

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Qtern 5 mg/10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg saksagliptina u obliku saksagliptinklorida i 10 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 40 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Svijetlosmeđa do smeđa, bikonveksna, okrugla, filmom obložena tableta promjera 0,8 cm, s oznakama "5/10" na jednoj strani i "1122" na drugoj strani, otisnutima plavom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Qtern (kombinacija saksagliptina i dapagliflozina) je indiciran u odraslih osoba u dobi od 18 ili više godina sa šećernom bolešću tipa 2:

- za poboljšanje regulacije glikemije kada metformin i/ili sulfonilureja (SU) i jedna sastavnica lijeka Qtern u obliku monokomponentnog lijeka ne omogućuju dovoljno dobru regulaciju glikemije,
- kad se bolesnik već liječi kombinacijom dapagliflozina i saksagliptina primjenom monokomponentnih lijekova.

(Vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1 za dostupne podatke o ispitivanim kombinacijama.)

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta od 5 mg saksagliptina/10 mg dapagliflozina jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti uzeti dozu, a do sljedeće je preostalo ≥ 12 sati, treba uzeti dozu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu, a do sljedeće je preostalo < 12 sati, propuštenu dozu bi trebalo preskočiti i sljedeću dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Qtern se ne smije započeti primjenjivati u bolesnika s brzinom glomerularne filtracije (GFR) < 60 ml/min, a primjena se mora prekinuti kad je vrijednost GFR perzistentno ispod 45 ml/min. Također se ne smije primjenjivati u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Ne preporučuje se prilagođavati dozu na temelju funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Ovaj lijek se može koristiti u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre potrebno je napraviti procjenu prije početka i tijekom liječenja.

Primjena ovog lijeka ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe (≥ 65 godina)

Ne preporučuje se prilagođavati dozu na temelju dobi. Potrebno je uzeti u obzir bubrežnu funkciju i rizik od deplecije volumena (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka u djece i adolescenata u dobi od 0 do < 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Qtern se uzima peroralno jedanput na dan. Može se uzeti u bilo koje doba dana, s hranom ili bez nje. Tabletu treba progutati cijelu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, ili anamneza ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičku reakciju, anafilaktički šok i angioedem, na bilo koji inhibitor dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4) ili bilo koji inhibitor suprijenosnika natrij-glukoze 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT-2) (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 6.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Akutni pankreatitis

Primjena inhibitora DPP-4 povezuje se s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Bolesnike treba upozoriti na karakteristične simptome akutnog pankreatitisa: perzistentnu i jaku bol u abdomenu. Posumnja li se na pankreatitis, treba prekinuti primjenu ovog lijeka; ako se akutni pankreatitis potvrdi, liječenje ovim lijekom ne smije se ponovno uvoditi. Potreban je oprez kod bolesnika s pankreatitisom u anamnezi.

Nakon stavljanja saksagliptina u promet, akutni pankreatitis je zabilježen u sklopu spontane prijave nuspojava (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da glikemijska djelotvornost dapagliflozina ovisi o bubrežnoj funkciji, ona je smanjena u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, dok će u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega vjerojatno u potpunosti izostati (vidjeti dio 4.2). Među ispitanicima s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min), nuspojave u vidu povišenih vrijednosti kreatinina, fosfora i paratiroidnog hormona (PTH) te hipotenzije imao je veći udio ispitanika liječenih dapagliflozinom nego onih koji su uzimali placebo. Ovaj se lijek ne smije započeti primjenjivati u bolesnika s GFR < 60 ml/min, a primjena se mora prekinuti kad je GFR perzistentno ispod 45 ml/min. Kombinacija fiksnih doza saksagliptina i dapagliflozina nije se ispitala u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min), kao ni u onih u završnom stadiju bubrežne bolesti.

Preporučuje se kontrolirati bubrežnu funkciju kako slijedi:

- prije početka liječenja ovim lijekom i barem jednom godišnje nakon toga (vidjeti dijelove 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2)

- prije početka istodobnog liječenja lijekovima koji mogu umanjiti bubrežnu funkciju i periodički nakon toga
- barem 2 do 4 puta godišnje kod bolesnika čija je bubrežna funkcija blizu razine umjerenog oštećenja. Ako bubrežna funkcija perzistentno pada ispod vrijednosti GFR < 45 ml/min, liječenje ovim lijekom mora se prekinuti.

Primjena kod bolesnika kod kojih postoji rizik od deplecije volumena i/ili hipotenzije

Zbog mehanizma djelovanja dapagliflozina ovaj lijek pojačava diurezu, koja može dovesti do blagog sniženja krvnog tlaka opaženog u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1). To može biti izraženije kod bolesnika s vrlo visokim koncentracijama glukoze u krvi.

Potreban je oprez kod bolesnika kod kojih sniženje krvnog tlaka prouzročeno primjenom dapagliflozina može predstavljati rizik, primjerice kod bolesnika koji primaju antihipertenzivnu terapiju a u anamnezi imaju hipotenziju te starijih osoba.

U slučaju istodobno prisutnih stanja koja mogu dovesti do deplecije volumena (npr. gastrointestinalne bolesti), preporučuje se pažljivo praćenje statusa volumena (npr. fizikalni pregled, mjerenje krvnog tlaka, laboratorijske pretrage, uključujući određivanje vrijednosti hematokrita) i elektrolita. Kod bolesnika kod kojih dođe do deplecije volumena preporučuje se privremeno prekinuti liječenje lijekom Qtern dok se deplecija ne korigira (vidjeti dio 4.8).

Primjena kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre

Ograničeno je iskustvo iz kliničkih ispitivanja kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Izloženost dapagliflozinu i saksagliptinu povećana je kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2). Kombinacija fiksnih doza saksagliptina i dapagliflozina može se koristiti kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre potrebno je napraviti procjenu prije početka i tijekom liječenja. Primjena ovog lijeka ne preporučuje se kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Dijabetička ketoacidoza

U bolesnika liječenih SGLT2 inhibitorima, uključujući dapagliflozin, prijavljeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA), uključujući slučajeve opasne po život i smrtne slučajeve. U brojnim slučajevima stanje se očitovalo atipično, uz samo umjerenom povišene vrijednosti glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l (250 mg/dl). Nije poznato je li vjerojatnost pojave DKA veća pri višim dozama dapagliflozina.

U slučaju pojave nespecifičnih simptoma poput mučnine, povraćanja, anoreksije, boli u abdomenu, prekomjerne žeđi, otežanog disanja, konfuzije, neuobičajenog umora ili pospanosti mora se razmotriti rizik od dijabetičke ketoacidoze. Ako se pojave ovi simptomi, potrebno je ustvrditi radi li se u bolesnika o ketoacidozi, neovisno o razini glukoze u krvi.

U bolesnika kod kojih se sumnja na DKA ili je ista dijagnosticirana, liječenje ovim lijekom treba odmah prekinuti.

Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. U tih bolesnika preporučuje se praćenje razine ketona. Prednost se daje mjerenju razine ketona u krvi u odnosu na mokraću. Liječenje dapagliflozinom može se ponovno započeti kada se razine ketona vrata u normalu i stanje bolesnika stabilizira.

Prije početka liječenja ovim lijekom potrebno je u anamnezi bolesnika razmotriti moguće predisponirajuće čimbenike za ketoacidozu.

Bolesnici koji mogu biti pod većim rizikom od DKA uključuju bolesnike s niskom rezervom funkcije beta-stanica (npr. bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju nisku razinu C-peptida ili bolesnici s

latentnom autoimunom šećernom bolešću u odraslih (engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) ili bolesnici s pankreatitisom u anamnezi), bolesnike sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, bolesnike kojima su snižene doze inzulina i bolesnike s povećanim zahtjevima za inzulinom zbog akutne bolesti, kirurškog zahvata ili zlouporabe alkohola. SGLT2 inhibitore treba primjenjivati s oprezom u ovih bolesnika.

Ponovno započinjanje liječenja SGLT2 inhibitorima u bolesnika s prethodnom pojavom DKA tijekom liječenja SGLT2 inhibitorima se ne preporučuje, osim ako nije identificiran i razriješen drugi jasni precipitirajući čimbenik.

Sigurnost i djelotvornost kombinacije fiksnih doza saksagliptina i dapagliflozina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 nisu ustanovljene te se ona ne smije primjenjivati u liječenju bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. U ispitivanjima dapagliflozina kod šećerne bolesti tipa 1 učestalost prijavljivanja DKA bila je česta.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa perineuma u bolesnica i bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore (što je poznato i kao Fournierova gangrena) (vidjeti dio 4.8). To je rijedak, no ozbiljan i potencijalno po život opasan događaj koji zahtijeva hitnu kiruršku intervenciju i liječenje antibioticima.

Bolesnicima je potrebno savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako uoče kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti (na dodir), eritema ili oticanja u području genitalija ili perinealnom području, s vrućicom ili malaksalosti. Potrebno je imati na umu da nekrotizirajućem fasciitisu mogu prethoditi urogenitalna infekcija ili perinealni apsces. Ako se sumnja na Fournierovu gangrenu, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka Qtern te hitno započeti s liječenjem (uključujući antibiotike i kirurški debridman).

Reakcije preosjetljivosti

Ovaj se lijek ne smije primjenjivati kod bolesnika koji su imali bilo kakvu ozbiljnu reakciju preosjetljivosti na inhibitor DPP-4 ili inhibitor SGLT-2 (vidjeti dio 4.3).

Nakon stavljanja saksagliptina u promet, uključujući spontane prijave i klinička ispitivanja, prijavljene su sljedeće nuspojave kod njegove primjene: ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičku reakciju, anafilaktički šok i angioedem. Primjena ovog lijeka mora se prekinuti u slučaju sumnje na tešku reakciju preosjetljivosti. Treba ocijeniti događaj i uvesti neko drugo liječenje za šećernu bolest (vidjeti dio 4.8).

Infekcije mokraćnih putova

Izlučivanje glukoze kroz mokraću može biti povezano s povećanim rizikom od infekcija mokraćnih putova. Stoga treba razmotriti privremeni prekid primjene ovog lijeka za vrijeme liječenja pijelonefritisa ili urosepse.

Starije osobe (≥ 65 godina)

Stariji bolesnici mogu biti izloženi većem riziku od deplecije volumena te je veća vjerojatnost da se liječe diureticima.

Kod starijih bolesnika postoji veća vjerojatnost oštećenja funkcije bubrega i/ili liječenja antihipertenzivima koji mogu uzrokovati promjene funkcije bubrega, kao što su inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE-I) i blokatori receptora angiotenzina II tipa 1 (ARB)). Kod praćenja funkcije bubrega, za starije osobe vrijede iste preporuke kao i za sve ostale bolesnike (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Iskustvo s primjenom ovog lijeka kod bolesnika u dobi od 65 ili više godina je ograničeno, dok je kod bolesnika u dobi od 75 ili više godina vrlo ograničeno.

Kožni poremećaji

U nekliničkim toksikološkim ispitivanjima saksagliptina prijavljene su ulcerozne i nekrotične kožne lezije na ekstremitetima majmuna (vidjeti dio 5.3). Nije primijećena povećana incidencija kožnih lezija u kliničkim ispitivanjima saksagliptina. Nakon stavljanja u promet lijekova iz skupine inhibitora DPP-4 prijavljeni su slučajevi osipa. Osip je zabilježen i kao nuspojava kod primjene ovog lijeka (vidjeti dio 4.8). Stoga se u sklopu rutinskog liječenja bolesnika sa šećernom bolešću preporučuje praćenje zbog moguće pojave kožnih poremećaja, poput mjehurića, ulceracija ili osipa.

Bulozni pemfigoid

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet kod primjene inhibitora DPP-4, uključujući saksagliptin, prijavljeni su slučajevi buloznog pemfigoida koji je doveo do hospitalizacije. Kod prijavljenih slučajeva bolesnici su obično odgovorili na topikalno ili sistemsko immunosupresivno liječenje i prekid primjene inhibitora DPP-4. Ukoliko bolesnik tijekom primjene saksagliptina razvije mjehuriće ili erozije na koži te postoji sumnja na bulozni pemfigoid, primjena ovog lijeka mora se prekinuti te se mora razmotriti upućivanje bolesnika dermatologu zbog postavljanja dijagnoze i prikladnog liječenja (vidjeti dio 4.8).

Zatajenje srca

Nema iskustva s primjenom dapagliflozina kod NYHA stupnja IV u kliničkim ispitivanjima. Iskustvo s primjenom saksagliptina kod zatajenja srca NYHA stupnja III-IV je ograničeno.

U ispitivanju SAVOR primijećeno je malo povećanje stope hospitalizacija zbog zatajenja srca u skupini bolesnika liječenih saksagliptinom u odnosu na bolesnike koji su primali placebo, no nije utvrđena uzročna povezanost (vidjeti dio 5.1). Dodatna analiza nije ukazala na razliku u učinku kod različitih NYHA stupnjeva.

