qtern συνδυασμός σταθερής δοσολογίας σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης ενδείκνυται για ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2:

- για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου όταν η μετφορμίνη και/ή σουλφονουρία (SU) και ένα από τα μεμονωμένα συστατικά του Qtern δεν παρέχουν ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο,
- όταν ήδη λαμβάνουν τον ελεύθερο συνδυασμό δαπαγλιφλοζίνης και σαξαγλιπτίνης.

(Βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5 και 5.1 για τα διαθέσιμα δεδομένα συνδυασμών που έχουν μελετηθεί).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο σαξαγλιπτίνης 5 mg/δαπαγλιφλοζίνης 10 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Το Qtern μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη του Qtern σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) < 60 ml/min και πρέπει να διακόπτεται σε GFR που παραμένει σταθερά κάτω από 45 ml/min. Δεν πρέπει επίσης να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν υπάρχει περιορισμός με βάση αποκλειστικά την ηλικία. Ωστόσο, η νεφρική λειτουργία και ο κίνδυνος μείωσης του ενδαγγειακού όγκου πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στους ηλικιωμένους ασθενείς ( $\geq 65$  ετών). Λόγω της πολύ περιορισμένης εμπειρίας σε ασθενείς 75 ετών και άνω, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με Qtern σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως < 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Qtern λαμβάνεται από του στόματος μία φορά ημερησίως. Μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας με ή χωρίς τροφή. Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο.

Εάν έχει παραλειφθεί μία δόση και μεσολαβούν  $\geq 12$  ώρες μέχρι την επόμενη δόση, η δόση πρέπει να ληφθεί. Εάν παραλειφθεί μία δόση και μεσολαβούν < 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση, η χαμένη δόση πρέπει να παραλείπεται και η επόμενη δόση να ληφθεί τη συνηθισμένη ώρα.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή ιστορικό σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων της αναφυλακτικής αντίδρασης, της αναφυλακτικής καταπληξίας, και του αγγειοοιδήματος, σε οποιονδήποτε αναστολέα της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (DPP-4) ή σε οποιονδήποτε αναστολέα του υπότυπου 2 του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (SGLT2) (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 6.1).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Οξεία παγκρεατίτιδα

Η χρήση των αναστολέων της DPP-4 έχει συνδεθεί με τον κίνδυνο ανάπτυξης οξείας παγκρεατίτιδας. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της οξείας παγκρεατίτιδας: επιμένον κοιλιακό άλγος μεγάλης έντασης. Επί υποψίας παγκρεατίτιδας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακόπτεται. Εάν επιβεβαιωθεί οξεία παγκρεατίτιδα, δεν πρέπει να επαναχορηγηθεί. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας.

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της σαξαγλιπτίνης, έχουν γίνει αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών οξείας παγκρεατίτιδας.

#### Παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας

Η γλυκαιμική αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία, και η αποτελεσματικότητα μειώνεται σε ασθενείς που έχουν μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία και πιθανώς δεν υφίσταται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Σε άτομα με μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60$  ml/min), υψηλότερο ποσοστό των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούσαν σε αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης, φωσφόρου, παραθυρεοειδικής ορμόνης (PTH) και υπόταση, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη του Qtern σε ασθενείς με  $GFR < 60$  ml/min και πρέπει να διακόπτεται σε  $GFR$  που παραμένει σταθερά κάτω από 45 ml/min. Το Qtern δεν έχει μελετηθεί σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 30$  ml/min) ή σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD).

Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας συνιστάται ως ακολούθως:

- Πριν από την έναρξη αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος και εν συνέχεια τουλάχιστον μία φορά ετησίως (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2).

- Πριν από την έναρξη συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να επιφέρουν μείωση της νεφρικής λειτουργίας και εν συνέχεια σε περιοδική βάση.
- Σε περίπτωση έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας που προσεγγίζει τη μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, τουλάχιστον 2 έως 4 φορές ετησίως. Εάν η νεφρική λειτουργία είναι σταθερά μειωμένη κάτω από  $GFR < 45 \text{ ml/min}$ , η θεραπεία με Qtern πρέπει να διακόπτεται.

#### Χρήση σε ασθενείς με κίνδυνο μείωσης του ενδαγγειακού όγκου, υπότασης και/ή διαταραχών της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών

Λόγω του μηχανισμού δράσης της δαπαγλιφλοζίνης, το Qtern αυξάνει τη διούρηση που συνδέεται με μέτρια μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 5.1), η οποία μπορεί να είναι εντονότερη σε ασθενείς με πολύ υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα.

Η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν συνιστάται σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο μείωσης του ενδαγγειακού όγκου (π.χ. ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης) (βλ. παράγραφο 4.5) ή έχουν μειωμένο ενδαγγειακό όγκο, π.χ. λόγω οξείας νόσου (όπως οξεία νόσος του γαστρεντερικού συστήματος με ναυτία, έμετο ή διάρροια).

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς για τους οποίους η επαγόμενη από τη δαπαγλιφλοζίνη πτώση της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να αποτελέσει κίνδυνο, όπως ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, ασθενείς υπό αντιυπερτασική αγωγή με ιστορικό υπότασης ή ηλικιωμένοι ασθενείς.

Για τους ασθενείς, που λαμβάνουν Qtern, σε περίπτωση συνοδών παθήσεων που μπορεί να επιφέρουν μειωμένο ενδαγγειακό όγκο, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση της κατάστασης του όγκου (π.χ. φυσική εξέταση, μετρήσεις αρτηριακής πίεσης, εργαστηριακές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένου του αιματοκρίτη) και των ηλεκτρολυτών. Συνιστάται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν σε ασθενείς με μειωμένο ενδαγγειακό όγκο μέχρι να διορθωθεί η μείωση (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η εμπειρία από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένη. Η έκθεση στη δαπαγλιφλοζίνη και τη σαξαγλιπτίνη είναι αυξημένη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Το Qtern μπορεί να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Διαβητική κετοξέωση

Σπάνιες περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚΟ), περιλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή και θανατηφόρων περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς του SGLT2, περιλαμβανομένης της δαπαγλιφλοζίνης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η κλινική εικόνα της κατάστασης ήταν άτυπη με μόνο μετρίως αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος, κάτω από  $14 \text{ mmol/l}$  ( $250 \text{ mg/dl}$ ). Δεν είναι γνωστό εάν η ΔΚΟ είναι πιθανότερο να εμφανιστεί με υψηλότερες δόσεις δαπαγλιφλοζίνης.

Ο κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης πρέπει να εξεταστεί σε περίπτωση εμφάνισης μη ειδικών συμπτωμάτων, όπως ναυτίας, εμέτου, ανορεξίας, κοιλιακού άλγους, υπερβολικής δίψας, δυσκολίας στην αναπνοή, σύγχυσης, ασυνήθιστης κόπωσης ή υπνηλίας. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογηθούν για κετοξέωση αμέσως σε περίπτωση εκδήλωσης αυτών των συμπτωμάτων, ανεξάρτητα από τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.

Σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία ή έχει διαγνωστεί ΔΚΟ, η θεραπεία με Qtern πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξείες σοβαρές ιατρικές παθήσεις. Στην περίπτωση των ασθενών αυτών συνιστάται η παρακολούθηση των κετονών και δη μέσω του αίματος παρά μέσω των ούρων. Μπορεί να γίνει

επανάραξη της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη αφού οι τιμές των κετονών έχουν ομαλοποιηθεί και η κατάσταση του ασθενούς έχει σταθεροποιηθεί.

Πριν από την έναρξη του Qtern, πρέπει να ληφθούν υπόψη παράγοντες στο ιστορικό του ασθενούς που μπορεί να προδιαθέτουν για κετοξέωση.

Στους ασθενείς που μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για ΔΚΟ περιλαμβάνονται ασθενείς με μειωμένη εφεδρεία της λειτουργίας των β-κυττάρων (π.χ. ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με χαμηλά επίπεδα του C-πεπτιδίου ή ενήλικες με λανθάνων αυτοάνοσο διαβήτη (LADA) ή ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας), ασθενείς με καταστάσεις που οδηγούν σε περιορισμένη λήψη τροφής ή σοβαρή αφυδάτωση, ασθενείς για τους οποίους οι δόσεις ινσουλίνης μειώνονται και ασθενείς με αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη εξαιτίας οξείας ιατρικής πάθησης, χειρουργικής επέμβασης ή κατάχρησης αλκοόλ. Οι αναστολείς του SGLT2 πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Η επανάραξη της θεραπείας με αναστολέα του SGLT2 σε ασθενείς με προηγούμενη ΔΚΟ ενόσω λάμβαναν θεραπεία με αναστολέα του SGLT2 δεν συνιστάται, εκτός εάν κάποιος άλλος σαφής προδιαθεσικός παράγοντας ταυτοποιηθεί και επιλυθεί.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Qtern σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 δεν έχουν τεκμηριωθεί και το Qtern δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με διαβήτη τύπου 1. Σε μελέτες σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 με δαπαγλιφλοζίνη, ΔΚΟ αναφέρθηκε με συχνή συχνότητα εμφάνισης.

#### Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου (γάγγραινα του Fournier)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά νεκρωτικής περιτονίτιδας του περινέου (γνωστής και ως γάγγραινα του Fournier) μετά την κυκλοφορία στην αγορά, σε γυναίκες και άνδρες ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς SGLT2 (βλέπε παράγραφο 4.8). Πρόκειται για σπάνιο, αλλά σοβαρό και δυνητικά απειλητικό για τη ζωή συμβάν που χρήζει επείγουσας χειρουργικής επέμβασης και θεραπείας με αντιβιοτικά.

Συνιστάται στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια, εάν παρουσιάσουν συμπτώματα άλγους, ευαισθησίας, ερυθήματος ή οιδήματος στην περιοχή των γεννητικών οργάνων ή του περινέου σε συνδυασμό με πυρετό ή κακουχία. Να έχετε υπόψη σας ότι ενδέχεται να παρουσιαστεί λοίμωξη του ουρογεννητικού συστήματος ή απόστημα του περινέου πριν από τη νεκρωτική περιτονίτιδα. Εάν υπάρχει υπόνοια γάγγραινας του Fournier, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του Qtern και να προγραμματιστεί άμεση θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων αντιβιοτικών και χειρουργικού καθαρισμού).

#### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Το Qtern δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας σε κάποιον αναστολέα της DPP-4 ή κάποιον αναστολέα του SGLT2 (βλ. παράγραφο 4.3).

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της σαξαγλιπτίνης, συμπεριλαμβανομένων αυθόρμητων αναφορών και κλινικών δοκιμών, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με τη χρήση της σαξαγλιπτίνης: σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικής αντίδρασης, αναφυλακτικής καταπληξίας, και αγγειοοιδήματος. Το Qtern πρέπει να διακόπτεται επί υποψίας σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας. Το συμβάν πρέπει να αξιολογείται και να ξεκινά εναλλακτική αντιδιαβητική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Ουρολοιμώξεις

Στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας, υπήρξαν συχνές αναφορές ουρολοιμώξεων στις 3 ομάδες θεραπείας: 5,7 % στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη και με μετφορμίνη, 7,4 % στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη και 5,6 % στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη στις 52 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.8). Επιπρόσθετα, ουρολοιμώξεις αναφέρθηκαν συχνά στα κλινικά προγράμματα σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης.

### Ουροσήψη και πυελονεφρίτιδα

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία σοβαρών ουρολοιμώξεων περιλαμβανομένων ουροσήψης και πυελονεφρίτιδας που έρχονταν νοσηλείας σε ασθενείς που λάμβαναν δαπαγλιφλοζίνη και άλλους αναστολείς του SGLT2. Η θεραπεία με αναστολείς του SGLT2 αυξάνει τον κίνδυνο για ουρολοιμώξεις. Ασθενείς με σημεία και συμπτώματα ουρολοιμώξεων θα πρέπει να αξιολογούνται και να τους χορηγείται θεραπεία εγκαίρως, εφόσον ενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.8).

### Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, και μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο μείωσης του ενδαγγειακού όγκου. Επιπρόσθετα, οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να λαμβάνουν αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να προκαλέσουν μείωση του ενδαγγειακού όγκου και/ή μεταβολές στη νεφρική λειτουργία [π.χ. αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης (ΑΜΕΑ) και αποκλειστές των υποδοχέων τύπου 1 της αγγειοτασίνης II (ARB)]. Επομένως, η νεφρική λειτουργία και ο κίνδυνος μείωσης του ενδαγγειακού όγκου πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με Qtern. Για τους ηλικιωμένους ασθενείς ισχύουν οι ίδιες συστάσεις για την παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας όπως για όλους τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.8, και 5.1).

Σε άτομα ηλικίας  $\geq 65$  ετών, υψηλότερο ποσοστό ατόμων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με μείωση του ενδαγγειακού όγκου και νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.8). Η συχνότερα αναφερόμενη, σχετιζόμενη με τη νεφρική λειτουργία, ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν οι αυξήσεις των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό, η πλειονότητα των οποίων ήταν παροδικές και αναστρέψιμες (βλ. παράγραφο 4.8).

Η θεραπευτική εμπειρία με Qtern σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι περιορισμένη, και πολύ περιορισμένη σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω. Η έναρξη της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν σε αυτόν τον πληθυσμό (> 75 ετών) δεν συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8, και 5.2).

### Διαταραχές του δέρματος

Έχουν αναφερθεί ελκωτικές και νεκρωτικές βλάβες του δέρματος στα άκρα πιθήκων σε μη κλινικές τοξικολογικές μελέτες με σαξαγλιπτίνη (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα σε δερματικές βλάβες στις κλινικές δοκιμές της σαξαγλιπτίνης. Έχει περιγραφεί εξάνθημα σε αναφορές μετά την κυκλοφορία της κατηγορίας των αναστολέων της DPP-4. Εξάνθημα παρατηρείται επίσης ως ανεπιθύμητη ενέργεια αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται, επομένως, παρακολούθηση των διαταραχών του δέρματος, όπως φλύκταινες, εξέλκωση ή εξάνθημα, σύμφωνα με τη συνήθη φροντίδα του διαβητικού ασθενή.

### Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές

Έχουν αναφερθεί περιστατικά μετά την κυκλοφορία πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς που έρχονταν νοσηλείας με τη χρήση αναστολέα DPP4, συμπεριλαμβανομένης της σαξαγλιπτίνης. Στα αναφερθέντα περιστατικά, οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν τυπικά σε τοπική ή συστηματική ανοσοκατασταλτική θεραπεία και διακοπή του αναστολέα DPP4. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει φλύκταινες ή διαβρώσεις, ενώ λαμβάνει σαξαγλιπτίνη, και υπάρχει υποψία πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακόπτεται και πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής σε δερματολόγο για διάγνωση και κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

### Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία με τη δαπαγλιφλοζίνη στην καρδιακή ανεπάρκεια τάξης I-II κατά NYHA είναι περιορισμένη. Δεν υπάρχει εμπειρία από κλινικές δοκιμές με δαπαγλιφλοζίνη στην καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA. Η εμπειρία με τη σαξαγλιπτίνη στην καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA είναι περιορισμένη.

Στη δοκιμή SAVOR, παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση του ποσοστού νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σαξαγλιπτίνη συγκριτικά με το εικονικό

φάρμακο, μολονότι δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση (βλέπε παράγραφο 5.1). Πρόσθετη ανάλυση δεν έδειξε διαφορετική επίδραση μεταξύ των τάξεων κατά NYHA.

Απαιτείται προσοχή εάν το Qtern χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που έχουν γνωστούς παράγοντες κινδύνου για νοσηλεία εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας, όπως ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας ή μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας, και να αναφέρουν αμέσως τέτοιου είδους συμπτώματα.

#### Αρθραλγία

Πόνος στις αρθρώσεις, που μπορεί να είναι μεγάλης έντασης, έχει σημειωθεί σε αναφορές μετά την κυκλοφορία για τους αναστολείς της DPP-4 (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς παρουσίασαν ανακούφιση των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος και σε ορισμένους παρατηρήθηκε επανεμφάνιση των συμπτωμάτων με την επανέναρξη του ίδιου ή άλλου αναστολέα της DPP-4. Η έναρξη των συμπτωμάτων αφού αρχίσει η θεραπεία μπορεί να είναι ταχεία ή μπορεί να εμφανιστεί μετά από μεγαλύτερες περιόδους θεραπείας. Εάν ένας ασθενής προσέλθει με έντονο πόνο στις αρθρώσεις, η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να αξιολογηθεί σε εξατομικευμένη βάση.

#### Χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν πιογλιταζόνη

Ενώ δεν είναι πιθανή η αιτιολογική σχέση μεταξύ της δαπαγλιφλοζίνης και του καρκίνου της ουροδόχου κύστης (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.3), ως προληπτικό μέτρο, η χρήση του Qtern δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα πιογλιταζόνη. Τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα για την πιογλιταζόνη υποδεικνύουν κάποιο μικρό αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πιογλιταζόνη.

#### Ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς

Οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς, όπως οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου ή οι ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί με σύνδρομο ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας δεν έχουν μελετηθεί στο πλαίσιο του κλινικού προγράμματος της σαξαγλιπτίνης. Το προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του Qtern σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί.

#### Αυξημένα επίπεδα του αιματοκρίτη

Παρατηρήθηκε αύξηση του αιματοκρίτη με αγωγή δαπαγλιφλοζίνης (βλέπε παράγραφο 4.8) επομένως απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ήδη αυξημένα επίπεδα αιματοκρίτη.

#### Ακρωτηριασμοί κάτω άκρου

Μία αύξηση στα περιστατικά ακρωτηριασμών του κάτω άκρου (κυρίως των δακτύλων) έχει παρατηρηθεί σε εν εξελίξει μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με έναν άλλον SGLT2 αναστολέα. Είναι άγνωστο εάν αυτό αποτελεί μία επίδραση της κατηγορίας φαρμάκων. Όπως με όλους τους διαβητικούς ασθενείς είναι σημαντικό να συμβουλευονται οι ασθενείς για μία προληπτική ρουτίνα φροντίδας των ποδιών.

#### Χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία

Η σαξαγλιπτίνη και η δαπαγλιφλοζίνη μπορούν μεμονωμένα να αυξήσουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν συνδυάζονται με ένα εκκριταγωγό της ινσουλίνης. Εάν το Qtern χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα εκκριταγωγό της ινσουλίνης (σουλφονουλουρία), μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης της σουλφονουλουρίας προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Εργαστηριακές εξετάσεις ούρων

Λόγω του μηχανισμού του δράσης, οι ασθενείς που λαμβάνουν Qtern θα είναι θετικοί στην ανίχνευση γλυκόζης στα ούρα τους.

#### Χρήση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4

Η χρήση επαγωγών του CYP3A4 όπως η καρβαμαζεπίνη, η δεξαμεθαζόνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη και η ριφαμπικίνη μπορεί να ελαττώσει την επίδραση του Qtern στη μείωση της γλυκόζης. Ο γλυκαιμικός έλεγχος πρέπει να εκτιμάται όταν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4/5 (βλέπε παράγραφο 4.5).

## Λακτόζη

Τα δισκία περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

#### Διουρητικά

Η δαπαγλιφλοζίνη μπορεί να αυξήσει τη διουρητική δράση των θειαζιδικών διουρητικών και των διουρητικών της αγκύλης και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αφυδάτωσης και υπότασης (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία

Εάν το Qtern χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με εκκριταγωγό της ινσουλίνης (σουλφονουλουρία), μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης της σουλφονουλουρίας προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

*Σαξαγλιπτίνη:* Η σαξαγλιπτίνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

*Δαπαγλιφλοζίνη:* Η δαπαγλιφλοζίνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω γλυκουρονικής σύζευξης διαμεσολαβούμενης από την ουριδινο-5'-διφωσφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράση 1A9 (UGT1A9).

### Αλληλεπιδράσεις με άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά ή καρδιαγγειακά φαρμακευτικά προϊόντα

*Σαξαγλιπτίνη:* Η σαξαγλιπτίνη δεν μετέβαλε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της δαπαγλιφλοζίνης, της μεφορμίνης, της γλιβενκλαμίδης, της πιογλιταζόνης, της διγοξίνης, της διλτιαζέμης ή της σιμβαστατίνης. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν μετέβαλαν τη φαρμακοκινητική της σαξαγλιπτίνης ή του κύριου ενεργού μεταβολίτη της.

*Δαπαγλιφλοζίνη:* Η δαπαγλιφλοζίνη δεν μετέβαλε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της σαξαγλιπτίνης, της μεφορμίνης, της πιογλιταζόνης, της σιταγλιπτίνης, της γλιμεπιρίδης, της βογλιμπόζης, της υδροχλωροθειαζίδης, της βουμετανίδης, της βαλσαρτάνης, ή της σιμβαστατίνης. Τα φάρμακα αυτά δεν μετέβαλαν τη φαρμακοκινητική της δαπαγλιφλοζίνης.

### Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη σαξαγλιπτίνη ή τη δαπαγλιφλοζίνη

*Σαξαγλιπτίνη:* Η ταυτόχρονη χορήγηση σαξαγλιπτίνης με τον μέτριο αναστολέα του CYP3A4/5 διλτιαζέμη, αύξησε τη  $C_{max}$  και την AUC της σαξαγλιπτίνης κατά 63 % και 2,1 φορές, αντίστοιχα, ενώ οι αντίστοιχες τιμές του ενεργού μεταβολίτη μειώθηκαν κατά 44 % και 34 %, αντίστοιχα. Αυτές οι φαρμακοκινητικές επιδράσεις δεν είναι κλινικά σημαντικές και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Η ταυτόχρονη χορήγηση σαξαγλιπτίνης με τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4/5 κετοконаζόλη, αύξησε τη  $C_{max}$  και την AUC της σαξαγλιπτίνης κατά 62 % και 2,5 φορές, αντίστοιχα, ενώ οι αντίστοιχες τιμές του ενεργού μεταβολίτη μειώθηκαν κατά 95 % και 88 %, αντίστοιχα. Αυτές οι φαρμακοκινητικές επιδράσεις δεν είναι κλινικά σημαντικές και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Η ταυτόχρονη χορήγηση σαξαγλιπτίνης με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4/5 ριφαμπικίνη μείωσε τη  $C_{max}$  και την AUC της σαξαγλιπτίνης κατά 53 % και 76 %, αντίστοιχα. Η έκθεση του ενεργού μεταβολίτη και η αναστολή της δράσης της DPP-4 στο πλάσμα κατά το μεσοδιάστημα χορήγησης των δόσεων δεν επηρεάστηκαν από τη ριφαμπικίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η συγχορήγηση σαξαγλιπτίνης και επαγωγέων του CYP3A4/5, εκτός της ριφαμπικίνης (όπως η καρβαμαζεπίνη, η δεξαμεθαζόνη, η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη) δεν έχει μελετηθεί και μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση της σαξαγλιπτίνης στο πλάσμα καθώς και αυξημένη



συγκέντρωση του κύριου μεταβολίτη της. Ο γλυκαιμικός έλεγχος πρέπει να αξιολογείται με προσοχή όταν η σαξαγλιπτίνη συγχωρηγείται με έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4/5.

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε υγιή άτομα, η φαρμακοκινητική της σαξαγλιπτίνης και του κύριου μεταβολίτη της δεν μεταβλήθηκε σημαντικά από τη μεφορμίνη, τη γλιβενκλαμίδα, την πιογλιταζόνη, τη διγοξίνη, τη σιμβαστατίνη, την ομεπραζόλη, τα αντιόξινα ή τη φαμοτιδίνη.

*Δαπαγλιφλοζίνη:* Μετά τη συγχωρήγηση της δαπαγλιφλοζίνης με ριφαμπικίνη (επαγωγέα διαφόρων ενεργών μεταφορέων και ενζύμων που μεταβολίζουν φάρμακα) παρατηρήθηκε μείωση κατά 22 % της συστηματικής έκθεσης (AUC) στη δαπαγλιφλοζίνη, ωστόσο χωρίς κλινικά σημαντική επίδραση στην 24ωρη απέκκριση γλυκόζης στα ούρα. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση με άλλους επαγωγείς (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη).

Μετά από συγχωρήγηση της δαπαγλιφλοζίνης με μεφαιναμικό οξύ (αναστολέα της UGT1A9), παρατηρήθηκε αύξηση κατά 55 % στη συστηματική έκθεση της δαπαγλιφλοζίνης, αλλά χωρίς κλινικά σημαντική επίδραση στην 24ωρη απέκκριση γλυκόζης στα ούρα.

#### Επίδραση της σαξαγλιπτίνης ή της δαπαγλιφλοζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

*Σαξαγλιπτίνη:* Η σαξαγλιπτίνη δεν μετέβαλε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της μεφορμίνης, της γλιβενκλαμίδης (υπόστρωμα του CYP2C9), της πιογλιταζόνης [υπόστρωμα του CYP2C8 (κύριο) και του CYP3A4 (δευτερεύον)], της διγοξίνης (υπόστρωμα της P-gp), της σιμβαστατίνης (υπόστρωμα του CYP3A4), των δραστικών συστατικών ενός από του στόματος χορηγούμενου συνδυασμένου αντισυλληπτικού σκευάσματος (αιθινυλοιστραδιόλη και νοργεστιμάτη), της διλτιαζέμης ή της κετοκοναζόλης.

*Δαπαγλιφλοζίνη:* Σε μελέτες αλληλεπιδράσεων που διεξήχθησαν σε υγιή άτομα, χρησιμοποιώντας κυρίως σχεδιασμό εφάπαξ δόσης, η δαπαγλιφλοζίνη δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της μεφορμίνης, της πιογλιταζόνης [υπόστρωμα του CYP2C8 (κύριο) και του CYP3A4 (δευτερεύον)], της σιταγλιπτίνης, της γλιμεπιρίδης (υπόστρωμα του CYP2C9), της υδροχλωροθειαζιδίου, της βουμετανίδης, της βαλσαρτάνης, της διγοξίνης (υπόστρωμα της P-gp) ή της βαρφαρίνης (S-βαρφαρίνη, υπόστρωμα του CYP2C9), ή τις αντιπηκτικές επιδράσεις της βαρφαρίνης όπως αξιολογήθηκε από το διεθνές ομαλοποιημένο πηλίκο (INR). Ο συνδυασμός εφάπαξ δόσης δαπαγλιφλοζίνης 20 mg και σιμβαστατίνης (υπόστρωμα του CYP3A4) οδήγησε σε αύξηση της AUC της σιμβαστατίνης κατά 19 % και της AUC του οξέος σιμβαστατίνης κατά 31 %. Η αύξηση των εκθέσεων της σιμβαστατίνης και του οξέος σιμβαστατίνης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

#### Παρεμβολή με τη δοκιμασία 1,5 ανδρογλυκοσιτόλης (1,5-AG)

Η παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου με τη δοκιμασία 1,5-AG δεν συνιστάται γιατί οι μετρήσεις του 1,5-AG δεν είναι αξιόπιστες για την αξιολόγηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς που παίρνουν αναστολείς SGLT2. Συνιστάται να χρησιμοποιείτε εναλλακτικές μεθόδους για να παρακολουθείτε τον γλυκαιμικό έλεγχο.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα για τη χρήση της σαξαγλιπτίνης και της δαπαγλιφλοζίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα με τη σαξαγλιπτίνη κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα σε υψηλές δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3). Μελέτες με δαπαγλιφλοζίνη σε επίμυες κατέδειξαν τοξικότητα στους αναπτυσσόμενους νεφρούς κατά τη χρονική περίοδο που αντιστοιχεί στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης στον άνθρωπο (βλέπε παράγραφο 5.3). Κατά συνέπεια, το Qtern δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εάν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με Qtern πρέπει να διακοπεί.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η σαξαγλιπτίνη και η δαπαγλιφλοζίνη και/ή οι μεταβολίτες τους απεκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν απέκκριση της σαξαγλιπτίνης και/ή του

μεταβολίτη στο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της δαπαγλιφλοζίνης/μεταβολιτών στο γάλα, καθώς και φαρμακολογικά διαμεσολαβούμενες επιδράσεις στους θηλάζοντες απογόνους (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το Qtern δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

#### Γονιμότητα

Η επίδραση της σαξαγλιπτίνης και της δαπαγλιφλοζίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει μελετηθεί. Σε άρρενες και θήλειες επίμυες, δεν καταδείχθηκε επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στη γονιμότητα σε οποιαδήποτε μελετώμενη δόση. Επιδράσεις στη γονιμότητα παρατηρήθηκαν με τη χρήση σαξαγλιπτίνης σε άρρενες και θήλειες επίμυες σε υψηλές δόσεις που παρήγαγαν εμφανή σημεία τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Qtern δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι έχει αναφερθεί ζάλη σε μελέτες με συνδυασμένη χρήση σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης. Επιπροσθέτως, πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας εάν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία (π.χ. σουλφονουλιδίες).

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας της σαξαγλιπτίνης σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη

Ο συνδυασμός σαξαγλιπτίνης 5 mg και δαπαγλιφλοζίνης 10 mg σε 1169 ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2) και ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο υπό θεραπεία με μετφορμίνη αξιολογήθηκε σε τρεις Φάσης 3, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με ενεργό/εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές για έως 52 εβδομάδες (βλέπε παράγραφο 5.1). Η ανάλυση των συγκεντρωτικών δεδομένων ασφάλειας περιελάμβανε 3 ομάδες θεραπείας: σαξαγλιπτίνη σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη και με μετφορμίνη (492 ασθενείς), σαξαγλιπτίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη (336 ασθενείς), και δαπαγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη (341 ασθενείς). Το προφίλ ασφάλειας της συνδυασμένης χρήσης σαξαγλιπτίνης με δαπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη ήταν εφάμιλλο με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που ταυτοποιήθηκαν για τα αντίστοιχα μεμονωμένα συστατικά.