Potreban je oprez kada se kombinacija fiksnih doza saksagliptina i dapagliflozina daje bolesnicima s poznatim faktorima rizika za hospitalizaciju zbog zatajenja srca, kao što su zatajenje srca ili umjereno do teško oštećenje bubrežne funkcije u anamnezi. Bolesnike treba upozoriti na karakteristične simptome zatajenja srca i reći im da takve simptome moraju odmah prijaviti.

Artralgija

Nakon stavljanja inhibitora DPP-4 u promet prijavljena je bol u zglobovima, koja može biti jaka (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima su se simptomi ublažili nakon prekida primjene lijeka, a kod nekih su se vratili nakon ponovnog uvođenja istog ili drugog inhibitora DPP-4. Simptomi mogu nastupiti ubrzo nakon početka liječenja ili nakon duljih razdoblja liječenja. Ako se kod bolesnika javi jaka bol u zglobovima, potrebno je individualno procijeniti opravdanost nastavka liječenja.

Imunokompromitirani bolesnici

Imunokompromitirani bolesnici, kao što su bolesnici s presađenim organom ili dijagnozom sindroma humane imunodeficijencije, nisu se ispitivali u sklopu kliničkog programa saksagliptina. Djelotvornost i sigurnosni profil kombinacije fiksnih doza saksagliptina i dapagliflozina kod tih bolesnika nisu utvrđeni.

Amputacije donjih ekstremiteta

U dugoročnim kliničkim ispitivanjima s drugim SGLT2 inhibitorom, koja su u tijeku, opaženo je povećanje broja slučajeva amputacije donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnog prsta). Nije poznato

spada li taj događaj u učinak skupine lijekova (engl. *class effect*). Kao i kod svih bolesnika sa dijabetesom važno je savjetovati bolesnike o rutinskoj, preventivnoj njezi stopala.

Primjena s lijekovima koji izazivaju hipoglikemiju

I saksagliptin i dapagliflozin mogu svaki zasebno povećati rizik od hipoglikemije kada se primjenjuju u kombinaciji s inzulinskim sekretagogom. Ako se ovaj lijek primjenjuje u kombinaciji s inzulinskim sekretagogom (sulfonilurejom), možda će biti potrebno smanjiti dozu sulfonilureje kako bi se minimizirao rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.8).

Laboratorijske pretrage mokraće

Zbog mehanizma djelovanja dapagliflozina, bolesnici koji uzimaju ovaj lijek imat će pozitivan nalaz glukoze u mokraći.

Primjena sa snažnim induktorima CYP3A4

Primjena induktora CYP3A4, poput karbamazepina, deksametazona, fenobarbitala, fenitoina i rifampicina, može umanjiti učinak ovog lijeka na sniženje glikemijskih vrijednosti. Potrebno je ocijeniti regulaciju glikemije kada se koristi istodobno sa snažnim induktorom CYP3A4/5 (vidjeti dio 4.5).

Laktoza

Tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Diuretici

Dapagliflozin može pojačati diuretički učinak tiazida i diuretika Henleyeve petlje te povećati rizik od dehidracije i hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

Primjena s lijekovima za koje se zna da izazivaju hipoglikemiju

Ako se ovaj lijek primjenjuje u kombinaciji s inzulinskim sekretagogom (sulfonilurejom), možda će biti potrebno smanjiti dozu sulfonilureje kako bi se minimizirao rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Saksagliptin: Metabolizam saksagliptina prvenstveno se odvija putem izoenzima 3A4/5 citokroma P450 (CYP3A4/5).

Dapagliflozin: Metabolizam dapagliflozina prvenstveno se odvija putem glukuronidne konjugacije u kojoj posreduje UDP-glukuronoziltransferaza 1A9 (UGT1A9).

Interakcije s drugim oralnim antidijabeticima ili lijekovima za kardiovaskularne bolesti

Saksagliptin: Saksagliptin nije značajno izmijenio farmakokinetiku dapagliflozina, metformina, glibenklamida, pioglitazona, digoksina, diltiazema ni simvastatina. Navedeni lijekovi nisu izmijenili farmakokinetiku saksagliptina ni njegova glavnog aktivnog metabolita.

Dapagliflozin: Dapagliflozin nije značajno izmijenio farmakokinetiku saksagliptina, metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroklorotiazida, bumetanida, valsartana ni simvastatina. Navedeni lijekovi nisu izmijenili farmakokinetiku dapagliflozina.

Učinak drugih lijekova na saksagliptin ili dapagliflozin

Saksagliptin: Istodobna primjena saksagliptina s umjerenim inhibitorom CYP3A4/5 diltiazemom povećala je C_{max} saksagliptina za 63%, a AUC za 2,1 puta, dok su se iste vrijednosti za aktivni metabolit smanjile za 44% odnosno 34%. Ovi farmakokinetički učinci nisu klinički značajni i nije potrebna prilagodba doze.

Istodobna primjena saksagliptina sa snažnim inhibitorom CYP3A4/5 ketokonazolom povećala je C_{max} saksagliptina za 62%, a AUC za 2,5 puta, dok su se iste vrijednosti za aktivni metabolit smanjile za 95% odnosno 88%. Ovi farmakokinetički učinci nisu klinički značajni i nije potrebna prilagodba doze.

Istodobna primjena saksagliptina sa snažnim induktorom CYP3A4/5 rifampicinom smanjila je C_{max} saksagliptina za 53%, a AUC za 76%. Rifampicin nije utjecao na izloženost aktivnom metabolitu niti na inhibiciju aktivnosti DPP-4 u plazmi tijekom intervala doziranja (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena saksagliptina s induktorima CYP3A4/5 osim rifampicina (kao što su karbamazepin, deksametazon, fenobarbital i fenitoin) nije se ispitala, a mogla bi sniziti koncentracije saksagliptina te povisiti koncentracije njegova glavnog metabolita u plazmi. Potrebno je pažljivo ocijeniti regulaciju glikemije kada se saksagliptin primjenjuje istodobno sa snažnim induktorom CYP3A4/5.

U ispitivanjima provedenima kod zdravih ispitanika, primjena metformina, glibenklamida, pioglitazona, digoksina, simvastatina, omeprazola, antacida ili famotidina nije značajno izmijenila farmakokinetiku saksagliptina ni njegova glavnog metabolita.

Dapagliflozin: Nakon istodobne primjene dapagliflozina i rifampicina (induktora različitih aktivnih prijenosnika i enzima koji metaboliziraju lijekove) primijećeno je smanjenje sistemske izloženosti dapagliflozinu (AUC) za 22%, ali bez klinički značajnog učinka na izlučivanje glukoze u mokraći tijekom 24 sata. Ne preporučuje se prilagođavati dozu. Ne očekuje se klinički značajan učinak s drugim induktorima (npr. karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom).

Nakon istodobne primjene dapagliflozina i mefenamatne kiseline (inhibitora UGT1A9) zabilježeno je povećanje sistemske izloženosti dapagliflozinu za 55%, ali bez klinički značajnog učinka na izlučivanje glukoze u mokraći tijekom 24 sata.

Učinak saksagliptina ili dapagliflozina na druge lijekove

Saksagliptin: Saksagliptin nije značajno izmijenio farmakokinetiku metformina, glibenklamida (supstrata CYP2C9), pioglitazona [supstrata CYP2C8 (značajan) i CYP3A4 (sporedan)], digoksina (supstrata P-gp-a), simvastatina (supstrata CYP3A4), djelatnih tvari u kombiniranom oralnom kontraceptivu (etinilestradiol i norgestimat), diltiazema ni ketokonazola.

Dapagliflozin: U ispitivanjima interakcija provedenima sa zdravim ispitanicima, uglavnom uz primjenu jedne doze, dapagliflozin nije izmijenio farmakokinetiku metformina, pioglitazona [supstrata CYP2C8 (značajan) i CYP3A4 (sporedan)], sitagliptina, glimepirida (supstrata CYP2C9), hidroklorotiazida, bumetanida, valsartana, digoksina (supstrata P-gp-a) ni varfarina (S-varfarina, supstrata CYP2C9) kao ni antikoagulantni učinak varfarina mjeren INR-om. Kombinacija jedne doze dapagliflozina od 20 mg i simvastatina (supstrata CYP3A4) povećala je AUC simvastatina za 19%, a AUC simvastatinske kiseline za 31%. Povećanje izloženosti simvastatinu i simvastatinskoj kiselini ne smatra se klinički značajnim.

Interferencija s 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) testom

Ne preporučuje se praćenje regulacije glikemije s 1,5-AG testom jer su mjerenja s 1,5-AG nepouzdana u procjeni regulacije glikemije u bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore. Preporučeno je korištenje alternativnih metoda za praćenje regulacije glikemije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni saksagliptina i dapagliflozina kod trudnica. Ispitivanja saksagliptina na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost kod primjene visokih doza (vidjeti dio 5.3). Ispitivanja dapagliflozina na štakorima ukazala su na toksičnost za bubrege u razvoju u razdoblju koje odgovara drugom i trećem tromjesečju ljudske trudnoće (vidjeti dio 5.3). Stoga, Qtern se ne smije upotrebljavati tijekom trudnoće. Ako se ustanovi trudnoća, liječenje lijekom Qtern mora se prekinuti.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se saksagliptin ili dapagliflozin i/ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se saksagliptin i/ili njegov metabolit izlučuju u mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da se dapagliflozin/metaboliti izlučuju u mlijeko, a ukazali su i na farmakološki posredovane učinke na mladunčad koja siše (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Qtern se ne smije uzimati za vrijeme dojenja.

Plodnost

Nisu se ispitivali učinci saksagliptina i dapagliflozina na plodnost ljudi. Kod mužjaka i ženki štakora, dapagliflozin nije utjecao na plodnost ni u jednoj ispitivanoj dozi. Opaženi su učinci na plodnost mužjaka i ženki štakora pri visokim dozama koje su uzrokovale vidljive znakove toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Qtern ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod upravljanja vozilima ili rada sa strojevima treba uzeti u obzir da je u ispitivanjima kombinirane primjene saksagliptina i dapagliflozina prijavljena omaglica. Osim toga, bolesnike treba upozoriti na rizik od hipoglikemije kod primjene u kombinaciji s drugim antidijabeticima za koje se zna da uzrokuju hipoglikemiju (npr. sulfonilureje).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila kombinacije saksagliptin plus dapagliflozin

Kombinacija saksagliptina u dozi od 5 mg i dapagliflozina u dozi od 10 mg kod 1169 odraslih osoba sa šećernom bolešću tipa 2 i nedovoljno dobrom regulacijom glikemije uz liječenje metforminom procijenjena je u tri randomizirana, dvostruko slijepa, aktivnim lijekom/placebom kontrolirana, multicentrična klinička ispitivanja faze 3 s paralelnim skupinama, trajanja do 52 tjedna (vidjeti dio 5.1). Objedinjena analiza sigurnosti sastojala se od tri terapijske skupine: kombinacija saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin (429 ispitanika), kombinacija saksagliptin plus metformin (336 ispitanika) i kombinacija dapagliflozin plus metformin (341 ispitanik). Sigurnosni profil kombinirane primjene saksagliptina plus dapagliflozin plus metformin bio je usporediv s nuspojavama utvrđenima kod primjene tih sastavnica kao monokomponenti.

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s primjenom lijeka Qtern su infekcije gornjih dišnih putova (vrlo često), hipoglikemija kod primjene sa sulfonilurejom (vrlo često) te infekcije mokraćnih putova (često). Rijetko se može javiti dijabetička ketoacidoza (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su prikazane u tablici 1. Sigurnosni profil temelji se na sažetim podacima iz objedinjenih podataka o sigurnosti iz kliničkih ispitivanja kombinacije saksagliptin/dapagliflozin kao i kliničkih ispitivanja, ispitivanja sigurnosti primjene nakon davanja odobrenja te iskustva nakon stavljanja u promet pojedinačnih sastavnica kao monokomponenti. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Kompilacija prijavljenih nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često ^A	Manje često ^B	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih putova ¹	infekcija mokraćnih putova ² vulvovaginitis, balanitis i srodna genitalna infekcija ³ , gastroenteritis ^D	gljivična infekcija		nekrotizirajuć i fasciitis perineuma (Fournierova gangrena) ^{C,F,7}	
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti ^C	anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok ^C		
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipoglikemija ^D (kad se primjenjuje sa SU)	dislipidemija ⁴	deplecija volumena ^F , žeđ	dijabetička ketoacidoza ^{F, G,7}		
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja, omaglica				
Poremećaji probavnog sustava		bol u abdomenu ^C , proljev, dispepsija ^D , gastritis ^D , mučnina ^C , povraćanje ^D	konstipacija, suha usta, pankreatitis ^C			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip ⁵	dermatitis ^C , pruritus ^C , urtikarija ^C	angioedem ^C		bulozni pemfigoid ^{C, 7}
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija, bol u leđima, mialgija ^D				
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		dizurija, poliurija ^{D,6}	nokturija			

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			erektilna disfunkcija, genitalni pruritus, vulvovaginalni pruritus			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor ^D , periferni edem ^D				
Pretrage		snižene vrijednosti bubrežnog klirensa kreatinina tijekom početnog liječenja ^F , povišene vrijednosti hematokrita ^E	povišene vrijednosti kreatinina u krvi tijekom početnog liječenja ^F , povišene vrijednosti ureje u krvi, smanjenje tjelesne težine			

^A Nuspojave prijavljene kod $\geq 2\%$ ispitanika liječenih kombinacijom sakstagliptin + dapagliflozin u objedinjenoj analizi sigurnosti ili prijavljeni kod $< 2\%$ bolesnika u objedinjenoj analizi sigurnosti, bazirali su se na podacima za individualne monokomponente.

^B Učestalost svih manje čestih nuspojava bazirala se na podacima za individualne monokomponentne.

^C Nuspojave koje potječu iz podataka prikupljenih praćenjem nakon stavljanja u promet saksagliptina i dapagliflozina.

^D Nuspojave koje su prijavljene kod $\geq 2\%$ bolesnika sa bilo kojom monokomponentom i $\geq 1\%$ u odnosu na placebo, ali ne u objedinjenoj analizi.

^E U 1,3 % ispitanika liječenih sa 10 mg dapagliflozina zabilježene su vrijednosti hematokrita $> 55\%$ u usporedbi sa 0,4 % u ispitanika liječenih placebom.

^F Učestalost se temelji na događajima iz kliničkog programa liječenja dapagliflozinom.

^G Prijavljeno u ispitivanju kardiovaskularnih ishoda dapagliflozina provedenom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (DECLARE). Učestalost se temelji na godišnjoj stopi.

¹ Infekcije gornjih dišnih putova uključuju sljedeće prijavljene preporučene pojmove: nazofaringitis, gripa, infekcija gornjih dišnih putova, faringitis, rinitis, sinusitis, bakterijski faringitis, tonzilitis, akutni tonzilitis, laringitis, virusni faringitis, i virusna infekcija gornjih dišnih putova

² Infekcija mokraćnog sustava uključuje sljedeće preporučene pojmove: infekcija mokraćnog sustava, infekcija mokraćnog sustava čiji je uzročnik *Escherichia*, pijelonefritis, i prostatitis.

³ Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije uključuju sljedeće preporučene pojmove: vulvovaginalna gljivična infekcija, balanopostitis, gljivična genitalna infekcija, vaginalna infekcija i vulvovaginitis.

⁴ Dislipidemija uključuje sljedeće preporučene pojmove: dislipidemija, hiperlipidemija, hiperkolesterolemija i hipertrigliceridemija.

⁵ Osip je prijavljen tijekom praćenja nakon stavljanja u promet saksagliptina i dapagliflozina. Uključuje sljedeće preporučene pojmove, navedene prema redosljedu učestalosti u kliničkim ispitivanjima dapagliflozina: osip, generalizirani osip, pruritički osip, makularni osip, makulopapularni osip, pustularni osip, vezikularni osip i eritematozni osip.

⁶ Poliurija uključuje sljedeće preporučene pojmove: poliurija i polakizurija

⁷ Vidjeti dio 4.4

SU = sulfonilureja.

Opis odabranih nuspojava

Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije

Kombinacija saksagliptin/dapagliflozin: Prijavljeni štetni događaji vulvovaginitisa, balanitisa i povezanih genitalnih infekcija iz objedinjenih podataka o sigurnosti odraz su sigurnosnog profila dapagliflozina. Štetni događaji genitalne infekcije prijavljeni su u 3,0% ispitanika u skupini koja je primala kombinaciju saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin, 0,9% u skupini koja je primala saksagliptin plus metformin i 5,9% u skupini koja je primala dapagliflozin plus metformin. Većina štetnih događaja genitalne infekcije prijavljena je kod žena (84% ispitanika s genitalnim infekcijama).

Većina štetnih događaja bila je blagog do umjerenog intenziteta, a pojavili su se jedanput te je većina bolesnika nastavila terapiju.

Hipoglikemija

Prema analizi objedinjenih podataka o sigurnosti, ukupna incidencija hipoglikemije (svi prijavljeni događaji, uključujući one kod kojih je u središnjem laboratoriju utvrđena vrijednost glukoze u plazmi natašte < 3,9 mmol/l) iznosila je 2,0% u ispitanika liječenih saksagliptinom u dozi od 5 mg plus dapagliflozinom u dozi od 10 mg plus meforminom (kombinirana terapija), 0,6% u skupini koja je primala saksagliptin plus metformin te 2,3% u skupini liječenoj dapagliflozinom plus metforminom.

U 24-tjednom ispitivanju u kojem se kombinacija saksagliptina i dapagliflozina plus metformin u kombinaciji sa sulfonilurejom ili bez nje uspoređivala s inzulinom plus metforminom u kombinaciji sa sulfonilurejom ili bez nje, ukupna stopa incidencije hipoglikemije kod bolesnika koji nisu primali sulfonilureju kao osnovnu terapiju iznosila je 12,7% uz kombiniranu terapiju i 33,1% uz inzulin. Ukupne stope incidencije hipoglikemije u dvama 52-tjednim ispitivanjima u kojima se kombinirana terapija uspoređivala s glimepiridom (SU) iznosila je 4,2% uz kombiniranu terapiju naspram 27,9% uz glimepirid plus metformin naspram 2,9% uz dapagliflozin plus metformin u 1. ispitivanju te 18,5% uz kombiniranu terapiju naspram 43,1% uz glimepirid plus metformin u 2. ispitivanju.

Deplecija volumena

Kombinacija saksagliptin/dapagliflozin: Događaji koji su upućivali na depleciju volumena (npr. hipotenzija, dehidracija i hipovolemija) prijavljeni su kod 2 (0,4%) ispitanika iz skupine liječene kombinacijom dapagliflozin plus metformin (ozbiljan štetan događaj (eng. *SAE*) sinkope i štetan događaj smanjenog volumena izlučenog urina) i u 3 (0,9%) ispitanika iz skupine liječene kombinacijom dapagliflozin plus metformin (2 štetna događaja sinkope i 1 hipotenzije).

Događaji povezani sa smanjenom bubrežnom funkcijom

Kombinacija saksagliptin/dapagliflozin: Prema objedinjenim analizama sigurnosti, incidencija štetnih događaja povezanih sa smanjenom bubrežne funkcijom bila je 2,0% kod ispitanika u skupini liječenoj kombinacijom saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin, 1,8% kod ispitanika u skupini liječenoj kombinacijom saksagliptin plus metformin i 0,6% kod ispitanika u skupini liječenoj kombinacijom dapagliflozin plus metformin. Bolesnici sa štetnim događajima smanjenja bubrežne funkcije imali su nižu srednju vrijednost eGFR na početku liječenja od 61,8 ml/min/1,73m² u usporedbi sa 93,6 ml/min/1,73m² u ukupnoj populaciji. Većina događaja smatrani su ne-ozbiljnim, blagog do umjerenog intenziteta koji su se povukli. Promjena srednje vrijednosti eGFR od početka liječenja do 24. tjedna bili su -1,17 ml/min/1,73m² u skupini liječenoj kombinacijom saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin, -0,46 ml/min/1,73m² u skupini liječenoj kombinacijom saksagliptin plus metforminom i 0,81 ml/min/1,73m² u skupini liječenoj kombinacijom dapagliflozin plus metformin.

Dapagliflozin: Kod primjene dapagliflozina kao zasebnog lijeka prijavljene su nuspojave povezane s povišenim vrijednostima kreatinina. Povišenja vrijednosti kreatinina obično su se povukla s nastavkom liječenja ili nakon njegova prekida.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi Fournierove gangrene u bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore, uključujući dapagliflozin (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju kardiovaskularnih ishoda kod primjene dapagliflozina (DECLARE) u 17 160 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i sa medijanom izloženosti lijeku od 48 mjeseci, ukupno je prijavljeno 6 slučajeva Fournierove gangrene, jedan u skupini koja je liječena dapagliflozinom i 5 u skupini koja je primala placebo.

Dijabetička ketoacidoza

U ispitivanju kardiovaskularnih ishoda kod primjene dapagliflozina (DECLARE), u kojem je medijan izloženosti lijeku iznosio 48 mjeseci, slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA) prijavljeni su u 27 bolesnika liječenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg te 12 bolesnika koji su primali placebo. Ti su

dogadjaji bili ravnomjerno raspoređeni tijekom cijelog razdoblja ispitivanja. Od 27 bolesnika u skupini liječenoj dapagliflozinom kod kojih je zabilježen DKA, njih 22 su u trenutku nastupa događaja istodobno primala inzulinsku terapiju. Precipitirajući faktori za razvoj DKA bili su u skladu s očekivanjima za populaciju bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (vidjeti dio 4.4).

Infekcije mokraćnih putova

Kombinacija saksagliptin/dapagliflozin: Prema objedinjenim podacima o sigurnosti, učestalost infekcija mokraćnih putova ujednačena je u sve 3 liječene skupine: 5,7% u skupini koja je primala saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin, 7,4% u skupini koja je primala saksagliptin plus metformin te 5,6% u skupini koja je primala dapagliflozin plus metformin. Jedan je bolesnik iz skupine koja je primala saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin prekinuo liječenje zbog ozbiljnog štetnog događaja pijelonefritisa. Većina slučajeva infekcija mokraćnih putova prijavljena je kod žena (81% ispitanika sa infekcijama mokraćnih putova), a sve su bile blagog ili umjerenog intenziteta, jednokratne i većina bolesnika nastavila je sa terapijom.

Laboratorijske pretrage

Smanjenje broja limfocita

Saksagliptin: U objedinjenoj analizi 5 placebo kontroliranih ispitivanja, opaženo je malo smanjenje apsolutnog broja limfocita, otprilike 100 stanica/ μ l u odnosu na placebo. Srednja vrijednost apsolutnog broja limfocita ostala je stabilna uz svakodnevnu primjenu lijeka u trajanju do 102 tjedna. To smanjenje srednje vrijednosti apsolutnog broja limfocita nije bilo povezano s klinički značajnim nuspojavama.

Lipidi

Kombinacija saksagliptin/dapagliflozin: Podaci iz skupina liječenih kombinacijom saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin iz 3 klinička ispitivanja faze III, prikazali su trend porasta srednje vrijednosti postotka, u odnosu na početak liječenja (zaokruženo na najbližu prvu decimalu), ukupnog kolesterola (engl. *Total C*), (u rasponu od 0,4% do 3,8%), LDL kolesterola (u rasponu od 2,1% do 6,9%) i HDL kolesterola (u rasponu od 2,3% do 5,2%) uz smanjenje srednje vrijednosti postotka triglicerida, u odnosu na početak liječenja (u rasponu od -3,0% do -10,8%).

Posebne populacije

Starije osobe

Kombinacija saksagliptin/dapagliflozin: Od 1169 liječenih ispitanika čiji su podaci bili uključeni u objedinjene podatke o sigurnosti iz 3 klinička ispitivanja, 1007 ispitanika (86,1%) bilo je u dobi < 65 godina, njih 162 (13,9%) bila su u dobi od \geq 65 godina, a 9 ispitanika (0,8%) bilo je u dobi od \geq 75 godina. Načelno su najčešće prijavljeni štetni događaji kod ispitanika u dobi od \geq 65 godina bili slični onima prijavljenima kod bolesnika u dobi < 65 godina. Iskustvo s liječenjem bolesnika u dobi od 65 i više godina je ograničeno dok je iskustvo s liječenjem bolesnika u dobi od 75 ili više godina vrlo ograničeno.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih podataka o predoziranju kombinacijom fiksnih doza saksagliptina i dapagliflozina. U slučaju predoziranja, potrebno je započeti prikladne mjere liječenja u skladu s bolesnikovim kliničkim statusom.

Saksagliptin

Saksagliptin nije imao klinički značajan učinak na QTc-interval ni srčanu frekvenciju kod primjene peroralnih doza do 400 mg na dan (80 puta više od preporučene doze) tijekom 2 tjedna. Saksagliptin i njegovi glavni metaboliti uklanjaju se hemodijalizom (23% doze tijekom 4 sata).

Dapagliflozin

Dapagliflozin nije imao toksičnih učinaka u zdravih ispitanika kod primjene jednokratnih peroralnih doza do 500 mg (50 puta više od maksimalne preporučene doze za ljude). U tih se ispitanika glukoza u mokraći mogla utvrditi tijekom razdoblja koje je ovisilo o dozi (najmanje 5 dana kod primjene doze od 500 mg), ali nisu prijavljene dehidracija, hipotenzija ni neravnoteža elektrolita, kao ni klinički značajan učinak na QTc-interval. Incidencija hipoglikemije bila je slična kao kod primjene placeba. U kliničkim ispitivanjima u kojima su zdravim ispitanicima i bolesnicima sa šećernom bolešću tipa 2 tijekom 2 tjedna primjenjivane doze do 100 mg jednom na dan (10 puta više od maksimalne preporučene doze za ljude) incidencija hipoglikemije bila je nešto viša nego uz placebo i nije bila povezana s dozom. Stope štetnih događaja, uključujući dehidraciju i hipotenziju, bile su slične kao uz placebo, a nisu primijećene klinički značajne promjene laboratorijskih parametara povezane s dozom, uključujući vrijednosti elektrolita u serumu i biokemijske pokazatelje bubrežne funkcije. Uklanjanje dapagliflozina hemodijalizom nije se ispitivalo.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, kombinacije oralnih antihiperглиkemika, ATK oznaka: A10BD21

Mehanizam djelovanja

Ovaj je lijek kombinacija saksagliptina i dapagliflozina, dvaju lijekova s komplementarnim mehanizmima djelovanja koji poboljšavaju regulaciju glikemije. Selektivnom inhibicijom dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4), saksagliptin pospješuje glukozom posredovano lučenje inzulina (inkretinski učinak). Dapagliflozin, koji je selektivni inhibitor suprijenosnika natrija-glukoze 2 (SGLT-2), inhibira bubrežnu reapsorpciju glukoze neovisno o inzulinu. Djelovanje oba ova lijeka regulira se prema vrijednostima glukoze u plazmi.