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Qtern που παρουσιάζονται στον πίνακα 1 βασίζονται σε συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας από κλινικές δοκιμές του συνδυασμού σαξαγλιπτίνης/δαπαγλιφλοζίνης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (ΚΟΣ) και συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίστηκαν ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ) πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 1. Συλλογή αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών για το Qtern**

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές <sup>A</sup>	Όχι συχνές <sup>B</sup>	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού <sup>1</sup>	Ουρολοιμώξη <sup>2</sup> αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων <sup>3</sup>	Μυκητιασική λοίμωξη		Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου (γάγγραινα του Fournier) <sup>Γ, ΣΤ,7</sup>	

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές <sup>A</sup>	Όχι συχνές <sup>B</sup>	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
		γαστρεντερίτιδα <sup>A</sup>				
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αντιδράσεις υπερευαισθησίας <sup>Γ</sup>	Αναφυλακτικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής καταπληξίας <sup>Γ</sup>		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία <sup>Δ</sup> (όταν χρησιμοποιείται με SU)	Δυσλιπιδαιμία <sup>4</sup>	Μείωση του ενδαγγειακού όγκου <sup>ΣΤ</sup> , δίψα	Διαβητική κετοξέωση <sup>ΣΤ,Ζ,7</sup>		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, ζάλη				
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Κοιλιακό άλγος <sup>Γ</sup> , διάρροια, δυσπεψία <sup>Δ</sup> , γαστρίτιδα <sup>Δ</sup> , ναυτία <sup>Γ</sup> , έμετος <sup>Δ</sup>	Δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, παγκρεατίτιδα <sup>Γ</sup>			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσουρία, πολουρία <sup>Δ,5</sup>	Νυκτουρία, νεφρική δυσλειτουργία <sup>ΣΤ</sup>			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα <sup>6</sup>	Δερματίτιδα <sup>Γ</sup> , κνησμός <sup>Γ</sup> , κνίδωση <sup>Γ</sup>	Αγγειοοίδημα <sup>Γ</sup>		<u>Πομφολυγώδες</u> <u>πεμφιγοειδές<sup>Γ</sup></u> <u>7</u>
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία, οσφυαλγία, μυαλγία <sup>Δ</sup>				
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Στυτική δυσλειτουργία, κνησμός γεννητικών οργάνων, αιδιοκολπικός κνησμός			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού		Κόπωση <sup>Δ</sup> , οίδημα περιφερικό <sup>Δ</sup>				

Κατηγορία οργανικού συστήματος χορήγησης	Πολύ συχνές	Συχνές <sup>A</sup>	Όχι συχνές <sup>B</sup>	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Παρακλινικές εξετάσεις		Μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης <sup>ΣΤ</sup> , αυξημένος αιματοκρίτης <sup>E</sup>	Αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα <sup>ΣΤ</sup> , αυξημένα επίπεδα ουρίας αίματος, μειωμένο σωματικό βάρος			

<sup>A</sup> Ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν σε  $\geq 2$  % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τη συνδυασμένη χρήση σαξαγλιπτίνης + δαπαγλιφλοζίνη στην ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων ασφαλείας, ή εάν αναφέρθηκαν σε  $< 2$  % στην ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων ασφαλείας, βασίστηκαν σε επιμέρους δεδομένα από τα μεμονωμένα συστατικά.

<sup>B</sup> Οι συχνότητες όλων των όχι συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών βασίστηκαν στα επιμέρους δεδομένα των μεμονωμένων συστατικών.

<sup>Γ</sup> Η ανεπιθύμητη ενέργεια προέρχεται από τα δεδομένα παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία της σαξαγλιπτίνης ή της δαπαγλιφλοζίνης.

<sup>Δ</sup> Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε  $\geq 2$  % των ασθενών με οποιοδήποτε από τα μεμονωμένα συστατικά και  $\geq 1$  % περισσότερο από το εικονικό φάρμακο, αλλά όχι στη συγκεντρωτική ανάλυση.

<sup>E</sup> Τιμές αιματοκρίτη  $> 55$  % αναφέρθηκαν στο 1,3 % των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι του 0,4 % των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο.

<sup>ΣΤ</sup> Η συχνότητα βασίζεται σε συμβάντα στο κλινικό πρόγραμμα της δαπαγλιφλοζίνης.

<sup>Z</sup> Αναφέρθηκε στη μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων για τη δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η συχνότητα βασίζεται σε ετήσιο ποσοστό.

<sup>1</sup> Η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους: ρινοφαρυγγίτιδα, γρίπη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, φαρυγγίτιδα βακτηριακή, αμυγδαλίτιδα, οξεία αμυγδαλίτιδα, λαρυγγίτιδα, ιογενή φαρυγγίτιδα, και ιογενή λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού.

<sup>2</sup> Ο όρος ουρολοίμωξη περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους: ουρολοίμωξη, ουρολοίμωξη από κολοβακτηρίδιο, πυελονεφρίτιδα και προστατίτιδα.

<sup>3</sup> Ο όρος αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους: αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη, βαλανοποσθίτιδα, μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων, λοίμωξη του κόλπου και αιδοιοκολπίτιδα.

<sup>4</sup> Η δυσλιπιδαιμία περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους: δυσλιπιδαιμία, υπερλιπιδαιμία, υπερχοληστερολαιμία και υπερτριγλυκεριδαίμια.

<sup>5</sup> Ο όρος πολουρία περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους: πολουρία και πολλακιουρία.

<sup>6</sup> Το εξάνθημα αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια της μετά την κυκλοφορία χρήσης της σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης. Οι προτιμώμενοι όροι που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές δαπαγλιφλοζίνης περιλαμβάνονται κατά σειρά συχνότητας: εξάνθημα, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα κνησμώδες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα φλυκταινώδες, εξάνθημα φυσαλλιδώδες και εξάνθημα ερυθματώδες.

<sup>7</sup> Βλέπε παράγραφο 4.4

SU = σουλφονουρία

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### Υπογλυκαιμία

Στην ανάλυση των συγκεντρωτικών δεδομένων ασφαλείας, η συνολική επίπτωση υπογλυκαιμίας (όλα τα αναφερόμενα συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με κεντρική εργαστηριακή εξέταση γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG)  $\leq 3,9$  mmol/l) ήταν 2,0% στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με σαξαγλιπτίνη 5 mg συν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg συν μετφορμίνη (θεραπεία συνδυασμού), 0,6% στην ομάδα σαξαγλιπτίνης συν μετφορμίνης και 2,3% στην ομάδα δαπαγλιφλοζίνης συν μετφορμίνης.

Σε μία μελέτη 24 εβδομάδων που συνέκρινε τον συνδυασμό σαξαλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης συν μετφορμίνης, με ή χωρίς σουλφονουλουρία, έναντι της ινσουλίνης συν μετφορμίνης, με ή χωρίς σουλφονουλουρία, τα συνολικά ποσοστά επίπτωσης υπογλυκαιμίας σε ασθενείς χωρίς θεραπεία υποβάθρου με σουλφονουλουρία ήταν 12,7% για τον συνδυασμό σε σύγκριση με 33,1% για την ινσουλίνη. Τα συνολικά ποσοστά επίπτωσης υπογλυκαιμίας σε δύο μελέτες 52 εβδομάδων που συνέκριναν τη θεραπεία συνδυασμού έναντι της γλιμεπιρίδης (σουλφονουλουρία) ήταν: για την 1<sup>η</sup> μελέτη, 4,2% για τη θεραπεία συνδυασμού έναντι 27,9% για τη γλιμεπιρίδη συν μετφορμίνη· για τη 2<sup>η</sup> μελέτη, 18,5% για τη θεραπεία συνδυασμού έναντι 43,1% για τη γλιμεπιρίδη συν μετφορμίνη.

#### Μείωση του ενδαγγειακού όγκου

*Συνδυασμός σαξαλιπτίνης/δαπαγλιφλοζίνης:* Συμβάντα σχετιζόμενα με μείωση του ενδαγγειακού όγκου (υπόταση, αφυδάτωση και υποογκαιμία) ήταν ενδεικτικά των ανεπιθύμητων συμβάντων με τη δαπαγλιφλοζίνη και αναφέρθηκαν σε δύο ασθενείς (0,4 %) στην ομάδα της σαξαλιπτίνης σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη και με μετφορμίνη (σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν [ΣΑΣ] συγκοπτικού επεισοδίου και ένα ΑΣ μειωμένης παραγωγής ούρων), και 3 ασθενείς (0,9 %) στην ομάδα δαπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη (2 ΑΣ συγκοπτικού επεισοδίου και 1 ΑΣ υπότασης).

#### Συμβάντα σχετιζόμενα με μειωμένη νεφρική λειτουργία

*Συνδυασμός σαξαλιπτίνης/δαπαγλιφλοζίνης:* Στην ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων ασφάλειας, η επίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων σχετιζόμενων με μειωμένη νεφρική λειτουργία ήταν 2,0 % στους ασθενείς της ομάδας της σαξαλιπτίνης σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη και με μετφορμίνη, 1,8 % στους ασθενείς της ομάδας της σαξαλιπτίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη, και 0,6 % στους ασθενείς της ομάδας της δαπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Οι ασθενείς με ανεπιθύμητα συμβάντα νεφρικής δυσλειτουργίας είχαν χαμηλότερες μέσες τιμές eGFR κατά την έναρξη της τάξης των 61,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup> συγκριτικά με 93,6 ml/min/1,73m<sup>2</sup> στο συνολικό πληθυσμό. Η πλειονότητα των συμβάντων θεωρήθηκαν μη σοβαρά, ήπιας ή μέτριας έντασης, και υποχώρησαν. Η μεταβολή στη μέση τιμή του eGFR από την έναρξη την Εβδομάδα 24 ήταν -1,17 ml/min/1,73m<sup>2</sup> στην ομάδα της σαξαλιπτίνης σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη και με μετφορμίνη, -0,46 ml/min/1,73m<sup>2</sup> στην ομάδα της σαξαλιπτίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη, και 0,81 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη.

*Δαπαγλιφλοζίνη:* Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες για τη δαπαγλιφλοζίνη ως μεμονωμένο συστατικό που σχετίζονται με αυξημένη κρεατινίνη. Οι αυξήσεις στην κρεατινίνη ήταν γενικά παροδικές κατά τη διάρκεια της συνεχιζόμενης θεραπείας ή αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

#### Αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων

*Συνδυασμός σαξαλιπτίνης/δαπαγλιφλοζίνης:* τα αναφερόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα αιδοιοκολπίτιδας, βαλανίτιδας και συναφών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων από την ανάλυση των συγκεντρωτικών δεδομένων ασφάλειας αντικατόπτριζαν το προφίλ ασφάλειας της δαπαγλιφλοζίνης. Ανεπιθύμητα συμβάντα που αφορούσαν σε λοίμωξη των γεννητικών οργάνων αναφέρθηκαν στο 3,0 % των ασθενών στην ομάδα της σαξαλιπτίνης σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη και με μετφορμίνη, στο 0,9 % των ασθενών στην ομάδα της σαξαλιπτίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη και στο 5,9 % των ασθενών στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων που αφορούσαν σε λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων αναφέρθηκαν σε γυναίκες (84 % των ασθενών με λοίμωξη των γεννητικών οργάνων), ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης, αφορούσαν σε μεμονωμένη εκδήλωση και οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία.

#### Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου (γάγγραινα του Fournier)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά γάγγραινας του Fournier μετά την κυκλοφορία στην αγορά σε ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς SGLT2, συμπεριλαμβανομένης της δαπαγλιφλοζίνης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Στη μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων για τη δαπαγλιφλοζίνη, με 17.160 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διάμεσο χρόνο έκθεσης 48 μηνών, αναφέρθηκαν συνολικά 6 περιστατικά

γάγγραινας του Fournier, ένα στην ομάδα θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη και 5 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

#### Διαβητική κετοξέωση

Στη μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων για τη δαπαγλιφλοζίνη, με διάμεσο χρόνο έκθεσης 48 μηνών, συμβάντα ΔΚΟ αναφέρθηκαν σε 27 ασθενείς στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg και σε 12 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα συμβάντα ανέκυψαν ομοιόμορφα κατανεμημένα κατά την περίοδο της μελέτης. Από τους 27 ασθενείς με συμβάντα ΔΚΟ στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης, 22 είχαν συγχορηγούμενη θεραπεία ινσουλίνης κατά τη χρονική στιγμή του συμβάντος. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες για ΔΚΟ ήταν όπως αναμενόταν σε έναν πληθυσμό με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Ουρολοιμώξεις

*Συνδυασμός σαξαγλιπτίνης/δαπαγλιφλοζίνης:* Στην ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων ασφάλειας, οι ουρολοιμώξεις ήταν εξισορροπημένες στις 3 ομάδες θεραπείας: 5,7 % στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη και με μετφορμίνη, 7,4 % στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη και 5,6 % στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Ένας ασθενής στην ομάδα σαξαγλιπτίνης σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη και με μετφορμίνη παρουσίασε ένα ΣΑΣ πυελονεφρίτιδας και διέκοψε τη θεραπεία. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων ουρολοιμώξεων αναφέρθηκαν σε γυναίκες (81 % των ασθενών με ουρολοιμώξη) ήταν ήπιες ή μέτριες έντασης, αφορούσαν σε μεμονωμένη εκδήλωση και οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία.

#### Καρδιαγγειακή ασφάλεια

*Συνδυασμός σαξαγλιπτίνης/δαπαγλιφλοζίνης:* Καρδιαγγειακά (ΚΑ) συμβάντα τα οποία αξιολογήθηκαν και επιβεβαιώθηκαν ως ΚΑ συμβάντα αναφέρθηκαν συνολικά στο 1,0 % των ασθενών στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη και με μετφορμίνη, στο 0,6 % των ασθενών στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη, και στο 0,9 % των ασθενών στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη.

#### Κακοήθειες

*Συνδυασμός σαξαγλιπτίνης/δαπαγλιφλοζίνης:* Κακοήθη και μη καθοριζόμενα νεοπλάσματα αναφέρθηκαν σε 3 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας. Περιελάμβαναν ανεπιθύμητα συμβάντα που αφορούσαν σε νεόπλασμα του στομάχου, καρκίνο του παγκρέατος με ηπατικές μεταστάσεις, και διηθητικό πορογενές καρκίνωμα του μαστού στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη και με μετφορμίνη. Λαμβάνοντας υπόψη τη βραχεία χρονική καθυστέρηση μεταξύ της πρώτης έκθεσης στο φάρμακο και της διάγνωσης του όγκου, δεν θεωρείται πιθανή η αιτιώδης σχέση με οποιονδήποτε συγκεκριμένο τύπο όγκου.

*Δαπαγλιφλοζίνη:* Στα συγκεντρωτικά δεδομένα 21 ελεγχόμενων με ενεργό θεραπεία και εικονικό φάρμακο μελετών, το συνολικό ποσοστό των ατόμων με κακοήθειες ή μη καθοριζόμενους όγκους ήταν παρόμοιο μεταξύ αυτών που έλαβαν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη (1,50 %) και εικονικό φάρμακο/παράγοντα σύγκρισης (1,50 %) και δεν υπήρξε σήμα καρκινογένεσης ή μεταλλαξιογένεσης στα δεδομένα μελετών σε ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3). Κατά την εξέταση των περιπτώσεων εμφάνισης όγκων στα διαφορετικά οργανικά συστήματα, ο σχετικός κίνδυνος που συσχετίστηκε με τη δαπαγλιφλοζίνη ήταν υψηλότερος του 1 για ορισμένους όγκους (ουροδόχου κύστης, προστάτη, μαστού) και χαμηλότερος του 1 για άλλους (π.χ. αίματος και λεμφικού συστήματος, ωθηκών, ουροφόρων οδών), δεν κατέληξε σε συνολική αύξηση του κινδύνου όγκου που σχετίζεται με δαπαγλιφλοζίνη. Ο αυξημένος/μειωμένος κίνδυνος δεν ήταν στατιστικά σημαντικός σε οποιοδήποτε από τα οργανικά συστήματα. Λαμβάνοντας υπόψη την απουσία ευρημάτων ανάπτυξης όγκου σε μη κλινικές μελέτες καθώς και τη βραχεία χρονική καθυστέρηση μεταξύ της πρώτης έκθεσης στο φάρμακο και της διάγνωσης του όγκου, δεν θεωρείται πιθανή η αιτιώδης σχέση. Η αριθμητική ανισορροπία των όγκων του μαστού, της ουροδόχου κύστης και του προστάτη πρέπει να εξετάζεται με προσοχή αυτό θα διερευνηθεί περαιτέρω σε μελέτες μετά τη χορήγηση της άδειας.