Saksagliptin je vrlo snažan (K_i : 1,3 nM), selektivan, reverzibilan i kompetitivan inhibitor DPP-4, enzima odgovornog za razgradnju inkretinskih hormona. Posljedica te inhibicije je o glukozu ovisno povećanje lučenja inzulina, koje dovodi do sniženja koncentracija glukoze u krvi natašte i postprandijalno.

Dapagliflozin je vrlo snažan (K_i : 0,55 nM), selektivan i reverzibilan inhibitor suprijenosnika natrij-glukoze 2 (SGLT-2). Dapagliflozin blokira reapsorpciju filtrirane glukoze iz segmenta S1 bubrežnog tubula, čime učinkovito snizuje vrijednosti glukoze na način ovisan o glukozu i neovisan o inzulinu. Dapagliflozin poboljšava razine glukoze u plazmi i natašte i postprandijalno, smanjujući reapsorpciju glukoze u bubrežima, što dovodi do izlučivanja glukoze mokraćom. Pojačano izlučivanje glukoze mokraćom kod inhibicije SGLT-2 dovodi do osmotske diureze te može uzrokovati pad sistoličkog krvnog tlaka.

Farmakodinamički učinci

Kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 primjena saksagliptina inhibirala je aktivnost enzima DPP-4 tijekom 24-satnog razdoblja. Inhibicija plazmatske aktivnosti enzima DPP-4 saksagliptinom tijekom najmanje 24 sata nakon peroralne primjene posljedica je njegove velike potentnosti, visokog afiniteta i produljenog vezivanja za aktivno mjesto. Nakon oralnog opterećenja glukozom, to je uzrokovalo porast vrijednosti cirkulirajućeg peptida-1 nalik glukagonu (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) i inzulintropnog polipeptida ovisnog o glukozu (engl. *glucose-dependent*

insulinotropic polypeptide, GIP) za 2 do 3 puta, sniženje koncentracija glukagona i pojačan odgovor beta stanica, što je dovelo do porasta koncentracija inzulina i C-peptida. Pojačano lučenje inzulina iz beta stanica gušterače i smanjeno lučenje glukagona iz alfa stanica gušterače bilo je povezano s nižim koncentracijama glukoze natašte te smanjenim amplitudama glukoze nakon oralnog opterećenja glukozom ili obroka.

Glikozurični učinak dapagliflozina vidljiv je nakon prve doze, kontinuirano traje tijekom 24-satnog intervala doziranja i održan je tijekom cijelog liječenja. Povećanje količine glukoze izlučene mokraćom primijećeno je nakon primjene dapagliflozina kod zdravih ispitanika i ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2. Kod ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su tijekom 12 tjedana primali dapagliflozin u dozi od 10 mg na dan u mokraću je izlučeno približno 70 g glukoze na dan (što odgovara 280 kcal/dan). Znakovi održanog izlučivanja glukoze primijećeni su kod ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg na dan u trajanju do 2 godine. Izlučivanje mokraćne kiseline mokraćom također se privremeno povećalo (tijekom 3 – 7 dana), a bilo je praćeno održanim smanjenjem koncentracije mokraćne kiseline u serumu. U 24. tjednu se smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u serumu kretalo između -48,3 i -18,3 mikromola/l (-0,87 do -0,33 mg/dl).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost fiksne kombinacije 5 mg saksagliptina/10 mg dapagliflozina ocjenjivala se u tri randomizirana, dvostruko slijepa, aktivnim lijekom/placebom kontrolirana klinička ispitivanja faze 3, u kojima je sudjelovalo 1169 odraslih ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2. Provedeno je jedno 24-tjedno ispitivanje saksagliptina i dapagliflozina istodobno dodanih metforminu. Provedena su i dva ispitivanja u kojima su se ispitivali dapagliflozin kao dodatna terapija uz saksagliptin plus metformin odnosno saksagliptin kao dodatna terapija uz dapagliflozin plus metformin; ispitivanja su trajala 24-tjedna, a nakon njih je uslijedio 28-tjedni produžetak liječenja. Sigurnosni profil kombinirane primjene saksagliptina plus dapagliflozin do 52 tjedna u tim ispitivanjima bio je usporediv sa sigurnosnim profilima monokomponenti.

Regulacija glikemije

Istodobno liječenje saksagliptinom i dapagliflozinom kod bolesnika nedovoljno dobro kontroliranih metforminom

Ukupno su 534 odrasla bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nedovoljno dobrom regulacijom glikemije uz primjenu samo metformina ($HbA_{1c} \geq 8\%$ i $\leq 12\%$) sudjelovala u ovom 24-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivnim usporednim lijekom kontroliranom ispitivanju superiornosti, u kojem se kombinacija saksagliptina i dapagliflozina istodobno dodanih metforminu uspoređivala sa saksagliptinom (inhibitorom DPP-4) ili dapagliflozinom (inhibitorom SGLT-2) dodanima metforminu. Bolesnici su bili randomizirani u jednu od tri skupine koje su primale dvostruko slijepo liječenje: saksagliptin u dozi od 5 mg i dapagliflozin u dozi od 10 mg kao dodatak metforminu, saksagliptin u dozi od 5 mg i placebo kao dodatak metforminu ili dapagliflozin u dozi od 10 mg plus placebo kao dodatak metforminu.

Skupina koja je primala saksagliptin i dapagliflozin ostvarila je značajno veća sniženja HbA_{1c} u 24. tjednu u odnosu na skupinu koja je primala saksagliptin ili skupinu koja je primala dapagliflozin (vidjeti tablicu 2).

Tablica 2. HbA_{1c} u 24. tjednu ispitivanja kontroliranog aktivnim lijekom u kojem se kombinacija saksagliptina i dapagliflozina istodobno dodanih metforminu uspoređivala sa saksagliptinom ili dapagliflozinom dodanima metforminu

Parametar djelotvornosti	Saksagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²	Saksagliptin 5 mg + metformin N=176 ²	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²
HbA_{1c} (%) u 24. tjednu¹			
Početna vrijednost (srednja)	8,93	9,03	8,87
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost ³) (95% interval pouzdanosti (engl. <i>CI</i>))	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Razlika u odnosu na saksagliptin + metformin (prilagođena srednja vrijednost ³) (95% CI)	-0,59 ⁴ (-0,81; -0,37)	-	-
Razlika u odnosu na dapagliflozin + metformin (prilagođena srednja vrijednost ³) (95% CI)	-0,27 ⁵ (-0,48; -0,05)	-	-

¹ LRM (engl. *longitudinal repeated measures*) = longitudinalna analiza ponovljenih mjerenja (na temelju vrijednosti zabilježenih prije primjene terapije za hitnu regulaciju glikemije).

² Randomizirani i liječeni bolesnici.

³ Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost.

⁴ p-vrijednost < 0,0001.

⁵ p-vrijednost = 0,0166.

Većina bolesnika u tom ispitivanju imala je početnu vrijednost HbA_{1c} > 8% (vidjeti tablicu 3). Kombinacija saksagliptina i dapagliflozina kao dodatak metforminu neprekidno je dovodila do većih sniženja HbA_{1c}, neovisno o početnoj vrijednosti HbA_{1c}, nego samo saksagliptin ili samo dapagliflozin dodani metforminu. U zasebnoj unaprijed specificiranoj analizi podskupina, srednje vrijednosti sniženja HbA_{1c} od početne vrijednosti općenito su bile veće kod bolesnika koji su imali više početne vrijednosti HbA_{1c}.

Tablica 3. Analiza HbA_{1c} u podskupinama prema početnoj vrijednosti HbA_{1c} među randomiziranim ispitanicima u 24. tjednu

Liječenje	Prilagođena srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti prema početnom HbA _{1c}		
	< 8,0%	≥ 8% i < 9,0%	≥ 9,0%
Saksagliptin + dapagliflozin + metformin Prilagođena srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (95% CI)	-0,80 (n=37) (-1,12; -0,47)	-1,17 (n=56) (-1,44; -0,90)	-2,03 (n=65) (-2,27; -1,80)
Saksagliptin + metformin Prilagođena srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (95% CI)	-0,69 (n=29) (-1,06; -0,33)	-0,51 (n=51) (-0,78; -0,25)	-1,32 (n=63) (-1,56; -1,09)
Dapagliflozin + metformin Prilagođena srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (95% CI)	-0,45 (n=37) (-0,77; -0,13)	-0,84 (n=52) (-1,11; -0,57)	-1,87 (n=62) (-2,11; -1,63)

n = broj ispitanika za koje nisu nedostajali podaci na početku ispitivanja i za koje je postojala vrijednost u 24. tjednu.

Udio bolesnika koji su postigli HbA_{1c} < 7%

Vrijednost HbA_{1c} manju od 7% postiglo je 41,4% (95% CI [34,5; 48,2]) bolesnika u skupini koja je primala kombinaciju saksagliptina i dapagliflozina, u usporedbi s 18,3% (95% CI [13,0; 23,5]) bolesnika u skupini koja je primala saksagliptin i 22,2% (95% CI [16,1; 28,3]) bolesnika u skupini koja je primala dapagliflozin.

Dapagliflozin kao dodatak liječenju kod bolesnika nedovoljno dobro kontroliranih kombinacijom saksagliptin plus metformin

U 24-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju uspoređivalo se sekvencijsko dodavanje dapagliflozina u dozi od 10 mg saksagliptinu u dozi od 5 mg i metforminu s dodavanjem placeba saksagliptinu (inhibitoru DPP-4) u dozi od 5 mg i metforminu kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nedovoljno dobrom regulacijom glikemije (HbA_{1c} ≥ 7% i ≤ 10,5%). Tristo dvadeset (320) ispitanika bilo je podjednako randomizirano u skupinu koja je primala dapagliflozin kao dodatak liječenju kombinacijom saksagliptin plus metformin ili u skupinu koja je primala placebo plus saksagliptin plus metformin. Bolesnici koji su završili početno 24-tjedno razdoblje ispitivanja mogli su ući u kontrolirani 28-tjedni dugoročni nastavak ispitivanja (52 tjedna).

Skupina u kojoj je saksagliptinu i metforminu sekvencijski dodan dapagliflozin postigla je statistički značajno (p-vrijednost < 0,0001) veća sniženja HbA_{1c} u 24. tjednu nego skupina u kojoj je saksagliptinu plus metforminu sekvencijski dodan placebo (vidjeti tablicu 4). Učinak na HbA_{1c} primijećen u 24. tjednu bio je održan i u 52. tjednu.

Saksagliptin kao dodatno liječenje kod bolesnika nedovoljno dobro kontroliranih kombinacijom dapagliflozin plus metformin

U 24-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nedovoljno dobrom regulacijom glikemije (HbA_{1c} ≥ 7% i ≤ 10,5%) uz primjenu samo metformina i dapagliflozina uspoređivalo se sekvencijsko dodavanje saksagliptina u dozi od 5 mg dapagliflozinu u dozi od 10 mg i metforminu s dodavanjem placeba dapagliflozinu u dozi od 10 mg i metforminu; 153 bolesnika bilo je randomizirano u skupinu

koja je primala saksagliptin kao dodatak liječenju kombinacijom dapagliflozin plus metformin i 162 bolesnika u skupinu koja je primala placebo kao dodatak liječenju kombinacijom dapagliflozin plus metformin. Bolesnici koji su završili početno 24-tjedno razdoblje ispitivanja mogli su ući u kontrolirani 28-tjedni dugoročni nastavak ispitivanja (52 tjedna). Sigurnosni profil saksagliptina kao dodatka kombinaciji dapagliflozin plus metformin u dugoročnom razdoblju liječenja bio je u skladu s onim prethodno opaženim u kliničkom ispitivanju istodobne terapije te u 24-tjednom razdoblju liječenja u ovom ispitivanju.

Skupina u kojoj je dapagliflozinu i metforminu sekvencijski dodan saksagliptin postigla je statistički značajno (p -vrijednost $< 0,0001$) veća sniženja HbA_{1c} u 24. tjednu nego skupina u kojoj je dapagliflozinu plus metforminu sekvencijski dodan placebo (vidjeti tablicu 4). Učinak na HbA_{1c} primijećen u 24. tjednu bio je održan i u 52. tjednu.