#### Εργαστηριακά ευρήματα

##### Μείωση στον αριθμό των λεμφοκυττάρων

*Σαξαγλιπτίνη*: Στα συγκεντρωτικά δεδομένα 5 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, παρατηρήθηκε μια μικρή μείωση στον απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων, κατά προσέγγιση 100 κύτταρα/microl σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Ο μέσος απόλυτος αριθμός των λεμφοκυττάρων παρέμεινε σταθερός με καθημερινή χορήγηση για περίοδο μέγιστης διάρκειας 102 εβδομάδων. Η συγκεκριμένη μείωση στον μέσο απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων δεν συσχετίστηκε με κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

#### Λιπίδια

*Συνδυασμός σαξαγλιπτίνης/δαπαγλιφλοζίνης*: Δεδομένα από τα σκέλη θεραπείας της σαξαγλιπτίνης σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη και με μεταφορμίνη 3 δοκιμών Φάσης 3, κατέδειξαν τάσεις μέσων ποσοστιαίων αυξήσεων από την έναρξη (στρογγυλοποιημένες στο πλησιέστερο δεκαδικό ψηφίο) στην ολική χοληστερόλη (Ολική C), (κυμαινόμενες από 0,4 % έως 3,8 %), την LDL-C (κυμαινόμενες από 2,1 % έως 6,9 %) και την HDL-C (κυμαινόμενες από 2,3 % έως 5,2 %) σε συνδυασμό με μέσες ποσοστιαίες μειώσεις από την έναρξη στα τριγλυκερίδια (κυμαινόμενες από -3,0 % έως -10,8 %).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι

*Συνδυασμός σαξαγλιπτίνης/δαπαγλιφλοζίνης*: Από τα 1169 άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας από τις 3 κλινικές δοκιμές, 1007 άτομα (86,1 %) ήταν ηλικίας < 65 ετών, 162 άτομα (13,9 %) ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών, και 9 άτομα (0,8 %) ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Σε γενικές γραμμές, τα συχνότερα αναφερόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα στα άτομα ≥ 65 ετών ήταν παρόμοια με τα άτομα < 65 ετών. Η θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι περιορισμένη, και πολύ περιορισμένη σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω.

##### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

*Συνδυασμός σαξαγλιπτίνης/δαπαγλιφλοζίνης*: Δεν διατίθενται πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία με το Qtern. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή όπως υπαγορεύει η κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η σαξαγλιπτίνη και ο κύριος μεταβολίτης της απομακρύνονται με αιμοκάθαρση (23 % της δόσης σε διάστημα τεσσάρων ωρών). Η απομάκρυνση της δαπαγλιφλοζίνης μέσω αιμοκάθαρσης δεν έχει μελετηθεί.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στον διαβήτη, συνδυασμοί από του στόματος χορηγούμενων φαρμάκων που μειώνουν τη γλυκόζη αίματος, κωδικός ATC: A10BD21

#### Μηχανισμός δράσης του Qtern

Το Qtern συνδυάζει σαξαγλιπτίνη και δαπαγλιφλοζίνη με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Η σαξαγλιπτίνη, μέσω της εκλεκτικής αναστολής της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (DPP-4), αυξάνει τη διαμεσολαβούμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης (φαινόμενο ινκρετίνης). Η δαπαγλιφλοζίνη, ένας εκλεκτικός αναστολέας του υπότυπου 2 του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (SGLT2), αναστέλλει τη νεφρική επαναρρόφηση γλυκόζης με μηχανισμό ανεξάρτητο από την ινσουλίνη. Οι δράσεις και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων ρυθμίζονται από τα επίπεδα της γλυκόζης στο πλάσμα.

### Μηχανισμός δράσης της σαξαγλιπτίνης

Η σαξαγλιπτίνη είναι ένας πολύ ισχυρός ( $K_i$ : 1,3 nM), εκλεκτικός, αναστρέψιμος και ανταγωνιστικός αναστολέας της DPP-4, ενός ενζύμου υπεύθυνου για τη διάσπαση των ορμονών ινκρετίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη γλυκοζοεξαρτώμενη αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης, μειώνοντας έτσι τις συγκεντρώσεις γλυκόζης νηστείας και τις μεταγευματικές συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα.

### Μηχανισμός δράσης της δαπαγλιφλοζίνης

Η δαπαγλιφλοζίνη είναι ένας πολύ ισχυρός ( $K_i$ : 0,55 nM), εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας του υπότυπου 2 του συµμεταφορέα νατρίου και γλυκόζης (SGLT2). Η δαπαγλιφλοζίνη αναστέλλει την επαναρρόφηση της διηθούμενης γλυκόζης από το τμήμα S1 του νεφρικού σωληναρίου, μειώνοντας αποτελεσματικά τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα με γλυκοζοεξαρτώμενο και ανεξάρτητο της ινσουλίνης μηχανισμό. Η δαπαγλιφλοζίνη βελτιώνει τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και μεταγευματικής γλυκόζης στο πλάσμα, μειώνοντας τη νεφρική επαναρρόφηση γλυκόζης, οδηγώντας σε απέκκριση γλυκόζης στα ούρα. Η αυξημένη απέκκριση γλυκόζης στα ούρα με την αναστολή του SGLT2 προκαλεί οσμωτική διούρηση, και μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ).

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η χορήγηση σαξαγλιπτίνης ανέστειλε τη δραστηριότητα του ενζύμου DPP-4 για 24 ώρες. Η αναστολή της δραστηριότητας της DPP-4 στο πλάσμα από τη σαξαγλιπτίνη για τουλάχιστον 24 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση σαξαγλιπτίνης οφείλεται στην υψηλή ισχύ, την υψηλή συγγένεια, και την εκτεταμένη σύνδεση στην ενεργό θέση. Μετά από φόρτιση γλυκόζης από του στόματος, προκλήθηκε 2- έως 3-πλάσια αύξηση στα επίπεδα του κυκλοφορούντος προσομοιάζοντος με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (GLP-1) και του γλυκοζοεξαρτώμενου ινσουλινοτρόπου πολυπεπτιδίου (GIP), μειωμένες συγκεντρώσεις γλυκαγόνης, και αυξημένη ανταπόκριση των β-κυττάρων, με αποτέλεσμα υψηλότερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης και C-πεπτιδίου. Η αυξημένη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και η μειωμένη παραγωγή γλυκαγόνης από τα παγκρεατικά α-κύτταρα συσχετίστηκαν με χαμηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης νηστείας και μικρότερες διακυμάνσεις των επιπέδων γλυκόζης μετά από φόρτιση γλυκόζης από του στόματος ή γεύμα.

Η γλυκοζουρική επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης παρατηρείται μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης, συνεχίζεται κατά τη διάρκεια του 24ωρου δοσολογικού μεσοδιαστήματος, και διατηρείται καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας. Αυξήσεις στην απεκκρινόμενη ποσότητα γλυκόζης στα ούρα παρατηρήθηκαν σε υγιή άτομα και σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μετά τη χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης. Κατά προσέγγιση 70 g γλυκόζης απεκκρίνονταν στα ούρα ημερησίως (αντιστοιχούν σε 280 kcal/ημέρα) με δόση δαπαγλιφλοζίνης 10 mg/ημέρα σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για 12 εβδομάδες. Ενδείξεις συνεχούς απέκκρισης γλυκόζης παρατηρήθηκαν σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στους οποίους χορηγήθηκαν 10 mg/ημέρα δαπαγλιφλοζίνης για έως και 2 έτη. Η απέκκριση ουρικού οξέος στα ούρα αυξήθηκε επίσης παροδικά (για 3-7 ημέρες) και συνοδεύτηκε από συνεχή μείωση των συγκεντρώσεων ουρικού οξέος στον ορό. Στις 24 εβδομάδες, οι μειώσεις στις συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στον ορό κυμάνθηκαν από -48,3 έως -18,3 micromoles/l (-0,87 έως -0,33 mg/dl).

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού σταθερής δόσης 5 mg σαξαγλιπτίνης/10 mg δαπαγλιφλοζίνης αξιολογήθηκαν σε τρεις φάσεις 3, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με ενεργό/εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε 1169 ενήλικα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Διεξήχθη μία δοκιμή με ταυτόχρονη προσθήκη σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης σε μετφορμίνη για 24 εβδομάδες. Διεξήχθησαν επίσης δύο δοκιμές επιπρόσθετης θεραπείας με την προσθήκη είτε δαπαγλιφλοζίνης στη σαξαγλιπτίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή σαξαγλιπτίνης στη δαπαγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη για 24 εβδομάδες ακολουθούμενες από μια θεραπευτική περίοδο επέκτασης 28 εβδομάδων. Το προφίλ ασφαλείας της συνδυασμένης χρήσης σαξαγλιπτίνης σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη σε αυτές τις δοκιμές για έως 52 εβδομάδες ήταν εφάμιλλο με το προφίλ ασφαλείας των μεμονωμένων συστατικών.



### Γλυκαιμικός έλεγχος

Συγχορηγούμενη θεραπεία με σαξαγλιπτίνη και δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά υπό μετφορμίνη

Συνολικά 534 ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο υπό μονοθεραπεία μετφορμίνης ( $HbA1c \geq 8\%$  και  $\leq 12\%$ ), συμμετείχαν σε αυτή την τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα σύγκρισης δοκιμή ανωτερότητας διάρκειας 24 εβδομάδων για τη σύγκριση του συνδυασμού σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη, έναντι της σαξαγλιπτίνης (αναστολέας της DDP-4) ή της δαπαγλιφλοζίνης (αναστολέας του SGLT2) ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις τρεις ομάδες διπλά-τυφλής θεραπείας προκειμένου να λάβουν σαξαγλιπτίνη 5 mg και δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη, σαξαγλιπτίνη 5 mg και εικονικό φάρμακο ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη ή δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη.

Η ομάδα σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης πέτυχε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις στην  $HbA1c$  έναντι της ομάδας σαξαγλιπτίνης ή δαπαγλιφλοζίνης στις 24 εβδομάδες (βλέπε πίνακα 2).

**Πίνακας 2.  $HbA1c$  την εβδομάδα 24 στην ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα μελέτη σύγκρισης του συνδυασμού σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης ως ταυτόχρονη επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη έναντι της σαξαγλιπτίνης ή της δαπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη**

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Σαξαγλιπτίνη 5 mg + δαπαγλιφλοζίνη 10 mg + μετφορμίνη N=179 <sup>2</sup>	Σαξαγλιπτίνη 5 mg + μετφορμίνη N=176 <sup>2</sup>	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg + μετφορμίνη N=179 <sup>2</sup>
<b><math>HbA1c</math> (%) την εβδομάδα 24<sup>1</sup></b>			
Έναρξη (μέση τιμή)	8,93	9,03	8,87
Μεταβολή από την έναρξη (προσαρμοσμένη μέση τιμή <sup>3</sup> ) (95 % Διάστημα εμπιστοσύνης [ΔΕ])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Διαφορά από τον συνδυασμό σαξαγλιπτίνη + μετφορμίνη (προσαρμοσμένη μέση τιμή <sup>3</sup> ) (95 % ΔΕ)	-0,59 <sup>4</sup> (-0,81, -0,37)	-	-
Διαφορά από τον συνδυασμό δαπαγλιφλοζίνη + μετφορμίνη (προσαρμοσμένη μέση τιμή <sup>3</sup> ) (95 % ΔΕ)	-0,27 <sup>5</sup> (-0,48, -0,05)	-	-

1. LRM = Διαχρονική ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (χρησιμοποιώντας τιμές πριν από τη θεραπεία διάσωσης).
2. Ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία με αρχική (κατά την έναρξη) και τουλάχιστον 1 μέτρηση της αποτελεσματικότητας μετά την έναρξη.
3. Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή.
4. Τιμή  $p < 0,0001$ .
5. Τιμή  $p = 0,0166$ .

Η πλειονότητα των ασθενών σε αυτή τη μελέτη είχαν  $HbA1c$  κατά την έναρξη  $> 8\%$  (βλέπε πίνακα 3). Ο συνδυασμός σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη

κατέδειξε σταθερά μεγαλύτερες μειώσεις στην HbA1c ανεξάρτητα από την αρχική τιμή HbA1c συγκριτικά με τη σαξαγλιπτίνη ή δαπαγλιφλοζίνη μόνη ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη. Σε μια ξεχωριστή προκαθορισμένη ανάλυση υποομάδων, οι μέσες μειώσεις από την έναρξη στην HbA1c ήταν γενικά μεγαλύτερες για τους ασθενείς με υψηλότερες αρχικές τιμές HbA1c.

**Πίνακας 3. Ανάλυση υποομάδων HbA1c με βάση την αρχική HbA1c την εβδομάδα 24 σε τυχαιοποιημένους ασθενείς**

Θεραπείες	Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη με βάση την αρχική HbA1c		
	< 8,0 %	≥ 8 % έως < 9,0 %	≥ 9,0 %
Σαξαγλιπτίνη + Δαπαγλιφλοζίνη + Μετφορμίνη Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη (95 % ΔΕ)	-0,80 (n=37) (-1,12, -0,47)	-1,17 (n=56) (-1,44, -0,90)	-2,03 (n=65) (-2,27, -1,80)
Σαξαγλιπτίνη + Μετφορμίνη Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη (95 % ΔΕ)	-0,69 (n=29) (-1,06, -0,33)	-0,51 (n=51) (-0,78, -0,25)	-1,32 (n=63) (-1,56, -1,09)
Δαπαγλιφλοζίνη + Μετφορμίνη Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη (95 % ΔΕ)	-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 = αριθμός ατόμων με μη ελλείπουσα τιμή κατά την έναρξη και την Εβδομάδα 24.

#### Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν HbA1c < 7 %

Το σαράντα ένα κόμμα τέσσερα τοις εκατό (41,4 %) (95 % ΔΕ [34,5, 48,2]) των ασθενών στην ομάδα του συνδυασμού σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης πέτυχαν επίπεδα HbA1c κάτω του 7 % συγκριτικά με το 18,3 % (95 % ΔΕ [13,0, 23,5]) των ασθενών στην ομάδα σαξαγλιπτίνης και το 22,2 % (95 % ΔΕ [16,1, 28,3]) των ασθενών στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης.

#### *Επιπρόσθετη θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς ανεπαρκώς ελεγχόμενους υπό θεραπεία με σαξαγλιπτίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη*

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων συνέκρινε τη διαδοχική προσθήκη δαπαγλιφλοζίνης 10 mg στη σαξαγλιπτίνη 5 mg και μετφορμίνη έναντι της προσθήκης εικονικού φαρμάκου στη σαξαγλιπτίνη 5 mg (αναστολέας της DPP-4) και μετφορμίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c ≥ 7 % και ≤ 10,5 %). Τριακόσια είκοσι (320) άτομα τυχαιοποιήθηκαν ισομερώς στην ομάδα θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία στη σαξαγλιπτίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με σαξαγλιπτίνη και μετφορμίνη. Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν την αρχική περίοδο 24 εβδομάδων της μελέτης ήταν κατάλληλοι για ένταξη σε μια ελεγχόμενη μακροχρόνια επέκταση της μελέτης 28 εβδομάδων (52 εβδομάδες).

Η ομάδα με διαδοχική προσθήκη δαπαγλιφλοζίνης στη σαξαγλιπτίνη και μετφορμίνη πέτυχε στατιστικά σημαντικές (τιμή p < 0,0001) μεγαλύτερες μειώσεις στην HbA1c έναντι της ομάδας με διαδοχική προσθήκη εικονικού φαρμάκου στη σαξαγλιπτίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη στις 24 εβδομάδες (βλέπε πίνακα 4). Η επίδραση στην HbA1c που παρατηρήθηκε την Εβδομάδα 24 διατηρήθηκε την Εβδομάδα 52.

*Επιπρόσθετη θεραπεία με σαξαγλιπτίνη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά υπό θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη*

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων η οποία διεξήχθη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο ( $HbA1c \geq 7\%$  και  $\leq 10,5\%$ ) υπό θεραπεία με μετφορμίνη και δαπαγλιφλοζίνη μόνο, συνέκρινε τη διαδοχική προσθήκη σαξαγλιπτίνης 5 mg σε δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και μετφορμίνη, έναντι της προσθήκης εικονικού φαρμάκου σε δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και μετφορμίνη. 153 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα θεραπείας με σαξαγλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία στη δαπαγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη, και 162 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο ως επιπρόσθετη θεραπεία στη δαπαγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν την αρχική περίοδο της μελέτης 24 εβδομάδων ήταν κατάλληλοι για έναρξη σε μια ελεγχόμενη μακροχρόνια φάση επέκτασης της μελέτης διάρκειας 28 εβδομάδων (52 εβδομάδες). Το προφίλ ασφάλειας της σαξαγλιπτίνης ως επιπρόσθετης θεραπείας στη δαπαγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη στη μακροχρόνια περίοδο θεραπείας ήταν σύμφωνο με εκείνο που είχε προηγουμένως παρατηρηθεί κατά την εμπειρία από κλινικές δοκιμές για τη μελέτη ταυτόχρονης θεραπείας και με εκείνο που παρατηρήθηκε στην περίοδο θεραπείας 24 εβδομάδων σε αυτή τη μελέτη.

Η ομάδα με διαδοχική προσθήκη σαξαγλιπτίνης στη δαπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη πέτυχε στατιστικά σημαντικές (τιμή  $p < 0,0001$ ) μεγαλύτερες μειώσεις στην  $HbA1c$  έναντι της ομάδας με διαδοχική προσθήκη εικονικού φαρμάκου στη δαπαγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη στις 24 εβδομάδες (βλέπε πίνακα 4). Η επίδραση στην  $HbA1c$  που παρατηρήθηκε την Εβδομάδα 24 διατηρήθηκε την Εβδομάδα 52.

**Πίνακας 4. Μεταβολή στην  $HbA1c$  από την έναρξη την εβδομάδα 24 εξαιρουμένων των δεδομένων μετά τη θεραπεία διάσωσης για τους τυχαιοποιημένους ασθενείς – μελέτες MB102129 και CV181168**

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Κλινικές δοκιμές διαδοχικής επιπρόσθετης θεραπείας			
	Μελέτη MB102129		Μελέτη CV181168	
	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg προστιθέμενη στη σαξαγλιπτίνη 5 mg + μετφορμίνη (N=160) <sup>†</sup>	Εικονικό φάρμακο + σαξαγλιπτίνη 5 mg + μετφορμίνη (N=160) <sup>†</sup>	Σαξαγλιπτίνη 5 mg προστιθέμενη στη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg + μετφορμίνη (N=153) <sup>†</sup>	Εικονικό φάρμακο + δαπαγλιφλοζίνη 10 mg + μετφορμίνη (N=162) <sup>†</sup>
<b><math>HbA1c</math> (%) την εβδομάδα 24<sup>*</sup></b>				
Έναρξη (μέση τιμή)	8,24	8,16	7,95	7,85
Μεταβολή από την έναρξη (προσαρμοσμένη μέση τιμή <sup>‡</sup> ) (95 % ΔΕ)	-0,82 (-0,96, 0,69)	-0,10 (-0,24, 0,04)	-0,51 (-0,63, -0,39)	-0,16 (-0,28, -0,04)

Διαφορά στην επίδραση στην HbA1c Προσαρμοσμένη μέση τιμή (95 % ΔΕ)	-0,72 (-0,91, -0,53)	-0,35 (-0,52, -0,18)
Τιμή p	< 0,0001	< 0,0001

\* LRM = Διαχρονική ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (χρησιμοποιώντας τιμές πριν από τη θεραπεία διάσωσης).

† N είναι ο αριθμός των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία με αρχική και τουλάχιστον 1 μέτρηση αποτελεσματικότητας μετά την έναρξη.

‡ Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή.

### Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν HbA1c < 7 %

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν HbA1c < 7,0 % την Εβδομάδα 24 στη δοκιμή της δαπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη θεραπεία σε σαξαγλιπτίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη ήταν υψηλότερο στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με σαξαγλιπτίνη και μετφορμίνη 38,0 % (95 % ΔΕ [30,9, 45,1]) συγκριτικά με την ομάδα εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σαξαγλιπτίνη και μετφορμίνη 12,4 % (95 % ΔΕ [7,0, 17,9]). Η επίδραση στην HbA1c που παρατηρήθηκε την Εβδομάδα 24 διατηρήθηκε την Εβδομάδα 52. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν HbA1c < 7 % την Εβδομάδα 24 για τη δοκιμή της σαξαγλιπτίνης ως επιπρόσθετη θεραπεία σε δαπαγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη ήταν υψηλότερο στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη 35,3 % (95 % ΔΕ [28,2, 42,2]) συγκριτικά με την ομάδα εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη 23,1 % (95 % ΔΕ [16,9, 29,3]). Η επίδραση στην HbA1c που παρατηρήθηκε την Εβδομάδα 24 διατηρήθηκε την Εβδομάδα 52.

### Σωματικό βάρος

Στη μελέτη συγχωρήγησης, η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη στο σωματικό βάρος την Εβδομάδα 24 (εξαιρουμένων των δεδομένων μετά τη θεραπεία διάσωσης) ήταν -2,05 kg (95 % ΔΕ [-2,52, -1,58]) στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης 5 mg σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg σε συνδυασμό με μετφορμίνη και -2,39 kg (95 % ΔΕ [-2,87, -1,91]) στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg σε συνδυασμό με μετφορμίνη, ενώ η ομάδα σαξαγλιπτίνης 5 mg σε συνδυασμό με μετφορμίνη δεν είχε μεταβολή (0,00 kg) (95 % ΔΕ [-0,48, 0,49]).

### Αρτηριακή πίεση

Η θεραπεία με Qtern οδήγησε σε μεταβολή από την έναρξη για τη συστολική αρτηριακή πίεση η οποία κυμάνθηκε από -1,3 έως -2,2 mm Hg και για τη διαστολική αρτηριακή πίεση η οποία κυμάνθηκε από -0,5 έως -1,2 mm Hg που προκλήθηκε από την ήπια διουρητική δράση του Qtern. Οι μέτριες επιδράσεις στη μείωση της ΑΠ ήταν σταθερές διαχρονικά και παρεμφερής αριθμός ατόμων είχαν συστολική ΑΠ < 130 mm Hg ή διαστολική ΑΠ < 80 mm Hg την Εβδομάδα 24 στις ομάδες θεραπείας.

### Καρδιαγγειακή ασφάλεια

Δαπαγλιφλοζίνη: Στα πλαίσια του κλινικού προγράμματος, διενεργήθηκε μια μετανάλυση των καρδιαγγειακών συμβάντων. Στο κλινικό πρόγραμμα, 34,4 % των ατόμων είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (εξαιρουμένης της υπέρτασης) κατά την έναρξη και 67,9 % είχαν υπέρταση. Η αναλογία κινδύνου κατά τη σύγκριση της δαπαγλιφλοζίνης με τον παράγοντα σύγκρισης ήταν 0,79 (95 % ΔΕ: 0,58, 1,07), υποδεικνύοντας ότι στη συγκεκριμένη ανάλυση η δαπαγλιφλοζίνη δεν συσχετίζεται με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, ΕΜ και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παρατηρήθηκαν με αναλογία κινδύνου 0,77 (95 % ΔΕ: 0,54, 1,10).

### Μελέτη αξιολόγησης της σαξαγλιπτίνης ως προς αγγειακές εκβάσεις καταγεγραμμένες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη - θρอมβόλυση για το έμφραγμα του μυοκαρδίου (SAVOR)

Η SAVOR ήταν μια δοκιμή καρδιαγγειακών (ΚΑ) εκβάσεων σε 16.492 ασθενείς με HbA1c  $\geq$  6,5 % και  $<$  12 % (12.959 με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο· 3.533 με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου μόνο) οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε σαξαγλιπτίνη (n=8280) ή εικονικό φάρμακο (n=8212), που προστέθηκαν στις κατά τόπους καθιερωμένες αγωγές για τη ρύθμιση της HbA1c και των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο πληθυσμός της μελέτης περιλάμβανε ασθενείς ηλικίας  $\geq$  65 ετών (n=8561) και  $\geq$  75 ετών (n=2330) με φυσιολογική ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία (n=13.916) καθώς και μέτριου βαθμού (n=2240) ή σοβαρή (n=336) νεφρική δυσλειτουργία.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ασφάλειας (μη κατωτερότητα) και αποτελεσματικότητας (ανωτερότητα) ήταν ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο το οποίο αφορούσε στον χρόνο έως την πρώτη εκδήλωση οποιουδήποτε από τα ακόλουθα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE): θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Μετά από περίοδο παρακολούθησης μέσης διάρκειας 2 ετών, επιτεύχθηκε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ασφάλειας της δοκιμής, καταδεικνύοντας ότι η σαξαγλιπτίνη δεν αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 συγκριτικά με εικονικό φάρμακο όταν προστίθεται στην τρέχουσα βασική θεραπεία.

Κανένα όφελος δεν παρατηρήθηκε για τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE) ή τη θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας.

Μια παράμετρος του δευτερεύοντος σύνθετου καταληκτικού σημείου, η νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, εμφανίστηκε σε υψηλότερο ποσοστό στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης (3,5 %) συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (2,8 %), με ονομαστική στατιστική σημαντικότητα υπέρ του εικονικού φαρμάκου [HR=1,27 (95 % ΔΕ 1,07, 1,51) P=0,007]. Δεν ήταν εφικτή η οριστική ταυτοποίηση των κλινικά σημαντικών προβλεπτικών παραγόντων αυξημένου σχετικού κινδύνου με τη θεραπεία σαξαγλιπτίνης. Άτομα με υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, ανεξάρτητα από την κατανομή θεραπείας, μπορούν να ταυτοποιηθούν από γνωστούς παράγοντες κινδύνου για την καρδιακή ανεπάρκεια, όπως ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας ή νεφρικής δυσλειτουργίας κατά την έναρξη. Ωστόσο, τα άτομα υπό θεραπεία με σαξαγλιπτίνη που είχαν ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας ή νεφρικής δυσλειτουργίας κατά την έναρξη δεν διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με το εικονικό φάρμακο για τα πρωτεύοντα ή τα δευτερεύοντα σύνθετα καταληκτικά σημεία ή τη θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας.

Άλλο δευτερεύον καταληκτικό σημείο, η θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας, εμφανίστηκε σε ποσοστό 5,1 % στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης και 4,6 % στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι θάνατοι καρδιαγγειακής αιτιολογίας ήταν ισορροπημένοι σε όλες τις ομάδες θεραπείας. Υπήρχε αριθμητική ανισορροπία σε θανάτους μη καρδιαγγειακής αιτιολογίας, με περισσότερα συμβάντα στη σαξαγλιπτίνη (1,8 %) από ότι στο εικονικό φάρμακο (1,4 %) [HR = 1,27 (95 % CI 1,00, 1,62) P = 0,051].

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

*Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία\_Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (CKD) σταδίου 3A (eGFR  $\geq$  45 έως  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)*

#### *Δαπαγλιφλοζίνη*

Η αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης αξιολογήθηκε σε μία ειδική μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς με eGFR  $\geq$ 45 έως  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> που είχαν ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο με τη συνηθισμένη περίθαλψη. Η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη είχε ως αποτέλεσμα μειώσεις της HbA1c και του σωματικού βάρους σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 5).

**Πίνακας 5. Αποτελέσματα την Εβδομάδα 24 μίας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης της δαπαγλιφλοζίνης σε διαβητικούς ασθενείς με eGFR  $\geq$  45 έως  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

	Δαπαγλιφλοζίνη <sup>α</sup> 10 mg	Εικονικό φάρμακο <sup>α</sup>
N <sup>b</sup>	159	161
<b>HbA1c (%)</b>		
Έναρξη (μέση τιμή)	8,35	8,03
Μεταβολή από την έναρξη <sup>β</sup>	-0,37	-0,03
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>β</sup> (95% CI)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
<b>Σωματικό βάρος (kg)</b>		
Έναρξη (μέση τιμή)	92,51	88,30
Ποσοστό μεταβολής από την έναρξη <sup>γ</sup>	-3,42	-2,02
Διαφορά στο ποσοστό μεταβολής από το εικονικό φάρμακο <sup>γ</sup> (95% CI)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

<sup>α</sup> Η μεθορμίνη ή η υδροχλωρική μεθορμίνη αποτελούσαν μέρος της συνηθισμένης περιθαλψής στο 69,4% και το 64,0% των ασθενών για τις ομάδες της δαπαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

<sup>β</sup> Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

<sup>γ</sup> Προκύπτει από τη μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή

\* p < 0,001

Την Εβδομάδα 24, η θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη κατέδειξε μειώσεις της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG) -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) σε σύγκριση με -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) για το εικονικό φάρμακο (p  $\leq$  0,001) και μειώσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε καθημερινή στάση (SBP) -4,8 mmHg σε σύγκριση με -1,7 mmHg για εικονικό φάρμακο (p < 0,05).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων εξέδωσε απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με Qtern για όλες τις υπο-ομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

*Συνδυασμός σαξαγλιπτίνης/δαπαγλιφλοζίνης:* Συνολικά, η φαρμακοκινητική της σαξαγλιπτίνης και της δαπαγλιφλοζίνης δεν επηρεάστηκαν με κλινικά σημαντικό τρόπο όταν χορηγήθηκαν ως Qtern συγκριτικά με τις ανεξάρτητες δόσεις σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης.

Τα ακόλουθα αντικατοπτρίζουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Qtern εκτός εάν αναφέρεται ότι τα παρουσιαζόμενα δεδομένα προέρχονται από τη χορήγηση της σαξαγλιπτίνης ή της δαπαγλιφλοζίνης.