Tablica 4. Promjena HbA_{1c} od početka ispitivanja do 24. tjedna, isključujući podatke prikupljene nakon primjene terapije za hitnu regulaciju glikemije kod randomiziranih ispitanika – ispitivanja MB102129 i CV181168

Parametar djelotvornosti	Klinička ispitivanja sekvencijskog dodavanja			
	Ispitivanje MB102129		Ispitivanje CV181168	
	Dapagliflozin 10 mg kao dodatak kombinaciji saksagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†]	Placebo + saksagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†]	Saksagliptin 5 mg kao dodatak kombinaciji dapagliflozin 10 mg + metformin (N=153) [†]	Placebo + dapagliflozin 10 mg + metformin (N=162) [†]
HbA_{1c} (%) u 24. tjednu*				
Početna vrijednost (srednja)	8,24	8,16	7,95	7,85
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost [‡]) (95 % CI)	-0,82 (-0,96; 0,69)	-0,10 (-0,24; 0,04)	-0,51 (-0,63; -0,39)	-0,16 (-0,28; -0,04)
Razlika u učinku na HbA _{1c} Prilagođena srednja vrijednost (95% CI) p-vrijednost	-0,72 (-0,91; -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52; -0,18) < 0,0001	

* LRM = longitudinalna analiza ponovljenih mjerenja (na temelju vrijednosti zabilježenih prije primjene terapije za hitnu regulaciju glikemije).

[†] N = broj randomiziranih i liječenih bolesnika.

[‡] Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost.

Udio bolesnika koji su postigli HbA_{1c} < 7%

Udio bolesnika koji su postigli HbA_{1c} < 7,0% u 24. tjednu ispitivanja u kojem se saksagliptin primjenjivao kao dodatna terapija uz dapagliflozin i metformin, bio je veći u skupini koja je primala saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin i iznosio 38,0% [95% CI: 30,9; 45,1] u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo plus saksagliptin plus metformin, gdje je bio 12,4% [95% CI: 7,0; 17,9]). Učinak na HbA_{1c} primijećen u 24. tjednu bio je održan i u 52. tjednu. Udio bolesnika koji su postigli HbA_{1c} < 7 % u 24. tjednu ispitivanja dapagliflozina kao dodatne terapije uz saksagliptin plus

metformin bio je veći u skupini koja je primala saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin i iznosio 35,3% [95% CI: 28,2; 42,2]) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo plus dapagliflozin plus metformin, gdje je bio 23,1% [95% CI: 16,9; 29,3]). Učinak na HbA_{1c} primijećen u 24. tjednu bio je održan i u 52. tjednu.

Tjelesna težina

U ispitivanju istodobne primjene, prilagođena srednja vrijednost promjene tjelesne težine od početka ispitivanja do 24. tjedna (isključujući podatke prikupljene nakon primjene terapije za hitnu regulaciju glikemije) iznosila je -2,05 kg (95% CI [-2,52; -1,58]) u skupini koja je primala saksagliptin 5 mg plus dapagliflozin 10 mg plus metformin te -2,39 kg (95% CI [-2,87; -1,91]) u skupini koja je primala dapagliflozin 10 mg plus metformin, dok u skupini liječenoj kombinacijom saksagliptin 5 mg plus metformin nije došlo do promjene tjelesne težine (0,00 kg) (95% CI [-0,48; 0,49]).

Krvni tlak

Liječenje kombinacijom fiksnih doza saksagliptina i dapagliflozina uzrokovalo je sniženje sistoličkog krvnog tlaka za -1,3 do -2,2 mmHg, a dijastoličkog za -0,5 do -1,2 mmHg u odnosu na početnu vrijednost, što je posljedica njegova blagog diuretičkog učinka. Skromni učinci na sniženje krvnog tlaka bili su postojani tijekom vremena, a u svim je liječenim skupinama sličan broj ispitanika imao sistolički krvni tlak < 130 mmHg ili dijastolički krvni tlak < 80 mmHg u 24. tjednu.

Kardiovaskularna sigurnost

Prema objedinjenim podacima iz triju ispitivanja, kardiovaskularni (KV) događaji koji su procijenjeni i potvrđeni kao KV događaji prijavljeni su kod ukupno 1,0% ispitanika u skupini koja je primala saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin, 0,6% u skupini koja je primala saksagliptin plus metformin te 0,9% u skupini koja je primala dapagliflozin plus metformin.

Ispitivanja kardiovaskularnih ishoda kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2

Nisu provedena ispitivanja kardiovaskularnih ishoda u kojima se ocjenjivala kombinacija saksagliptina i dapagliflozina.

Ocjena vaskularnih ishoda uz primjenu saksagliptina kod bolesnika sa šećernom bolešću – tromboliza kod infarkta miokarda (SAVOR ispitivanje)

SAVOR je bilo ispitivanje kardiovaskularnih (KV) ishoda provedeno kod 16 492 bolesnika s vrijednostima HbA_{1c} ≥ 6,5% i < 12% (12 959 bolesnika s potvrđenom KV bolešću; 3533 bolesnika koji su samo imali višestruke faktore rizika), koji su bili randomizirani za primanje saksagliptina (n=8280) ili placebo (n=8212) kao dodatka standardnom liječenju kod povišene vrijednosti HbA_{1c} i KV faktore rizika na određenom području. Ispitivana populacija uključivala je osobe u dobi od ≥ 65 godina (n=8561) i ≥ 75 godina (n=2330) s normalnom ili blago oštećenom bubrežnom funkcijom (n=13 916), kao i one s umjerenim (n=2240) ili teškim (n=336) oštećenjem bubrežne funkcije.

Primarna mjera ishoda za sigurnost (neinferiornost) i djelotvornost (superiornost) bila je objedinjena mjera ishoda koju je činilo vrijeme do prve pojave bilo kojeg od sljedećih velikih KV štetnih događaja (engl. *major adverse CV events*, MACE): smrti zbog KV uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili ishemijskog moždanog udara bez smrtnog ishoda.

Nakon srednjeg razdoblja praćenja u trajanju do 2 godine, ispitivanje je postiglo primarnu mjeru ishoda za sigurnost, dokazujući da saksagliptin kao dodatak trenutnoj osnovnoj terapiji ne povećava kardiovaskularni rizik kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u usporedbi s placebom.

Nije primijećena korist s obzirom na pojavu MACE ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Stopa jedne sastavnice sekundarne objedinjene mjere ishoda – hospitalizacije zbog zatajenja srca – bila je veća u skupini liječenoj saksagliptinom (3,5%) nego u onoj koja je primala placebo (2,8%), uz nominalnu statističku značajnost u korist placeba [HR=1,27; (95% CI: 1,07; 1,51); P=0,007]. Nisu se mogli definitivno odrediti klinički značajni faktori koji bi bili pretkazatelji povećanog relativnog rizika kod liječenja saksagliptinom. Ispitanike s povećanim rizikom za hospitalizaciju zbog zatajenja srca, neovisno o dodijeljenom liječenju, bilo je moguće prepoznati prema poznatim faktorima rizika za

zatajenje srca, kao što su anamneza zatajenja srca ili oštećenja bubrežne funkcije na početku ispitivanja. Međutim, kod bolesnika s početnom anamnezom zatajenja srca ili oštećenja bubrežne funkcije koji su primali saksagliptin nije postojao povećan rizik u odnosu na placebo s obzirom na primarnu ili sekundarnu objedinjenu mjeru ishoda ili smrtnost zbog bilo kojeg uzroka.

Stopa drugog sekundarnog ishoda, smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka, bila je 5,1% u skupini liječenoj saksagliptinom i 4,6% u skupini liječenoj placebom. Kardiovaskularne smrti bile su podjednake u obje skupine. Postojala je brojčana nejednakost u nekardiovaskularnim smrtnim ishodima, s više događaja u skupini liječenoj saksagliptinom (1,8%) nego u skupini liječenoj placebom (1,4%) [HR = 1,27; (95% CI 1,00; 1,62); P = 0,051].

Učinak dapagliflozina na kardiovaskularne događaje (ispitivanje DECLARE)

Ispitivanje učinaka dapagliflozina na kardiovaskularne događaje (DECLARE) bilo je međunarodno, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje provedeno kako bi se utvrdio učinak dapagliflozina u odnosu na placebo na kardiovaskularne ishode, kad su se oni primjenjivali kao dodatak postojećoj osnovnoj terapiji. Svi su bolesnici imali šećernu bolest tipa 2 te najmanje dva dodatna kardiovaskularna faktora rizika (dob ≥ 55 godina kod muškaraca ili ≥ 60 godina kod žena i najmanje jedan od sljedećih faktora: dislipidemija, hipertenzija ili aktivan pušački status) ili potvrđenu kardiovaskularnu bolest.

Od 17 160 randomiziranih bolesnika, njih 6974 (40,6%) imala su potvrđenu kardiovaskularnu bolest, dok njih 10 186 (59,4%) nije imalo potvrđenu kardiovaskularnu bolest. Za primanje dapagliflozina u dozi od 10 mg randomizirana su 8582 bolesnika, a za primanje placeba njih 8578 te su praćeni tijekom medijana od 4,2 godine.

Srednja vrijednost dobi ispitivane populacije bila je 63,9 godina, a 37,4% ispitanika bile su žene. Sveukupno je 22,4% ispitanika imalo šećernu bolest ≤ 5 godina, a srednje trajanje šećerne bolesti iznosilo je 11,9 godina. Srednja vrijednost HbA1c bila je 8,3%, a srednji ITM 32,1 kg/m².

Na početku ispitivanja 10,0% bolesnika imalo je zatajenje srca u anamnezi. Srednja vrijednost eGFR-a iznosila je 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4% bolesnika imalo je eGFR < 60 ml/min/1,73 m², a 30,3% bolesnika imalo je mikroalbuminuriju ili makroalbuminuriju (omjer albumina i kreatinina u mokraći [UACR] ≥ 30 i ≤ 300 mg/g odnosno > 300 mg/g).

Većina je bolesnika (98%) na početku ispitivanja uzimala jedan ili više antidijabetičkih lijekova, uključujući metformin (82%), inzulin (41%) i sulfonilureju (43%).

Primarne mjere ishoda bile su vrijeme do prvog događaja objedinjenog ishoda koji su činili smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda ili ishemijski moždani udar (MACE) te vrijeme do prvog događaja objedinjenog ishoda koji su činili hospitalizacija zbog zatajenja srca ili smrt zbog kardiovaskularnog uzroka. Sekundarne mjere ishoda bile su objedinjena bubrežna mjera ishoda i smrt zbog bilo kojeg uzroka.

Veliki kardiovaskularni štetni događaji

Dapagliflozin u dozi od 10 mg pokazao je neinferiornost u odnosu na placebo s obzirom na objedinjeni ishod koji su činili smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda i ishemijski moždani udar (jednostrana p-vrijednost $< 0,001$).

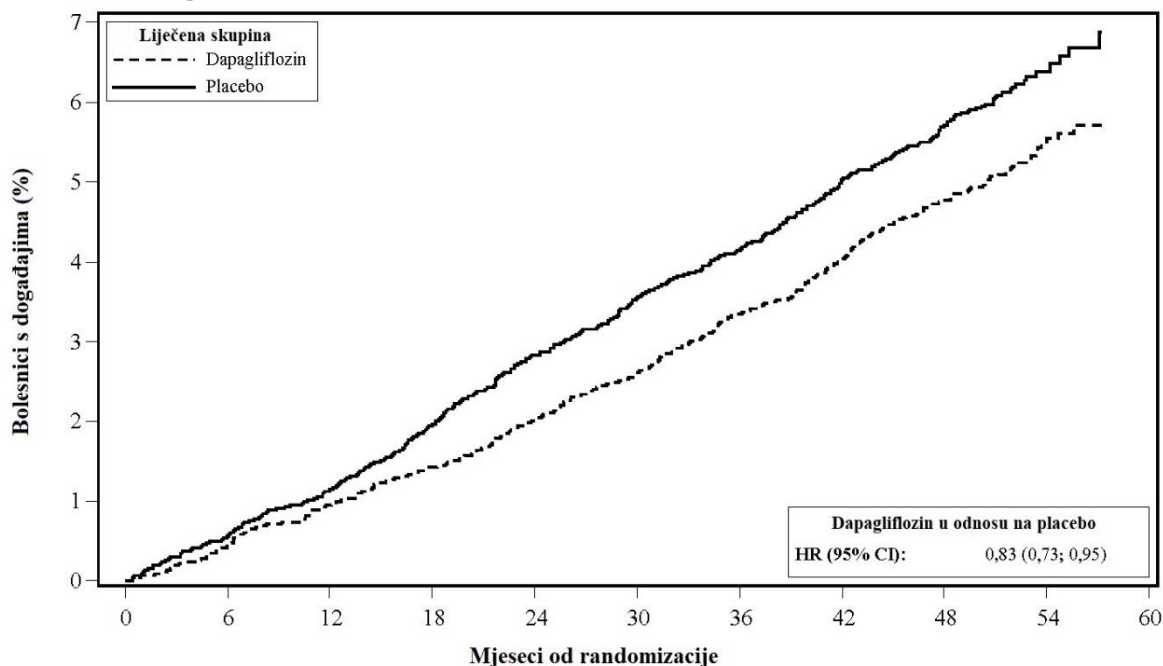
Zatajenje srca ili smrt zbog kardiovaskularnog uzroka

Dapagliflozin u dozi od 10 mg pokazao je superiornost u odnosu na placebo s obzirom na prevenciju objedinjenog ishoda koji su činili hospitalizacija zbog zatajenja srca i smrt zbog kardiovaskularnog uzroka (Slika 1). Za razliku u učinku liječenja bila je odgovorna hospitalizacija zbog zatajenja srca, dok nije bilo razlike u stopi smrti zbog kardiovaskularnog uzroka (Slika 2).