Βιοϊσοδυναμία επιβεβαιώθηκε μεταξύ του δισκίου Qtern 5 mg/10 mg και των μεμονωμένων δισκίων σαξαγλιπτίνης 5 mg και δαπαγλιφλοζίνης 10 mg μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσεων σε κατάσταση νηστείας σε υγιή άτομα. Η φαρμακοκινητική της δαπαγλιφλοζίνης, και της σαξαγλιπτίνης και του κύριου μεταβολίτη της ήταν παρεμφερής σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Η χορήγηση του Qtern με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μειώνει τη C<sub>max</sub> της δαπαγλιφλοζίνης έως 35 % και παρατείνει τον T<sub>max</sub> περίπου κατά 1,5 ώρες, χωρίς ωστόσο να μεταβάλλει την AUC σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Οι μεταβολές αυτές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της τροφής για τη σαξαγλιπτίνη. Το Qtern μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

#### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις:

*Συνδυασμός σαξαγλιπτίνης/δαπαγλιφλοζίνης:* Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με το Qtern και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Μελέτες του συγκεκριμένου τύπου έχουν διεξαχθεί με τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες.

*Σαξαγλιπτίνη:* Σε *in vitro* μελέτες, η σαξαγλιπτίνη και ο κύριος μεταβολίτης της δεν έδρασαν ούτε ως αναστολείς των CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ή 3A4, ούτε ως επαγωγείς των CYP1A2, 2B6, 2C9, ή 3A4.

*Δαπαγλιφλοζίνη:* Σε *in vitro* μελέτες, η δαπαγλιφλοζίνη δεν έδρασε ούτε ως αναστολέας των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ούτε ως επαγωγέας των CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4. Κατά συνέπεια, η δαπαγλιφλοζίνη δεν αναμένεται να μεταβάλλει τη μεταβολική κάθαρση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα.

#### Απορρόφηση

*Σαξαγλιπτίνη:* Η σαξαγλιπτίνη απορροφήθηκε ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση σε κατάσταση νηστείας, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) της σαξαγλιπτίνης και του κύριου μεταβολίτη της να επιτυγχάνονται εντός 2 και 4 ωρών ( $T_{max}$ ), αντίστοιχα. Οι τιμές  $C_{max}$  και AUC της σαξαγλιπτίνης και του κύριου μεταβολίτη της αυξήθηκαν αναλογικά με την αύξηση της δόσης της σαξαγλιπτίνης και αυτή η αναλογικότητα ως προς τη δόση παρατηρήθηκε σε δόσεις έως και 400 mg. Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση δόσης των 5 mg σε υγιή άτομα, οι μέσες τιμές AUC πλάσματος για τη σαξαγλιπτίνη και τον κύριο μεταβολίτη της ήταν 78 ng·h/ml και 214 ng·h/ml, αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες τιμές  $C_{max}$  πλάσματος ήταν 24 ng/ml και 47 ng/ml, αντίστοιχα. Οι ενδοατομικοί συντελεστές διακύμανσης των  $C_{max}$  και AUC της σαξαγλιπτίνης ήταν κάτω του 12 %.

*Δαπαγλιφλοζίνη:* Η δαπαγλιφλοζίνη απορροφήθηκε ταχέως και ικανοποιητικά μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις δαπαγλιφλοζίνης στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) επετεύχθησαν συνήθως εντός 2 ωρών μετά τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Οι γεωμετρικές μέσες τιμές  $C_{max}$  και AUC<sub>t</sub> της δαπαγλιφλοζίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση ακολούθως της χορήγησης δόσεων 10 mg άπαξ ημερησίως ήταν 158 ng/ml και 628 ng h/ml, αντίστοιχα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά την από του στόματος χορήγηση δόσης των 10 mg είναι 78 %.

#### Κατανομή

*Σαξαγλιπτίνη:* Η *in vitro* σύνδεση της σαξαγλιπτίνης και του κύριου μεταβολίτη της με τις πρωτεΐνες στον ανθρώπινο ορό είναι αμελητέα. Επομένως, οι μεταβολές στα επίπεδα πρωτεϊνών στο αίμα σε διάφορες νοσολογικές καταστάσεις (π.χ. νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία) δεν αναμένεται να μεταβάλλουν τη διάθεση της σαξαγλιπτίνης. Ο όγκος κατανομής της σαξαγλιπτίνης ήταν 205 l.

*Δαπαγλιφλοζίνη:* Η δαπαγλιφλοζίνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 91 % κατά προσέγγιση. Η πρωτεϊνική σύνδεση δε μεταβλήθηκε σε διάφορες νοσολογικές καταστάσεις (π.χ. νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία). Ο μέσος όγκος κατανομής της δαπαγλιφλοζίνης σε σταθερή κατάσταση ήταν 118 l.

#### Βιομετασχηματισμός

*Σαξαγλιπτίνη:* Ο βιομετασχηματισμός της σαξαγλιπτίνης διαμεσολαβείται κυρίως από το κυτόχρωμα P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Ο κύριος ενεργός μεταβολίτης της σαξαγλιπτίνης, 5-OH-σαξαγλιπτίνη, είναι επίσης ένας εκλεκτικός, αναστρέψιμος, ανταγωνιστικός αναστολέας της DPP4, με το ήμισυ της ισχύος της σαξαγλιπτίνης.

*Δαπαγλιφλοζίνη:* Η δαπαγλιφλοζίνη υφίσταται εκτενή μεταβολισμό κυρίως προς σχηματισμό 3-O-γλυκουρονιδίου δαπαγλιφλοζίνης, που είναι ανενεργός μεταβολίτης. Το 3-O-γλυκουρονίδιο δαπαγλιφλοζίνης ή άλλοι μεταβολίτες δεν συμβάλλουν στις υπογλυκαιμικές επιδράσεις. Ο σχηματισμός του 3-O-γλυκουρονιδίου δαπαγλιφλοζίνης διαμεσολαβείται από το UGT1A9, ένζυμο που απαντάται στο ήπαρ και τους νεφρούς, και ο διαμεσολαβούμενος από το κυτόχρωμα CYP μεταβολισμός ήταν μια δευτερεύουσα οδός κάθαρσης στον άνθρωπο.

### Αποβολή

*Σαξαγλιπτίνη:* Οι μέσες τιμές τελικής ημίσειας ζωής στο πλάσμα ( $t_{1/2}$ ) για τη σαξαγλιπτίνη και τον κύριο μεταβολίτη της είναι 2,5 και 3,1 ώρες αντιστοίχως, και η μέση τιμή  $t_{1/2}$  για την αναστολή της DPP-4 στο πλάσμα ήταν 26,9 ώρες. Η σαξαγλιπτίνη απομακρύνεται τόσο δια της νεφρικής όσο και δια της ηπατικής οδού. Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης των 50 mg  $^{14}\text{C}$ -σαξαγλιπτίνης, 24 %, 36 %, και 75 % της δόσης απεκκρίθηκαν στα ούρα ως σαξαγλιπτίνη, ως τον κύριο μεταβολίτη της, και ως ολική ραδιενέργεια, αντίστοιχα. Η μέση νεφρική κάθαρση της σαξαγλιπτίνης (~230 ml/min) ήταν υψηλότερη από τον μέσο εκτιμώμενο ρυθμό πειραματικής διήθησης (~120 ml/min), υποδηλώνοντας κάποιο βαθμό ενεργής νεφρικής απέκκρισης.

*Δαπαγλιφλοζίνη:* Η μέση τιμή τελικής ημίσειας ζωής στο πλάσμα ( $t_{1/2}$ ) για τη δαπαγλιφλοζίνη ήταν 12,9 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης δαπαγλιφλοζίνης των 10 mg σε υγιή άτομα. Η μέση συνολική συστηματική κάθαρση της χορηγούμενης ενδοφλεβίως δαπαγλιφλοζίνης ήταν 207 ml/min. Η δαπαγλιφλοζίνη και οι σχετιζόμενοι μεταβολίτες απομακρύνονται κυρίως μέσω απέκκρισης στα ούρα, με ποσοστό μικρότερο του 2 % ως αμετάβλητη δαπαγλιφλοζίνη.

### Γραμμικότητα

*Σαξαγλιπτίνη:* Η  $C_{\max}$  και η AUC της σαξαγλιπτίνης και του κύριου μεταβολίτη της αυξήθηκαν αναλογικά ως προς τη δόση της σαξαγλιπτίνης. Δεν παρατηρήθηκε κάποια αξιοσημείωτη συσσώρευση της σαξαγλιπτίνης ή του κύριου μεταβολίτη της με την επαναλαμβανόμενη άπαξ ημερησίως χορήγηση σε οποιοδήποτε δοσολογικό επίπεδο. Δεν παρατηρήθηκε εξάρτηση από τη δόση και τον χρόνο στην κάθαρση της σαξαγλιπτίνης και του κύριου μεταβολίτη της για ένα διάστημα 14 ημερών με χορήγηση σαξαγλιπτίνης μία φορά ημερησίως σε δόσεις που κυμαίνονταν από 2,5 mg έως 400 mg.

*Δαπαγλιφλοζίνη:* Η έκθεση της δαπαγλιφλοζίνης αυξήθηκε αναλογικά ως προς τη σταδιακή αύξηση της δόσης της δαπαγλιφλοζίνης στο εύρος των 0,1 έως 500 mg και η φαρμακοκινητική της δεν μεταβλήθηκε με την πάροδο του χρόνου κατά την επαναλαμβανόμενη ημερήσια χορήγηση για μια μέγιστη περίοδο 24 εβδομάδων.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Νεφρική δυσλειτουργία

*Σαξαγλιπτίνη:* Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης σαξαγλιπτίνης σε άτομα με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ή ESRD) κατηγοριοποιημένη με βάση την κάθαρση κρεατινίνης οι μέσες τιμές AUC της σαξαγλιπτίνης ήταν 1,2, και έως 2,1 και 4,5 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, σε σχέση με τις τιμές AUC σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι τιμές AUC της 5-OH-σαξαγλιπτίνης ήταν επίσης αυξημένες. Ο βαθμός της νεφρικής δυσλειτουργίας δεν επηρέασε τη  $C_{\max}$  της σαξαγλιπτίνης ή του κύριου μεταβολίτη της.

*Δαπαγλιφλοζίνη:* Σε σταθερή κατάσταση (20 mg δαπαγλιφλοζίνης μία φορά ημερησίως για 7 ημέρες), τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (όπως καθορίζεται από την κάθαρση ιοεξόλης στο πλάσμα) είχαν μέσες συστηματικές εκθέσεις δαπαγλιφλοζίνης 32 %, 60 % και 87 % υψηλότερες, αντίστοιχα, σε σχέση με εκείνες των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η 24ωρη απέκκριση γλυκόζης στα ούρα σε σταθερή κατάσταση ήταν σε μεγάλο βαθμό εξαρτώμενη από τη νεφρική λειτουργία και 85, 52, 18 και 11 g γλυκόζης/ημέρα απεκκρίνονταν σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Οι επιπτώσεις της αιμοκάθαρσης στην έκθεση της δαπαγλιφλοζίνης δεν είναι γνωστές.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

*Σαξαγλιπτίνη:* Σε άτομα με ήπια (κατηγορία A κατά Child-Pugh), μέτρια (κατηγορία B κατά Child-Pugh), ή σοβαρή (κατηγορία C κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία, οι εκθέσεις στη σαξαγλιπτίνη ήταν 1,1, 1,4 και 1,8 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, και οι εκθέσεις στο BMS-510849 (μεταβολίτης της σαξαγλιπτίνης) ήταν 22 %, 7 % και 33 % χαμηλότερες, αντίστοιχα, από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε υγιή άτομα.



*Δαπαγλιφλοζίνη:* Στα άτομα με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίες A και B κατά Child-Pugh), η μέση  $C_{max}$  και AUC της δαπαγλιφλοζίνης ήταν έως 12 % και 36 % υψηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με τα εξομοιωμένα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου. Οι διαφορές αυτές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές. Στα άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) η μέση  $C_{max}$  και AUC της δαπαγλιφλοζίνης ήταν 40 % και 67 % υψηλότερες συγκριτικά με τα εξομοιωμένα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου, αντίστοιχα.

#### Ηλικιωμένοι

*Σαξαγλιπτίνη:* Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (65-80 ετών) εμφάνισαν περίπου 60 % υψηλότερη AUC σαξαγλιπτίνης σε σχέση με τους ασθενείς νεότερης ηλικίας (18-40 ετών). Αυτό δεν θεωρείται κλινικά σημαντικό, επομένως, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για τη σαξαγλιπτίνη με βάση αποκλειστικά την ηλικία.

*Δαπαγλιφλοζίνη:* Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική αύξηση στην έκθεση με βάση αποκλειστικά την ηλικία σε άτομα ηλικίας έως 70 ετών. Ωστόσο, μπορεί να αναμένεται αυξημένη έκθεση λόγω ηλικιοεξαρτώμενης μείωσης της νεφρικής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την εξαγωγή συμπερασμάτων αναφορικά με την έκθεση σε ασθενείς > 70 ετών.

#### Φύλο

*Σαξαγλιπτίνη:* Οι γυναίκες είχαν κατά προσέγγιση 25 % υψηλότερες τιμές συστηματικής έκθεσης για τη σαξαγλιπτίνη. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της σαξαγλιπτίνης μεταξύ ανδρών και γυναικών.

*Δαπαγλιφλοζίνη:* Η μέση  $AUC_{ss}$  της δαπαγλιφλοζίνης στις γυναίκες εκτιμήθηκε ότι είναι υψηλότερη περίπου κατά 22 % σε σχέση με τους άνδρες.

#### Φυλή

*Σαξαγλιπτίνη:* Η φυλή δεν προσδιορίστηκε ως στατιστικά σημαντική συμμεταβλητή στη φαινομενική κάθαρση της σαξαγλιπτίνης και του μεταβολίτη της.

*Δαπαγλιφλοζίνη:* Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις συστηματικές εκθέσεις μεταξύ της Λευκής, της Μαύρης ή της Ασιατικής φυλής.

#### Σωματικό βάρος

*Δαπαγλιφλοζίνη:* Η έκθεση στη δαπαγλιφλοζίνη διαπιστώθηκε ότι μειώνεται με την αύξηση του βάρους. Συνεπώς, οι ασθενείς με χαμηλό βάρος μπορεί να έχουν κάποιου βαθμού αυξημένη έκθεση και οι ασθενείς με υψηλό βάρος κάποιου βαθμού μειωμένη έκθεση. Ωστόσο, οι διαφορές στην έκθεση δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

*Σαξαγλιπτίνη:* Το σωματικό βάρος είχε μικρή και μη κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση της σαξαγλιπτίνης. Οι γυναίκες είχαν κατά προσέγγιση 25 % υψηλότερες τιμές συστηματικής έκθεσης για τη σαξαγλιπτίνη· η διαφορά αυτή θεωρείται μη κλινικά σημαντική.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι μη κλινικές μελέτες της σαξαγλιπτίνης ή της δαπαγλιφλοζίνης δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας, ή καρκινογόνου δράσης.

Η σαξαγλιπτίνη προκάλεσε αναστρέψιμες δερματικές βλάβες (εφελκίδες, εξελκώσεις και νέκρωση) στα άκρα (ουρά, δάκτυλα, όσχεο ή/και μύτη) σε κυνομόλογους πιθήκους. Το επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOEL) για τις βλάβες είναι 1 και 2 φορές μεγαλύτερο από την έκθεση του ανθρώπου για τη σαξαγλιπτίνη και τον κύριο μεταβολίτη αντίστοιχα, στη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (ΣΔΑ) των 5 mg/ημέρα. Η κλινική σημασία των δερματικών βλαβών δεν είναι γνωστή, και δεν παρατηρήθηκαν δερματικές βλάβες στον άνθρωπο.