Korist liječenja dapagliflozinom u odnosu na placebo opažena je i kod bolesnika s potvrđenom kardiovaskularnom bolešću i kod onih bez potvrđene kardiovaskularne bolesti, kao i kod bolesnika sa zatajivanjem srca i kod onih bez zatajivanja srca na početku ispitivanja i bila je dosljedna u svim

ključnim podskupinama, uključujući podskupine prema dobi, spolu, bubrežnoj funkciji (eGFR) i geografskoj regiji.

Slika 1: Vrijeme do prve pojave hospitalizacije zbog zatajenja srca ili smrti zbog kardiovaskularnog uzroka



Bolesnici pod rizikom

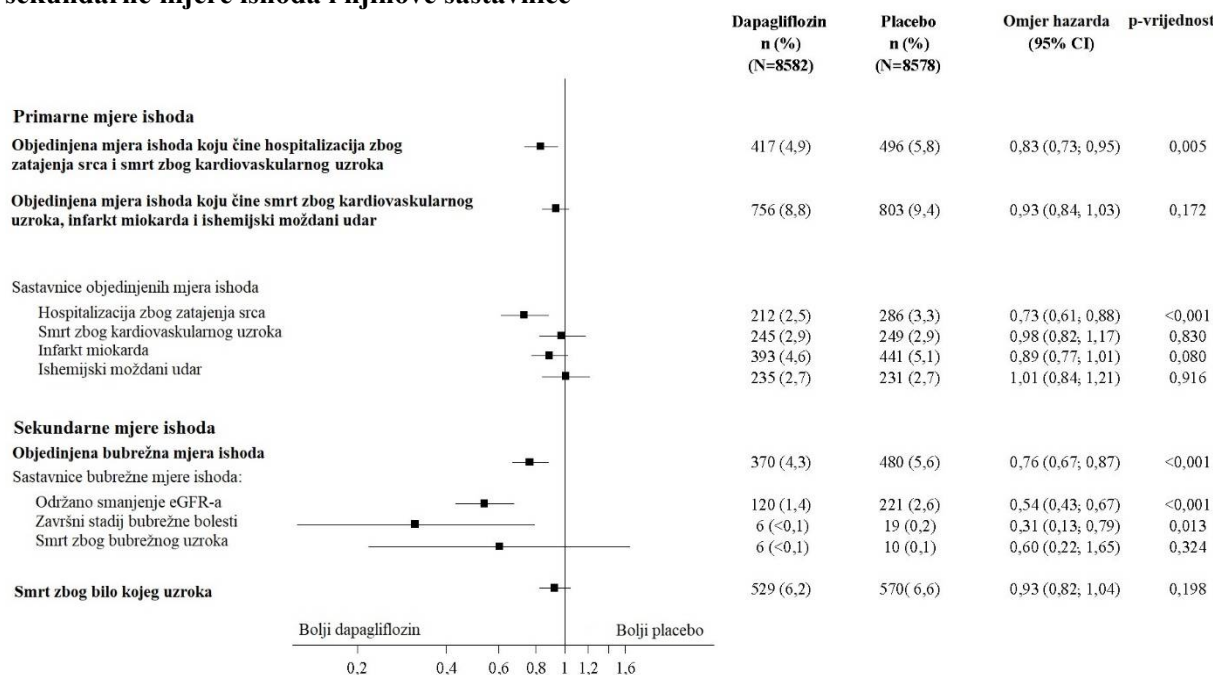
Dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Broj bolesnika pod rizikom odnosi se na broj bolesnika pod rizikom na početku pojedinog razdoblja.

HR = omjer hazarda CI = interval pouzdanosti.

Rezultati za primarne i sekundarne mjere ishoda prikazani su na Slici 2. Superiornost dapagliflozina u odnosu na placebo nije dokazana za MACE ($p=0,172$). Stoga se objedinjena bubrežna mjera ishoda i smrt zbog bilo kojeg uzroka nisu testirali u sklopu potvrdnog testiranja.

Slika 2: Učinci liječenja na primarne objedinjene mjere ishoda i njihove sastavnice te sekundarne mjere ishoda i njihove sastavnice



Objedinjena bubrežna mjera ishoda definirala se kao: održano potvrđeno smanjenje eGFR-a za $\geq 40\%$ do vrijednosti eGFR-a < 60 ml/min/1,73 m² i/ili završni stadij bubrežne bolesti (dijaliza ≥ 90 dana ili transplantacija bubrega, održan potvrđeni eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) i/ili smrt zbog bubrežnog ili kardiovaskularnog uzroka. P-vrijednosti su dvostrane. P-vrijednosti za sekundarne mjere ishoda i za pojedinačne sastavnice su nominalne. Vrijeme do prvog događaja analiziralo se Coxovim modelom proporcionalnih hazarda. Broj prvih događaja za pojedinačne sastavnice je stvaran broj prvih događaja svake od sastavnica i ne odgovara zbroju događaja u objedinjenoj mjeri ishoda.

CI = interval pouzdanosti.

Nefropatija

Dapagliflozin je smanjio incidenciju događaja objedinjene mjere ishoda koju su činili potvrđeno održano smanjenje eGFR-a, završni stadij bubrežne bolesti te smrt zbog bubrežnog ili kardiovaskularnog uzroka. Razlika između skupina bila je posljedica smanjenja broja događaja bubrežnih sastavnica - održanog smanjenja eGFR-a, završnog stadija bubrežne bolesti i smrti zbog bubrežnog uzroka (Slika 2).

Omjer hazarda za vrijeme do razvoja nefropatije (održano smanjenje eGFR-a, završni stadij bubrežne bolesti i smrt zbog bubrežnog uzroka) iznosio je 0,53 (95% CI: 0,43; 0,66) za dapagliflozin u odnosu na placebo.

Osim toga, dapagliflozin je smanjio stopu novonastale održane albuminurije (omjer hazarda 0,79 [95% CI: 0,72; 0,87]) i doveo do većeg povlačenja makroalbuminurije (omjer hazarda 1,82 [95% CI: 1,51; 2,20]) u odnosu na placebo.

Oštećenje funkcije bubrega

Umjereno oštećenje funkcije bubrega – kronična bubrežna bolest stadija 3A (eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m²)

Dapagliflozin

Djelotvornost dapagliflozina ocjenjivala se u posebnom ispitivanju provedenom u bolesnika sa šećernom bolešću koji su imali eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m² i nedovoljno dobru regulaciju glikemije uz uobičajeno liječenje. Liječenje dapagliflozinom dovelo je do sniženja vrijednosti HbA_{1c} i smanjenja tjelesne težine u odnosu na placebo (Tablica 5).

Tablica 5. Rezultati opaženi u 24. tjednu placebom kontroliranog ispitivanja primjene dapagliflozina u bolesnika sa šećernom bolešću koji su imali eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA_{1c} (%)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,35	8,03
Promjena od početne vrijednosti ^b	-0,37	-0,03
Razlika u odnosu na placebo ^b (95% CI)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Tjelesna težina (kg)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	92,51	88,30
Postotna promjena od početne vrijednosti ^c	-3,42	-2,02
Razlika u postotnoj promjeni u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

^a Metformin ili metforminklorid bili su dio uobičajenog liječenja u 69,4% bolesnika koji su primali dapagliflozin te 64,0% onih koji su primali placebo.

^b Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata i prilagođena za početnu vrijednost

^c Izračunato na temelju srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata i prilagođene za početnu vrijednost

* $p \leq 0,001$

U 24. tjednu liječenje dapagliflozinom je pokazalo smanjenja razine glukoze u plazmi natašte za -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl), u usporedbi s -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) uz placebo ($p \leq 0,001$), te smanjenja sistoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju za -4,8 mmHg, u usporedbi s -1,7 mmHg uz placebo ($p < 0,05$).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Qtern u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju šećerne bolesti tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kombinacija saksagliptin/dapagliflozin: Sveukupno se farmakokinetika saksagliptina i dapagliflozina nije klinički značajno izmijenila kada su se ta dva lijeka primjenjivala kao kombinacija fiksnih doza u odnosu na primjenu doza saksagliptina i dapagliflozina u obliku monokomponentnih lijekova.

Sljedeće informacije odražavaju farmakokinetička svojstva kombinacije fiksnih doza saksagliptina i dapagliflozina, osim ako nije napomenuto da su izneseni podaci dobiveni kod primjene saksagliptina ili dapagliflozina.

Potvrđena je bioekivalentnost Qtern tablete od 5 mg/10 mg i monokomponentnih tableta saksagliptina od 5 mg i dapagliflozina od 10 mg nakon primjene jednokratne doze natašte kod zdravih ispitanika. Farmakokinetika dapagliflozina te saksagliptina i njegova glavnog metabolita bile su slične kod zdravih ispitanika i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Primjena kombinacije fiksnih doza saksagliptina i dapagliflozina uz obrok s visokim udjelom masti snizuje C_{max} dapagliflozina do 35% i produljuje T_{max} za približno 1,5 sati, ali ne mijenja AUC u usporedbi s primjenom natašte. Te se promjene ne smatraju klinički značajnima. Nije opažen učinak hrane na saksagliptin. Ovaj lijek može se primjenjivati s hranom ili bez nje.

Interakcije s drugim lijekovima

Kombinacija saksagliptin/dapagliflozin: Nisu provedena ispitivanja interakcija između kombinacije fiksnih doza saksagliptina i dapagliflozina i drugih lijekova. Takva su ispitivanja provedena s pojedinačnim djelatnim tvarima.

Saksagliptin: U ispitivanjima *in vitro*, saksagliptin i njegov glavni metabolit nisu inhibirali CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4, niti su inducirali CYP1A2, 2B6, 2C9 i 3A4.

Dapagliflozin: U ispitivanjima *in vitro* dapagliflozin nije inhibirao izoenzime citokroma P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, niti je inducirao CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. Stoga se ne očekuje da bi dapagliflozin mogao izmijeniti metabolički klirens istodobno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju putem navedenih enzima.

Apsorpcija

Saksagliptin: Saksagliptin se brzo apsorbirao nakon peroralne primjene natašte, pri čemu su maksimalne koncentracije saksagliptina u plazmi (C_{max}) postignute za 2 sata, a njegova glavnog metabolita za 4 sata (T_{max}). Vrijednosti C_{max} i AUC-a saksagliptina i njegova glavnog metabolita povećavale su se sukladno povećanju doze saksagliptina, a ta proporcionalnost dozi bila je primijećena za doze do 400 mg. Nakon primjene jedne peroralne doze od 5 mg zdravim ispitanicima, srednja vrijednost AUC-a saksagliptina u plazmi iznosila je 78 ng h/ml, a njegova glavnog metabolita 214 ng h/ml. Odgovarajuće plazmatske vrijednosti C_{max} iznosile su 24 ng/ml za saksagliptin i 47 ng/ml za njegov glavni metabolit. Intraindividualni koeficijenti varijacije za C_{max} i AUC saksagliptina bili su manji od 12%.

Dapagliflozin: Dapagliflozin se nakon peroralne primjene brzo i dobro apsorbirao. Maksimalne koncentracije dapagliflozina u plazmi (C_{max}) obično su dosegnute unutar 2 sata nakon primjene natašte. Geometrijska sredina vrijednosti C_{max} i AUC_t dapagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene doza dapagliflozina od 10 mg jedanput na dan iznosile su 158 ng/ml odnosno 628 ng h/ml. Apsolutna bioraspoloživost dapagliflozina nakon peroralne primjene doze od 10 mg iznosi 78%.

Distribucija

Saksagliptin: Vezanje saksagliptina i njegova glavnog metabolita za proteine u ljudskom serumu *in vitro* je zanemarivo. Stoga se ne očekuje da bi promjene razine proteina u krvi kod različitih bolesti (primjerice oštećenja bubrežne ili jetrene funkcije) mogle promijeniti raspoloživost saksagliptina. Volumen distribucije saksagliptina iznosio je 205 l.

Dapagliflozin: Približno 91% dapagliflozina veže se za proteine. Vezanje za proteine nije se izmijenilo kod različitih bolesti (npr. oštećenja bubrežne ili jetrene funkcije). Srednja vrijednost volumena distribucije dapagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 118 l.

Biotransformacija

Saksagliptin: Biotransformacija saksagliptina prvenstveno se odvija putem izoenzima 3A4/5 citokroma P450 (CYP3A4/5). Glavni aktivni metabolit saksagliptina, 5-OH-saksagliptin, također je selektivan, reverzibilan, kompetitivan inhibitor DPP-4, čija je potentnost dvostruko manja od one saksagliptina.

Dapagliflozin: Dapagliflozin se u velikoj mjeri metabolizira, pri čemu se prvenstveno stvara dapagliflozin 3-O-glukuronid, koji je neaktivan metabolit. Dapagliflozin 3-O-glukuronid i drugi metaboliti ne pridonose snižavanju razine glukoze. U stvaranju dapagliflozin 3-O-glukuronida posreduje UGT1A9, enzim prisutan u jetri i bubrežima. Metabolizam posredovan CYP izoenzimima predstavlja manje važan put klirensa kod ljudi.

Eliminacija

Saksagliptin: Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka ($t_{1/2}$) saksagliptina u plazmi iznosi 2,5 sati, a njegova glavnog metabolita 3,1 sat, dok je srednja vrijednost $t_{1/2}$ za inhibiciju DPP-4 u plazmi

iznosila 26,9 sati. Saksagliptin se eliminira i putem bubrega i putem jetre. Nakon jednokratne doze ¹⁴C-saksagliptina od 50 mg, 24% doze izlučilo se mokraćom u obliku saksagliptina, 36% u obliku njegova aktivnog metabolita, a 75% kao ukupna radioaktivnost. Prosječan bubrežni klirens saksagliptina (~230 ml/min) bio je veći od prosječne procijenjene brzine glomerularne filtracije (~120 ml/min), što ukazuje na određen stupanj aktivnog izlučivanja putem bubrega.

Dapagliflozin: Nakon jedne peroralne doze dapagliflozina od 10 mg kod zdravih ispitanika, srednja vrijednost terminalnog poluvijeka ($t_{1/2}$) dapagliflozina u plazmi iznosila je 12,9 sati. Srednja vrijednost ukupnog sistemskog klirensa dapagliflozina nakon intravenske primjene iznosila je 207 ml/min. Dapagliflozin i srodni metaboliti prvenstveno se eliminiraju mokraćom, od čega manje od 2% kao dapagliflozin u nepromijenjenom obliku.

Linearnost

Saksagliptin: C_{max} i AUC saksagliptina i njegova glavnog metabolita povećavali su se proporcionalno dozi saksagliptina. Nije opažena značajnija kumulacija saksagliptina i njegova glavnog metabolita kod ponovljenog doziranja uz primjenu jedanput na dan pri bilo kojoj razini doze. Nije primijećeno da klirens saksagliptina i njegova glavnog metabolita ovise o dozi i vremenu tijekom 14 dana primjene saksagliptina jedanput na dan u rasponu doza od 2,5 mg do 400 mg.

Dapagliflozin: Izloženost dapagliflozinu povećavala se proporcionalno povećanju doze dapagliflozina u rasponu doza od 0,1 mg do 500 mg, dok se njegova farmakokinetika nije mijenjala s vremenom nakon ponavljane svakodnevne primjene tijekom najdulje 24 tjedna.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Saksagliptin: Nakon jednokratne doze saksagliptina primijenjene ispitanicima s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (ili bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti) kategoriziranih na temelju klirensa kreatinina, srednje vrijednosti AUC-a saksagliptina bile su za 1,2 (blago oštećenje) te i do za 2,1 (umjereni oštećenje) odnosno za 4,5 (teško oštećenje) puta veće od vrijednosti AUC-a kod ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom. Vrijednosti AUC-a 5-OH-saksagliptina također su bile povećane. Stupanj oštećenja bubrežne funkcije nije utjecao na C_{max} saksagliptina ni njegova glavnog metabolita.

Dapagliflozin: U stanju dinamičke ravnoteže (20 mg dapagliflozina jedanput na dan tijekom 7 dana) kod ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 i blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (određeno klirensom ioheksola iz plazme) srednja vrijednost sistemske izloženosti dapagliflozinu bila je 32%, 60% odnosno 87% viša nego u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 i normalnom bubrežnom funkcijom. Izlučivanje glukoze u mokraću tijekom 24 sata u stanju dinamičke ravnoteže uvelike je ovisilo o bubrežnoj funkciji pa se tako kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i normalnom bubrežnom funkcijom izlučilo 85 g glukoze na dan, kod bolesnika s blagim oštećenjem bubrega 52 g glukoze na dan, kod bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega 18 g glukoze na dan, a kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i teškim oštećenjem bubrežne funkcije 11 g glukoze na dan. Učinak hemodijalize na izloženost dapagliflozinu nije poznat.

Oštećenje funkcije jetre

Saksagliptin: Izloženost saksagliptinu kod ispitanika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A) bila je za 1,1 puta veća od izloženosti saksagliptinu kod zdravih ispitanika, kod ispitanika s umjerenim (Child-Pugh stadij B) za 1,4 puta, a kod ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) za 1,8 puta, dok je izloženost metabolitu saksagliptina BMS-510849 bila 22%, 7% odnosno 33% manja od one kod zdravih ispitanika.

Dapagliflozin: Kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadiji A i B), srednja vrijednost C_{max} dapagliflozina bila je do 12% veća, a vrijednost AUC-a do 36% veća nego kod odgovarajućih zdravih kontrolnih ispitanika. Te se razlike nisu smatrale klinički značajnima. Kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C), srednja

vrijednost C_{max} dapagliflozina bila je 40% veća, a AUC-a 67% veća nego kod odgovarajućih zdravih kontrolnih ispitanika.

Starije osobe

Saksagliptin: Kod starijih je bolesnika (65 – 80 godina) AUC saksagliptina bio približno 60% veći nego kod mlađih bolesnika (18 – 40 godina). To se ne smatra klinički značajnim i stoga se ne preporučuje prilagođavati dozu saksagliptina samo na temelju dobi.

Dapagliflozin: Ne dolazi do klinički značajnog povećanja izloženosti temeljenog isključivo na dobi kod ispitanika u dobi do 70 godina. Međutim, može se očekivati povećana izloženost kao posljedica smanjene bubrežne funkcije zbog starije dobi. Nema dovoljno podataka da bi se donijeli zaključci o izloženosti kod bolesnika starijih od 70 godina.

Spol

Saksagliptin: Sistemska izloženost saksagliptinu bila je približno 25% veća kod žena. Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici saksagliptina između muškaraca i žena.

Dapagliflozin: Procijenjeno je da je srednja vrijednost AUC_{ss} dapagliflozina kod žena približno 22% veća nego kod muškaraca.

Rasa

Saksagliptin: Rasa nije utvrđena kao statistički značajna kovarijanta za prividni klirens saksagliptina i njegova metabolita.

Dapagliflozin: Nije bilo klinički značajnih razlika u sistemskoj izloženosti između bijelaca, crnaca i azijata.

Tjelesna težina

Saksagliptin: Tjelesna težina imala je malen učinak na izloženost saksagliptinu koji nije bio klinički značajan. Žene su imale otprilike 25% veću vrijednost sistemske izloženosti saksagliptinu, ta razlika se ne smatra klinički značajnom.

Dapagliflozin: Utvrđeno je da se izloženost dapagliflozinu smanjuje s povećanjem tjelesne težine. Zbog toga kod bolesnika male tjelesne težine izloženost lijeku može biti nešto veća, a kod bolesnika velike tjelesne težine nešto manja. Međutim, razlike u izloženosti nisu se smatrale klinički značajnima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička ispitivanja provedena za saksagliptin ili dapagliflozin ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti ili kancerogenosti.

Saksagliptin je izazvao reverzibilne kožne lezije (kraste, ulceracije i nekrozu) na ekstremitetima makaki majmuna (repu, prstima, skrotumu i/ili nosu). Razina izloženosti pri kojoj nema učinka (engl. *no effect level*, NOEL) za lezije odgovara jednostrukoj vrijednosti izloženosti saksagliptinu i dvostrukoj vrijednosti izloženosti njegovu glavnom metabolitu nakon primjene preporučene doze za ljude od 5 mg/dan. Klinički značaj kožnih lezija nije poznat i one nisu primijećene kod ljudi.

Kod svih su ispitanih vrsta prijavljena dešavanja u imunom sustavu, kao što su minimalna, neprogresivna, limfoidna hiperplazija u slezeni, limfnim čvorovima i koštanoj srži, bez štetnih posljedica, pri razinama izloženosti koje su bile najmanje 7 puta veće od onih koje se postižu kod ljudi nakon primjene preporučene doze.

Saksagliptin je izazvao gastrointestinalnu toksičnost kod pasa, uključujući krvav/sluzav feces i enteropatiju, kada se primjenjivao u većim dozama pri kojima je NOEL bio jednak četverostrukoj vrijednosti izloženosti saksagliptinu odnosno dvostrukoj glavnom metabolitu koja se postiže kod ljudi nakon primjene preporučene doze. Učinak na tjelesnu težinu mladunčadi bio je primjetan do 92. dana nakon okota kod ženki te do 120. dana nakon okota kod mužjaka.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Saksagliptin utječe na plodnost mužjaka i ženki štakora kada se primjenjuje u dozama koje izazivaju vidljive znakove toksičnosti. Saksagliptin nije bio teratogen ni u jednoj dozi ispitivanoj kod štakora ili kunića. Kod štakora su velike doze saksagliptina smanjile okoštavanje (zakašnjeli razvoj) zdjeličnih kostiju ploda i tjelesnu težinu ploda (kad je bila prisutna toksičnosti za majku), uz NOEL koji je iznosio 303-struku vrijednost izloženosti saksagliptinu i 30-erostruku vrijednost izloženosti njegovu glavnom metabolitu nakon primjene preporučene doze kod ljudi. Kod kunića su učinci saksagliptina bili ograničeni na manje skeletne varijacije primijećene samo pri dozama toksičnima za majku (NOEL jednak 158-ostrukoj izloženosti saksagliptinu i 224-ostrukoj izloženosti njegovu glavnom metabolitu nakon primjene preporučene doze kod ljudi). U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog utjecaja na razvoj štakora, saksagliptin je uzrokovao smanjenje težine mladunaca pri dozama toksičnima za majku, uz NOEL jednak 448-ostrukoj izloženosti saksagliptinu i 45-erostrukoj izloženosti njegovu glavnom metabolitu nakon primjene preporučene doze kod ljudi. Učinak na tjelesnu težinu mladunčadi bio je primjetan do 92. dana nakon okota kod ženki te do 120. dana nakon okota kod mužjaka.

Izravna primjena dapagliflozina kod mladih štakora koji su nedavno prestali sisati te neizravno izlaganje u kasnom stadiju graviditeta (koji odgovara drugom i trećem tromjesečju trudnoće što se tiče sazrijevanja bubrega kod ljudi) i tijekom laktacije povezuju se s povećanom incidencijom i/ili težinom proširenja bubrežne nakapnice i tubula kod potomstva.

Kada se dapagliflozin u istraživanjima juvenilne toksičnosti kod štakora primjenjivao izravno od 21. do 90. dana nakon okota, kod svih je doza prijavljeno proširenje bubrežne nakapnice i tubula (uz povećanja težine bubrega povezana s dozom i makroskopsko povećanje bubrega); izloženost mladunčadi pri najnižoj ispitivanoj dozi bila je ≥ 15 -erostrukoj vrijednosti izloženosti koja se postiže nakon primjene maksimalne preporučene doze kod ljudi. Proširenje bubrežne nakapnice i tubula primijećeno kod mladih životinja nije se u potpunosti povuklo u razdoblju oporavka u trajanju od približno mjesec dana.

Skotne ženke štakora primale su dapagliflozin od 6. dana gestacije do 21. dana nakon okota, a mladunčad je bila neizravno izložena lijeku *in utero* i tijekom laktacije. Primijećena je povećana incidencija ili težina proširenja bubrežne nakapnice kod odraslog potomstva ženki kojima je davan dapagliflozin, ali samo kod najveće ispitivane doze (izloženost dapagliflozinu kod majke bila je jednaka 1415-erostrukoj, a kod mladunčadi 137-erostrukoj vrijednosti izloženosti koja se postiže kod ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze). Dodatna razvojna toksičnost bila je ograničena na smanjenje tjelesne težine mladunčadi povezano s dozom, a primijećena je samo kod doza ≥ 15 mg/kg/dan (izloženost kod mladunčadi ≥ 29 -erostrukoj vrijednosti izloženosti koja se postiže kod ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze). Toksičnost za majku primijećena je samo kod najveće ispitivane doze, a bila je ograničena na prolazna smanjenja tjelesne težine i unosa hrane pri toj dozi. NOEL za razvojnu toksičnost povezan je sa sistemskom izloženošću majke, koja je jednaka 19 -erostrukoj vrijednosti izloženosti koja se postiže kod ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze.