Σχετιζόμενα με το ανοσοποιητικό ευρήματα μη προϊούσας λεμφοειδούς υπερπλασίας μικρού βαθμού, στον σπλήνα, τους λεμφαδένες και τον μυελό των οστών χωρίς αρνητικά επακόλουθα έχουν αναφερθεί σε όλα τα είδη που μελετήθηκαν σε εκθέσεις  $\geq 7$  μεγαλύτερες της ΣΔΑ.

Η σαξαγλιπτίνη προκάλεσε γαστρεντερική τοξικότητα σε σκύλους, συμπεριλαμβανομένων αιματηρών/βλενωδών κοπράνων και εντεροπάθειας σε υψηλότερες δόσεις, με NOEL 4 και 2 φορές μεγαλύτερο από την έκθεση του ανθρώπου για τη σαξαγλιπτίνη και τον κύριο μεταβολίτη αντίστοιχα στη ΣΔΑ. Επίδραση στο σωματικό βάρος των απογόνων παρατηρήθηκε έως τη μεταγεννητική ημέρα 92 και 120 σε θήλειες και άρρενες, αντίστοιχα.

#### Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη

Η σαξαγλιπτίνη επηρέασε τη γονιμότητα σε άρρενες και θήλειες επίμυες σε υψηλές δόσεις προκαλώντας εμφανή σημεία τοξικότητας. Η σαξαγλιπτίνη δεν είχε τερατογόνο δράση σε καμία από τις δόσεις που αξιολογήθηκαν σε επίμυες ή κονίκλους. Σε υψηλές δόσεις σε επίμυες, η σαξαγλιπτίνη προκάλεσε μειωμένη οστεοποίηση (καθυστερημένη ανάπτυξη) της εμβρυϊκής πυέλου και μειωμένο εμβρυϊκό σωματικό βάρος (σε παρουσία μητρικής τοξικότητας), με NOEL 303 και 30 φορές μεγαλύτερο από την έκθεση του ανθρώπου για τη σαξαγλιπτίνη και τον κύριο μεταβολίτη αντίστοιχα στη ΣΔΑ. Στους κονίκλους, οι επιδράσεις της σαξαγλιπτίνης περιορίστηκαν σε ελάχιστες σκελετικές αποκλίσεις που παρατηρήθηκαν μόνο σε τοξικές δόσεις για τη μητέρα (NOEL 158 και 224 φορές μεγαλύτερο από την έκθεση του ανθρώπου για τη σαξαγλιπτίνη και τον κύριο μεταβολίτη αντίστοιχα στη ΣΔΑ). Σε μια μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε επίμυες, η σαξαγλιπτίνη προκάλεσε μείωση του βάρους στα νεογνά σε τοξικές δόσεις για τη μητέρα, με NOEL 488 και 45 φορές μεγαλύτερο από την έκθεση του ανθρώπου για τη σαξαγλιπτίνη και τον κύριο μεταβολίτη αντίστοιχα στη ΣΔΑ. Επιδράσεις στο σωματικό βάρος των απογόνων παρατηρήθηκαν μέχρι την ημέρα 92 και 120 της μεταγεννητικής περιόδου σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες, αντίστοιχα.

Η άμεση χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης σε απογαλακτισμένους νεαρούς επίμυες και η έμμεση έκθεση κατά τα όσιμα στάδια της κύησης (που αντιστοιχούν στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σε σχέση με την ωρίμανση των νεφρών στον άνθρωπο) και τη γαλουχία συσχετίζονται αμφότερες με αυξημένη επίπτωση και/ή βαρύτητα της διάτασης της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων στους απογόνους.

Σε μια μελέτη σε νεαρά ζώα, όταν η δαπαγλιφλοζίνη χορηγήθηκε άμεσα σε νεαρούς επίμυες από τη μεταγεννητική ημέρα 21 μέχρι τη μεταγεννητική ημέρα 90, αναφέρθηκε διάταση της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων (με δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στο βάρος των νεφρών και μακροσκοπική διόγκωση των νεφρών) σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα· οι εκθέσεις των νεογνών στη χαμηλότερη μελετώμενη δόση ήταν  $\geq 15$  φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο. Η διάταση της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων, που παρατηρήθηκε σε νεαρά ζώα, δεν αντιστράφηκε πλήρως εντός της περιόδου ανάκαμψης κατά προσέγγιση 1 μηνός.

Η δαπαγλιφλοζίνη χορηγήθηκε σε μητέρες επίμυες από την ημέρα 6 της κύησης έως τη μεταγεννητική ημέρα 21, και τα νεογνά εκτέθηκαν έμμεσα στο φάρμακο *in utero* και καθ' όλη τη διάρκεια της γαλουχίας. Αυξημένη επίπτωση ή βαρύτητα της διάτασης της νεφρικής πυέλου παρατηρήθηκε σε ενήλικες απογόνους μητέρων που έλαβαν θεραπεία, μολονότι παρατηρήθηκε μόνο στην υψηλότερη μελετώμενη δόση (σε εκθέσεις της μητέρας και του νεογνού στη δαπαγλιφλοζίνη κατά 1415 και 137 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, από τις τιμές στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο [ΜΣΔΑ]). Επιπρόσθετη αναπτυξιακή τοξικότητα περιορίστηκε σε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις στο σωματικό βάρος των νεογνών και παρατηρήθηκε μόνο σε δόσεις  $\geq 15$  mg/kg/ημέρα (εκθέσεις των νεογνών  $\geq 29$  φορές των τιμών στον άνθρωπο στη ΜΣΔΑ). Τοξικότητα στη μητέρα εκδηλώθηκε μόνο στην υψηλότερη μελετώμενη δόση, και περιορίστηκε σε παροδικές μειώσεις στο σωματικό βάρος και την κατανάλωση τροφής κατά τη δόση. Το επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) για την αναπτυξιακή τοξικότητα συσχετίστηκε με συστηματική έκθεση της μητέρας 19 φορές μεγαλύτερη από τις τιμές στον άνθρωπο στη ΜΣΔΑ.

Σε μελέτες εμβρυονικής-εμβρυϊκής ανάπτυξης σε κονίκλους, η δαπαγλιφλοζίνη δεν προκάλεσε τοξικότητα στη μητέρα ή αναπτυξιακή τοξικότητα σε οποιαδήποτε μελετώμενη δόση· η υψηλότερη μελετώμενη δόση αντιστοιχούσε σε συστηματική έκθεση 1191 φορές μεγαλύτερη της ΜΣΔΑ. Σε

επίμυες, η δαπαγλιφλοζίνη δεν είχε εμβρυοτοξική ή τερατογόνο δράση σε εκθέσεις έως 1441 φορές μεγαλύτερες από τις τιμές στον άνθρωπο στη ΜΣΔΑ.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i)

Νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη (E468)

Λακτόζη, άνυδρη

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Διοξειδίο του πυριτίου οδοντιατρικού τύπου (E551)

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολυβινυλική αλκοόλη (E1203)

Μακρογόλη 3350

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Τάλκης (E553b)

Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)

Κόκκινο οξείδιο σιδήρου (E172)

#### Εκτυπωτική μελάνη

Κόμμεα λάκκας

Λάκα αργιούχου ινδικοκαρμινίου (E132)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 έτη

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες PA/Alu/PVC-Alu

Συσκευασίες των 14, 28 και 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες ημερολογιακού τύπου

Συσκευασίες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Σουηδία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1108/001 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/16/1108/002 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/16/1108/003 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/16/1108/004 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης : 15 Ιουλίου 2016

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
Cheshire SK10 2NA  
Ηνωμένο Βασίλειο

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Qtern 5 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
σαξαγλιπτίνη/δαπαγλιφλοζίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει σαξαγλιπτίνη υδροχλωρική ισοδύναμη με 5 mg σαξαγλιπτίνη και μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 10 mg δαπαγλιφλοζίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από του στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1108/001 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1108/002 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1108/003 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1108/004 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

qtern 5 mg/10 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Qtern 5 mg/10 mg δισκία  
σαζαγλιπτίνη/δαπαγλιφλοζίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΕΣ ΚΥΨΕΛΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Qtern 5 mg/10 mg δισκία  
σαξαγλιπτίνη/δαπαγλιφλοζίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Qtern 5 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σαξαγλιπτίνη/δαπαγλιφλοζίνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Qtern και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Qtern
3. Πώς να πάρετε το Qtern
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Qtern
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Qtern και ποια είναι η χρήση του**

Το Qtern περιέχει τις δραστικές ουσίες σαξαγλιπτίνη και δαπαγλιφλοζίνη. Η κάθε μία από αυτές ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται «από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα».

- Το φάρμακο αυτό λαμβάνεται από το στόμα για τον διαβήτη.
- Το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται όταν ο διαβήτης σας δεν μπορεί να ελεγχθεί με άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά φάρμακα, σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση.

Το Qtern χρησιμοποιείται για έναν τύπο διαβήτη που ονομάζεται «σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2» σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω). «Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2» είναι ένας τύπος διαβήτη που συνήθως εμφανίζεται όταν είστε σε μεγαλύτερη ηλικία. Εάν έχετε διαβήτη τύπου 2, το πάγκρεας σας δεν συνθέτει αρκετή ινσουλίνη, ή ο οργανισμός σας δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει σωστά την ινσουλίνη που συνθέτει. Αυτό οδηγεί σε υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας. Οι δύο δραστικές ουσίες που περιέχονται στο Qtern δρουν με διαφορετικό τρόπο για να βοηθήσουν στον έλεγχο των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα σας και να απομακρύνουν την περίσσεια σακχάρου από το σώμα σας μέσω των ούρων σας.

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να ακολουθείτε τις συστάσεις για δίαιτα και άσκηση, που σας έδωσε ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Qtern**

##### **Μην πάρετε το Qtern:**

- σε περίπτωση αλλεργίας στη σαξαγλιπτίνη, τη δαπαγλιφλοζίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που είχατε εμφανίσει σοβαρή αλλεργική αντίδραση σε οποιαδήποτε άλλα παρόμοια φάρμακα (για παράδειγμα αναστολείς της DPP-4 όπως σιταγλιπτίνη, λιναγλιπτίνη,

αλογλιπτίνη, ή αναστολείς του SGLT2 όπως καναγλιφλοζίνη, εμπαγλιφλοζίνη) που παίρνετε για τον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα σας.

Μην πάρετε το Qtern εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στη δική σας περίπτωση. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Qtern.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Qtern, και κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

- εάν έχετε “διαβήτη τύπου 1” (ο τύπος διαβήτη που συνήθως εμφανίζεται όταν είστε νέος, και ο οργανισμός σας δεν παράγει ινσουλίνη).
- εάν έχετε ή είχατε νόσο του παγκρέατος.
- εάν έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- εάν έχετε μια κατάσταση που μειώνει την ικανότητα του οργανισμού σας να αντιμετωπίσει τις λοιμώξεις, από μια ασθένεια όπως το AIDS ή από φάρμακα που μπορεί να πάρετε μετά από μεταμόσχευση οργάνου.
- εάν έχετε μέτριο ή σοβαρό πρόβλημα στο ήπαρ.
- εάν εμφανίσετε ταχεία απώλεια βάρους, αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία, πόνο στο στομάχι, υπερβολική δίψα, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση, μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας, ή διαφορετική οσμή των ούρων ή του ιδρώτα σας, απευθυνθείτε σε έναν γιατρό ή στο πλησιέστερο νοσοκομείο το ταχύτερο δυνατό. Αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να είναι σημείο "διαβητικής κετοξέωσης" – ένα σπάνιο αλλά σοβαρό, μερικές φορές απειλητικό για τη ζωή πρόβλημα που μπορεί να αποκτήσετε από τον διαβήτη εξαιτίας αυξημένων επιπέδων "κετονικών σωμάτων" στα ούρα ή το αίμα σας, που φαίνεται στις εξετάσεις. Ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβητικής κετοξέωσης μπορεί να αυξηθεί με την παρατεταμένη νηστεία, την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, την αφυδάτωση, απότομες μειώσεις της δόσης της ινσουλίνης, ή εξαιτίας μεγαλύτερης ανάγκης λήψης ινσουλίνης λόγω μείζονος χειρουργικής επέμβασης ή σοβαρής ασθένειας.
- εάν έχετε ή είχατε σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας ή εάν υπάρχει υποψία τέτοιας αντίδρασης.
- εάν έχετε ιστορικό σοβαρής καρδιακής νόσου.
- εάν έχετε καρδιακή ανεπάρκεια ή εάν έχετε άλλους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας όπως προβλήματα με τους νεφρούς σας. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για τα σημεία και τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν, χωρίς ωστόσο να περιορίζονται σε αυτά, αυξανόμενη δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια), ταχεία αύξηση του βάρους και οίδημα (πρήξιμο) στα άκρα πόδια (οίδημα άκρου ποδός). Πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.
- εάν λαμβάνετε φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής σας πίεσης (αντιυπερτασικά) και έχετε ιστορικό χαμηλής αρτηριακής πίεσης (υπόταση). Για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Qtern» παρακάτω.
- εάν έχετε πολύ υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας, τα οποία μπορεί να σας προκαλέσουν αφυδάτωση (απώλεια μεγάλης ποσότητας σωματικών υγρών). Τα πιθανά σημεία αφυδάτωσης αναφέρονται στην αρχή της παραγράφου 4. Ενημερώστε τον γιατρό σας προτού αρχίσετε να παίρνετε το Qtern εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από αυτά τα σημεία.
- εάν έχετε ή εάν εμφανίσετε ναυτία, έμετο ή πυρετό ή εάν δεν είστε σε θέση να φάτε ή να πιείτε. Αυτές οι καταστάσεις μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να διακόψετε τη λήψη του Qtern μέχρι να αναρρώσετε, προκειμένου να αποφευχθεί η αφυδάτωση.
- εάν εμφανίζετε συχνά ουρολοιμώξεις ή έχετε σοβαρή ουρολοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της ουροσήψης ή της πυελονεφρίτιδας, η οποία μπορεί να προκαλέσει πυρετό ή/και ρίγη, αίσθημα καύσου κατά την ούρηση, παρουσία αίματος στα ούρα, πόνο στη μέση ή στα πλευρά σας. Πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.
- εάν είστε 75 ετών και άνω.
- εάν παίρνετε ένα φάρμακο για τη μείωση του σακχάρου στο αίμα σας, όπως ινσουλίνη ή σουλφονουλουρίες.

- εάν παίρνετε άλλο φάρμακο για τον διαβήτη που περιέχει “πιογλιταζόνη”.
- εάν οι εξετάσεις δείξουν ότι έχετε αυξημένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα σας.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στη δική σας περίπτωση (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Qtern.

Οι διαβητικές δερματικές βλάβες (δερματική βλάβη όπως πληγές ή έλκη) είναι μια συνήθης επιπλοκή του διαβήτη. Εξάνθημα έχει παρατηρηθεί τόσο με τη σαξαγλιπτίνη όσο και με τη δαπαγλιφλοζίνη όταν χορηγούνται ξεχωριστά (βλέπε παράγραφο 4). Συνιστάται να ακολουθείτε τις συστάσεις για τη φροντίδα του δέρματος που σας δόθηκαν από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας, εάν εμφανίσετε φουσκάλες στο δέρμα, καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί ένδειξη για μια κατάσταση που ονομάζεται πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε το Qtern.

Όπως όλοι οι διαβητικοί ασθενείς είναι σημαντικό να ελέγχετε τα πόδια σας τακτικά και να ακολουθείτε κάθε συμβουλή σχετική με τη φροντίδα των ποδιών που σας έχει δοθεί από τον επαγγελματία υγείας σας.

Απευθυνθείτε στον γιατρό αμέσως, εάν παρουσιάσετε συμπτώματα άλγους, ευαισθησίας, ερυθρότητας ή οιδήματος των γεννητικών οργάνων ή της περιοχής μεταξύ των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού σε συνδυασμό με πυρετό ή γενικό αίσθημα αδιαθεσίας. Αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να υποδηλώνουν την παρουσία μιας σπάνιας αλλά σοβαρής ή ακόμα και απειλητικής για τη ζωή λοίμωξης, που ονομάζεται νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου ή γάγγραινα του Fournier και καταστρέφει τον ιστό κάτω από το δέρμα. Η γάγγραινα του Fournier πρέπει να αντιμετωπιστεί αμέσως με θεραπεία.

### **Νεφρική λειτουργία**

Πρέπει να ελέγχονται οι νεφροί σας πριν ξεκινήσετε να παίρνετε και ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

### **Εξετάσεις ούρων**

Λόγω του μηχανισμού δράσης του Qtern, η εξέταση των ούρων σας θα είναι θετική για την παρουσία σακχάρου, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Qtern δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

### **Άλλα φάρμακα και Qtern**

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ιδιαίτερα ενημερώστε τον γιατρό σας:

- εάν παίρνετε ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αύξηση της ποσότητας των υγρών που αποβάλλετε από το σώμα (διουρητικό). Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε τη λήψη του Qtern. Τα πιθανά σημεία απώλειας μεγάλης ποσότητας υγρών από το σώμα σας αναφέρονται στην αρχή της παραγράφου 4.
- εάν χρησιμοποιείτε φάρμακα που περιέχουν οποιαδήποτε από τις ακόλουθες δραστικές ουσίες:
  - Καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φαιντοΐνη. Μπορεί να χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων (σπασμών) ή τον χρόνιο πόνο.
  - Δεξαμεθαζόνη – ένα στεροειδές φάρμακο. Αυτό μπορεί να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία φλεγμονής σε διάφορα μέρη του σώματος και όργανα.
  - Ριφαμπικίνη. Αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση λοιμώξεων, όπως η φυματίωση.
  - Κετοκοναζόλη. Μπορεί να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των μυκητιασικών λοιμώξεων.
  - Διλτιαζέμη. Αυτό είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της



στηθάγχης (πόνος στο στήθος) και τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στη δική σας περίπτωση (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Qtern.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Το Qtern δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν μείνετε έγκυος. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τον καλύτερο τρόπο ελέγχου του σακχάρου στο αίμα σας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το Qtern εάν θηλάζετε. Δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο αυτό απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν επιθυμείτε να θηλάσετε ή εάν θηλάζετε, πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Qtern δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε αυτοκίνητο ή να χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα. Εάν αισθάνεστε ζάλη ενώ λαμβάνετε το Qtern, μην οδηγείτε και μην χειρίζεστε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα. Η λήψη αυτού του φαρμάκου μπορεί να προκαλέσει μείωση του σακχάρου στο αίμα σε πολύ χαμηλά επίπεδα (υπογλυκαιμία), κατάσταση η οποία μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως τρέμουλο, εφίδρωση και μεταβολές στην όραση, και μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων.

### **Το Qtern περιέχει λακτόζη**

Το Qtern περιέχει λακτόζη (σάκχαρο του γάλακτος). Εάν ο γιατρός σας σας έχει ενημερώσει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Περιεκτικότητα σε νάτριο**

Το Qtern αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Qtern**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### **Ποια είναι η δόση**

- Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο καθημερινά.

### **Λήψη αυτού του φαρμάκου**

- Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με μισό ποτήρι νερό.
- Μπορείτε να πάρετε το δισκίο σας με ή χωρίς τροφή.
- Μπορείτε να πάρετε το δισκίο οποιαδήποτε ώρα της ημέρας. Ωστόσο, προσπαθήστε να παίρνετε το δισκίο σας την ίδια ώρα κάθε μέρα. Αυτός ο τρόπος θα σας βοηθήσει να θυμάστε να το παίρνετε.

Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει άλλα φάρμακα για τη μείωση της ποσότητας του σακχάρου στο αίμα σας. Θυμηθείτε να πάρετε το(α) άλλο(α) φάρμακο(α) σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Αυτό θα σας βοηθήσει να επιτύχετε καλύτερα αποτελέσματα για την υγεία σας.

### **Δίαιτα και άσκηση**

Για τον έλεγχο του διαβήτη σας, θα χρειαστεί να διατηρήσετε το πρόγραμμα διαίτας και άσκησης, ακόμα και όταν παίρνετε αυτό το φάρμακο. Είναι λοιπόν σημαντικό να ακολουθείτε τις συμβουλές του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας σχετικά με τη διαίτα και άσκηση. Συγκεκριμένα, εάν ακολουθείτε διαβητικό διαιτολόγιο για τον έλεγχο του βάρους, συνεχίστε να το ακολουθείτε ενώ λαμβάνετε το Qtern.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Qtern από την κανονική**

Εάν πάρετε περισσότερα από τα συνιστώμενα δισκία Qtern, ενημερώστε έναν γιατρό ή επισκεφθείτε ένα νοσοκομείο το συντομότερο δυνατό. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Qtern**

Τι πρέπει να κάνετε εάν ξεχάσετε να πάρετε ένα δισκίο.

- Εάν έχουν παρέλθει λιγότερες από 12 ώρες από την ώρα που έπρεπε να πάρετε τη δόση σας, πάρτε μία δόση Qtern αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Στη συνέχεια πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.
- Εάν έχουν παρέλθει περισσότερες από 12 ώρες από την ώρα που έπρεπε να πάρετε τη δόση σας, μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Στη συνέχεια πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση Qtern για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Qtern**

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Qtern χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας. Τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας μπορεί να αυξηθούν χωρίς αυτό το φάρμακο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Ορισμένα συμπτώματα μπορεί να απαιτούν άμεση ιατρική παρακολούθηση:**

**Διακόψτε τη λήψη του Qtern και επισκεφθείτε αμέσως έναν γιατρό εάν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

- Συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης παρατηρούνται σπάνια, (μπορεί να εμφανισθούν σε έως 1 στα 1.000 άτομα), τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν:
  - Εξάνθημα
  - Υπεργεμένες (προεξέχουσες) ερυθρές πλάκες στο δέρμα σας (κνίδωση)
  - Οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα και τον λαιμό που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση.

Ο γιατρός σας μπορεί να χορηγήσει ένα φάρμακο για την αντιμετώπιση της αλλεργικής σας αντίδρασης και ένα διαφορετικό φάρμακο για τον διαβήτη σας.

- **Παγκρεατίτιδα**, παρατηρείται όχι συχνά (μπορεί να εμφανισθεί σε έως 1 στα 100 άτομα): έντονος και επίμονος πόνος στην κοιλιά (περιοχή του στομάχου) που μπορεί να επεκταθεί μέχρι τη ράχη, καθώς επίσης ναυτία και έμετος, καθώς μπορεί να αποτελεί σημείο φλεγμονής του παγκρέατος.
- **Αφυδάτωση (απώλεια μεγάλης ποσότητας υγρών από το σώμα σας)**, παρατηρείται όχι συχνά (μπορεί να εμφανισθεί σε έως 1 στα 100 άτομα). Αυτά είναι σημεία αφυδάτωσης:
  - ξηρό ή κολλώδες στόμα, αίσθημα έντονης δίψας
  - υπερβολική υπνηλία ή κόπωση
  - μειωμένη ή και καθόλου αποβολή υγρών (παραγωγή ούρων)
  - ταχύς καρδιακός παλμός.
- **Ουρολοίμωξη**, παρατηρείται συχνά (μπορεί να εμφανισθεί σε έως 1 στα 10 άτομα). Αυτά είναι τα σημεία σοβαρής λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος:

- πυρετός και/ή ρίγη
- αίσθημα καύσου κατά την ούρηση
- πόνος στη μέση ή τα πλευρά σας.

Μολονότι δεν είναι συχνό, εάν δείτε αίμα στα ούρα σας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

- **Χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία)**, παρατηρούνται πολύ συχνά (μπορεί να εμφανισθούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) εάν χρησιμοποιηθεί με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία. Αυτά είναι τα σημεία χαμηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα:
  - τρέμουλο, εφίδρωση, έντονο άγχος, ταχύς καρδιακός παλμός
  - αίσθημα πείνας, πονοκέφαλος, μεταβολές στην όραση
  - αλλαγές στη διάθεσή σας ή αίσθημα σύγχυσης.
 Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με την αντιμετώπιση των χαμηλών επιπέδων σακχάρου και τι πρέπει να κάνετε σε περίπτωση που εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω σημεία.
- **Διαβητική κετοξέωση**, παρατηρείται σπάνια (μπορεί να εμφανιστεί σε έως 1 στα 1.000 άτομα) Αυτά είναι τα σημεία της διαβητικής κετοξέωσης (βλέπε επίσης παράγραφο 2 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις):
  - αυξημένα επίπεδα "κετονικών σωμάτων" στα ούρα ή στο αίμα σας
  - ταχεία απώλεια βάρους
  - αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία
  - πόνος στο στομάχι
  - υπερβολική δίψα
  - ταχεία και βαθιά αναπνοή
  - σύγχυση
  - ασυνήθιστη υπνηλία ή κούραση
  - μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή διαφορετική οσμή των ούρων ή του ιδρώτα σας.
 Αυτά μπορεί να εμφανιστούν ανεξάρτητα από τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά ή μόνιμα τη θεραπεία σας με το Qtern.
- **Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου** ή γάγγραινα του Fournier, μια σοβαρή λοίμωξη του μαλακού ιστού των γεννητικών οργάνων ή της περιοχής μεταξύ των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού, που παρατηρείται πολύ σπάνια (μπορεί να εμφανιστεί σε έως 1 στα 10.000 άτομα).

Σταματήστε τη λήψη του Qtern και επισκεφθείτε αμέσως έναν γιατρό ή νοσοκόμο εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τις παραπάνω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

#### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες όταν λαμβάνετε το Qtern μόνο ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη: Συχνές**

- γεννητική λοίμωξη (καντιντίαση) του πέους ή του κόλπου σας (τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν ερεθισμό, φαγούρα, ασυνήθιστες εκκρίσεις ή οσμή)
- οσφυαλγία (πόνος στη μέση)
- μεγαλύτερη ποσότητα ούρων από τη συνηθισμένη ή ανάγκη για συχνή ούρηση (συχνουρία)
- μεταβολές στα επίπεδα χοληστερόλης ή λιπιδίων στο αίμα σας (φαίνονται στις εξετάσεις)
- αυξήσεις στον αριθμό των ερυθροκυττάρων στο αίμα σας (φαίνονται στις εξετάσεις)
- μειώσεις στην νεφρική κάθαρση κρεατινίνης (εμφανίζεται στις εξετάσεις)
- ζάλη
- κόπωση
- πόνος στο στομάχι
- έντονος πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- λοίμωξη του ανώτερου τμήματος του θώρακα ή των πνευμόνων
- λοίμωξη των παραρρινίων κόλπων με αίσθημα πόνου και πλήρωσης πίσω από τα μάγουλα και τα μάτια σας (παραρρινοκολπίτιδα)

- φλεγμονή της μύτης ή του φάρυγγα (ρινοφαρυγγίτιδα) (σημεία αυτής μπορεί να περιλαμβάνουν κρυολόγημα ή πονόλαιμο)
- πόνος στο στομάχι και δυσπεψία
- ναυτία
- διάρροια
- φλεγμονή του στομάχου ή του εντέρου η οποία προκαλείται συνήθως από λοίμωξη (γαστρεντερίτιδα)
- πονοκέφαλος, πόνος στους μύες (μυαλγία)
- έμετος, φλεγμονή του στομάχου (γαστρίτιδα)
- μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις (για παράδειγμα μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης ή αυξημένος αιματοκρίτης)
- εξάνθημα

#### **Όχι συχνές**

- δίψα
- δυσκοιλιότητα
- αφύπνιση κατά τη διάρκεια της νύκτας για ούρηση
- ξηροστομία
- μειωμένο σωματικό βάρος
- αυξήσεις στην κρεατινίνη ή την ουρία (εμφανίζεται στις εργαστηριακές αιματολογικές εξετάσεις)
- μειωμένη νεφρική λειτουργία
- δερματικό εξάνθημα που μπορεί να περιλαμβάνει εξογκώματα, ερεθισμό του δέρματος, ή δυσάρεστο αίσθημα κνησμού (φαγούρας)
- δυσκολίες στη επίτευξη ή διατήρηση στύσης (στυτική δυσλειτουργία)
- μυκητιασική λοίμωξη
- αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- κνησμός (φαγούρα) στην περιοχή των γεννητικών οργάνων (κνησμός γεννητικών οργάνων ή αιδοιοκολπικός κνησμός) ή ενόχληση κατά την ούρηση

#### **Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)**

- φλύκταινες του δέρματος (πομφολυγώδες πεμφιγοειδές)

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσετε το Qtern**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στις κυψέλες και στο κουτί μετά τη 'ΛΗΞΗ'. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

#### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Qtern**

- Οι δραστικές ουσίες είναι σαξαγλιπτίνη και δαπαγλιφλοζίνη.  
Κάθε δισκίο περιέχει σαξαγλιπτίνη υδροχλωρική ισοδύναμη με 5 mg σαξαγλιπτίνης και μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 10 mg δαπαγλιφλοζίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
  - πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i), νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη (E468) (βλέπε παράγραφο 2 «Περιεκτικότητα σε νάτριο»), άνυδρη λακτόζη (βλέπε παράγραφο 2 «Το Qtern περιέχει λακτόζη»), στεατικό μαγνήσιο (E470b), διοξείδιο του πυριτίδιου οδοντιατρικού τύπου (E551).
  - επικάλυψη με λεπτό υμένιο: πολυβινυλική αλκοόλη (E1203), μακρογόλη 3350, διοξείδιο του τιτανίου (E171), τάλκης (E553b), κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172), κόκκινο οξείδιο σιδήρου (E172).
  - εκτυπωτική μελάνη: κόμμεα λάκκας, λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμινίου (E132).

### **Εμφάνιση του Qtern και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Qtern 5 mg/10 mg είναι ανοικτά καφέ έως καφέ, αμφίκυρτα, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με τυπωμένη την ένδειξη “5/10” στη μία πλευρά, και την ένδειξη “1122” στην άλλη πλευρά, με μπλε μελάνι.

Τα δισκία Qtern 5 mg/10 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών αλουμινίου των 14, 28 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες ημερολογιακού τύπου και των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

### **Παρασκευαστής**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
Cheshire SK10 2NA  
Ηνωμένο Βασίλειο

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 2 4455000

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB

Τηλ: +357 22490305

Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>