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja kod kunića, nijedna ispitivana doza dapagliflozina nije uzrokovala ni toksičnost za majku ni razvojnu toksičnost; najveća ispitivana doza odgovarala je sistemskoj izloženosti jednakoj 1191-ostrukoj vrijednosti one koja se postiže kod ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze. Kod štakora dapagliflozin nije bio ni embrioletalan ni teratogen pri izloženosti jednakoj do 1441-ostrukoj vrijednosti one koja se postiže kod ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična (E460i)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
laktoza
magnezijev stearat (E470b)
silicijev dioksid, zubni (E551)

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol) (E1203)
makrogol 3350
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

Tinta za označivanje

šelak
boja *Indigo carmine aluminium lake* (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PA/Al/PVC-Al blister.
Pakiranja od 14, 28 i 98 filmom obloženih tableta u kalendarskim blisterima
Pakiranje od 30 filmom obloženih tableta u blisterima

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1108/001 14 filmom obloženih tableta

EU/1/16/1108/002 28 filmom obloženih tableta

EU/1/16/1108/003 98 filmom obloženih tableta

EU/1/16/1108/004 30 filmom obloženih tableta

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. srpnja 2016.

Datum posljednje obnove odobrenja: 19. svibnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Qtern 5 mg/10 mg filmom obložene tablete
saksagliptin/dapagliflozin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg saksagliptina u obliku saksagliptinklorida i 10 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

filmom obložene tablete

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1108/001 14 filmom obloženih tableta
EU/1/16/1108/002 28 filmom obloženih tableta
EU/1/16/1108/003 98 filmom obloženih tableta
EU/1/16/1108/004 30 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

qtern 5 mg/10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Qtern 5 mg/10 mg tablete
saksagliptin/dapagliflozin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

KALENDARSKI BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Qtern 5 mg/10 mg tablete
saksagliptin/dapagliflozin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Qtern 5 mg/10 mg filmom obložene tablete saksagliptin/dapagliflozin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Qtern i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Qtern
3. Kako uzimati Qtern
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Qtern
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Qtern i za što se koristi

Qtern sadrži djelatne tvari saksagliptin i dapagliflozin. Obje pripadaju skupini lijekova koji se nazivaju oralnim antidijabeticima. Ti se lijekovi koriste za liječenje šećerne bolesti, a uzimaju se kroz usta.

Qtern se primjenjuje za liječenje jedne vrste šećerne bolesti, koja se naziva "šećerna bolest tipa 2", kod odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina). Ako imate šećernu bolest tipa 2, gušterača Vam ne proizvodi dovoljno inzulina ili tijelo ne može pravilno iskoristiti inzulin koji proizvodi. To dovodi do visoke razine šećera u krvi. Dvije djelatne tvari u lijeku Qtern djeluju na različite načine kako bi pomogle u kontroli razine šećera u krvi i uklanjanju viška šećera iz tijela kroz mokraću.

Qtern se koristi za liječenje šećerne bolesti tipa 2:

- ako se šećerna bolest ne može regulirati samo saksagliptinom ili dapagliflozinom uz metformin i/ili sulfonilureju
- ako se već liječite saksagliptinom i dapagliflozinom u zasebnim tabletama. Liječnik može zatražiti da prijedete na liječenje ovim lijekom.

Važno je da se nastavite pridržavati savjeta o dijeti i tjelovježbi koje su Vam dali Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Qtern

Nemojte uzimati Qtern

- ako ste alergični na saksagliptin, dapagliflozin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste imali ozbiljnu alergijsku reakciju na neki sličan lijek (npr. inhibitori DPP-4 kao što su sitagliptin, linagliptin, alogliptin, ili inhibitori SGLT-2 kao što su kanagliflozin, empagliflozin) koji uzimate za kontrolu šećera u krvi.

Nemojte uzeti Qtern ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije nego uzmete ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Qtern, te tijekom liječenja lijekom Qtern:

- ako imate ili ste ikad imali bolest gušterače koja se zove pankreatitis. Mogući znakovi pankreatitisa navedeni su u dijelu 4.
- ako uzimate lijekove za snižavanje krvnog tlaka (antihipertenzive) i ranije ste patili od niskog krvnog tlaka (hipotenzije). Za više informacija pogledajte odlomak „Drugi lijekovi i Qtern” u nastavku.
- ako imate vrlo visoke razine šećera u krvi koje mogu dovesti do dehidracije (prekomjernog gubitka tjelesne tekućine). Mogući znakovi dehidracije navedeni su na početku dijela 4. Obavijestite svog liječnika prije nego počnete uzimati lijek Qtern ako imate neki od navedenih znakova
- ako osjećate mučninu, povraćate ili imate vrućicu ili ako ne možete jesti ni piti. Ta stanja mogu dovesti do dehidracije. Vaš liječnik može zatražiti da prestanete uzimati Qtern dok se ne oporavite kako biste spriječili dehidraciju.
- ako imate umjerene ili teške jetrene tegobe
- ako iskusite nagli gubitak tjelesne težine, osjećaj mučnine ili povraćanje, bol u trbuhu, prekomjernu žeđ, ubrzano i duboko disanje, smetenost, neuobičajenu pospanost ili umor, zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima, ili drugačiji miris mokraćne ili znoja, odmah se javite liječniku ili u najbližu bolnicu. Ovi simptomi mogu biti znak „dijabetičke ketoacidoze” – rijetkog ali ozbiljnog, ponekad i opasnog po život problema koji se može javiti uz šećernu bolest zbog povišenih razina „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi, što je vidljivo u nalazima pretraga. Rizik od razvoja dijabetičke ketoacidoze može biti povećan kod produljenog gladovanja, prekomjerne konzumacije alkohola, dehidracije, iznenadnog smanjenja doze inzulina ili povećane potrebe za inzulinom zbog velikog kirurškog zahvata ili ozbiljne bolesti.
- ako imate "šećernu bolest tipa 1", kod koje tijelo uopće ne proizvodi inzulin. Qtern se ne smije primjenjivati za liječenje te bolesti.
- ako imate ili ste imali ozbiljnu reakciju preosjetljivosti (alergijsku reakciju) ili se na takvu reakciju sumnja. Znakovi ozbiljne alergijske reakcije navedeni su u dijelu 4.
- ako često imate infekcije mokraćnih putova
- ako ste ranije imali ozbiljnu srčanu bolest
- ako bolujete od zatajenja srca ili imate druge faktore rizika za razvoj zatajenja srca, poput bubrežnih tegoba. Liječnik će Vas upozoriti na znakove i simptome zatajenja srca. Simptomi mogu uključivati (između ostalog) sve veći nedostatak zraka, brz porast tjelesne težine i oticanje stopala (edem stopala). Morate odmah obavijestiti svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koji od tih simptoma.
- ako imate jaku bol u zglobovima
- ako je oslabljena sposobnost Vašeg tijela da se bori protiv infekcija, primjerice ako bolujete od bolesti poput AIDS-a ili ste primili presadak organa
- ako uzimate lijek za snižavanje razine šećera u krvi, poput sulfonilureja (pogledajte odlomak „Drugi lijekovi i Qtern”)

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Qtern.

Dijabetičke kožne lezije (kožna oštećenja poput ranica ili čireva) česta su komplikacija šećerne bolesti. Osip je primijećen i kod saksagliptina i kod dapagliflozina kada su se primjenjivali odvojeno (pogledajte dio 4.). Preporučuje se pridržavanje preporuka za njegu kože i stopala koje su Vam dali liječnik ili medicinska sestra.

Obratite se svom liječniku ako uočite mjehuriće na koži, jer to može biti znak stanja koje se zove bulozni pemfigoid. Vaš liječnik može zatražiti da prestanete uzimati Qtern.

Kao i za sve bolesnike sa šećernom bolešću, važno je redovito provjeravati svoja stopala i pridržavati se svih drugih savjeta o njezi stopala koje vam daje Vaš zdravstveni radnik.

Odmah se obratite svom liječniku ako uočite kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti (na dodir), crvenila ili oticanja genitalija ili područja između genitalija i anusa s vrućicom ili općim lošim

osjećanjem. Ti simptomi mogu biti znak rijetke, no ozbiljne ili čak po život opasne infekcije koja se naziva nekrotizirajući fasciitis perineuma ili Fournierova gangrena koja uništava potkožno tkivo. Fournierovu gangrenu potrebno je odmah liječiti.

Funkcija bubrega

Prije početka liječenja lijekom Qtern treba provjeriti rad bubrega. Tijekom liječenja ovim lijekom liječnik će Vam provjeravati funkciju bubrega jednom godišnje ili češće ako dolazi do pogoršanja bubrežne funkcije.

Pretrage mokraće

Zbog načina na koji Qtern djeluje, nalazi pretraga mokraće bit će pozitivni na šećer dok uzimate ovaj lijek.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Qtern ne preporučuje se kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer lijek nije ispitivan kod tih bolesnika.

Drugi lijekovi i Qtern

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebno je važno da obavijestite svog liječnika:

- ako uzimate lijek koji se koristi za povećavanje količine vode koju izlučujete iz tijela (diuretik). Liječnik može zatražiti da prestanete uzimati Qtern. Mogući znakovi prekomjernog gubitka tekućine iz tijela navedeni su na početku dijela 4.
- ako uzimate drugi lijek koji smanjuje količinu šećera u krvi, kao što je sulfonilureja (primjerice glimepirid). Liječnik će možda smanjiti dozu tog drugog lijeka kako bi spriječio niske razine šećera u krvi (hipoglikemiju).
- ako uzimate lijekove koji sadrže neku od sljedećih djelatnih tvari, koje mogu utjecati na razgradnju lijeka Qtern u tijelu. Liječnik će možda tražiti da češće provjeravate razine šećera u krvi dok uzimate te lijekove:
 - karbamazepin, fenobarbital ili fenitoin. Oni se mogu koristiti za liječenje napadaja ili kronične boli.
 - deksametazon - steroidni lijek. On se može koristiti za liječenje upala u različitim dijelovima tijela i organima.
 - rifampicin. To je antibiotik koji se koristi za liječenje infekcija poput tuberkuloze.
 - ketokonazol. On se može koristiti za liječenje gljivičnih infekcija.
 - diltiazem. To je lijek koji se koristi u liječenju angine (bolova u prsima) i za snižavanje krvnog tlaka.

Ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku prije nego uzmete Qtern.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Qtern se ne preporučuje tijekom trudnoće i Vaš će liječnik zatražiti da prestanete uzimati ovaj lijek ako zatrudnite. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljem načinu kontrole razine šećera u krvi tijekom trudnoće.

Ne smijete uzimati Qtern ako dojite. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Prije nego što uzmete ovaj lijek, razgovarajte sa svojim liječnikom ako želite dojit i ako već dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će Qtern imati utjecaja na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanje bilo kojim alatima ili strojevima. Ako tijekom liječenja ovim lijekom osjećate omaglicu, nemojte upravljati vozilima, rukovati alatima ni raditi sa strojevima. Uzimanje ovog lijeka zajedno s drugim lijekom koji snižava razinu šećera u krvi, kao što je sulfonilureja, može izazvati preniske razine šećera u krvi

(hipoglikemiju). To može dovesti do pojave simptoma poput drhtanja, znojenja i promjena vida te utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Qtern sadrži laktozu

Qtern sadrži laktozu (mliječni šećer). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Qtern sadrži natrij

Qtern sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Qtern

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

- Preporučena doza je jedna tableta dnevno.

Uzimanje lijeka

- Tabletu progutajte cijelu, s pola čaše vode.
- Tabletu možete uzeti s hranom ili bez nje.
- Tabletu možete uzeti u bilo koje doba dana. Ipak, pokušajte je uzimati svakoga dana u isto vrijeme. Tako ćete se lakše sjetiti da je trebate uzeti.

Liječnik Vam može propisati i druge lijekove kako bi snizio količinu šećera u Vašoj krvi. Nemojte zaboraviti uzimati ostale lijekove sukladno uputama liječnika. Tako ćete ostvariti najbolje rezultate za svoje zdravlje.

Dijeta i tjelovježba

Da biste šećernu bolest držali pod kontrolom, morate se i dalje pridržavati propisanog režima prehrane (dijete) i tjelovježbe, čak i dok uzimate ovaj lijek. Stoga je važno da slijedite savjete o dijeti i tjelovježbi koje su Vam dali Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Naročito je važno da se, ako ste na dijeti kojom se omogućuje kontrola tjelesne težine u bolesnika sa šećernom bolešću, nastavite pridržavati te dijete dok uzimate Qtern.

Ako uzmete više lijeka Qtern nego što ste trebali

Ako uzmete više Qtern tableta nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili otidite u bolnicu. Ponesite pakiranje lijeka sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti Qtern

Što trebate učiniti ako ste zaboravili uzeti tabletu.

- Ako je prošlo manje od 12 sati od propuštene doze uzmite dozu lijeka Qtern čim se sjetite. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Ako je prošlo više od 12 sati od propuštene doze, preskočite propuštenu dozu. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu lijeka Qtern kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Qtern

Nemojte prestati uzimati Qtern ako prethodno o tome niste razgovarali s liječnikom. Razina šećera u krvi može porasti ako ne uzimate ovaj lijek.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati Qtern i odmah se obratite liječniku ako se pojavi bilo koja od navedenih ozbiljnih nuspojava:

- **Simptomi ozbiljne alergijske reakcije (anafilaktička reakcija, angioedem)**, koja se javlja rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba), koji mogu uključivati:
 - osip
 - uzdignute crvene mrlje na koži (koprivnjaču)
 - oticanje lica, usana, jezika ili grla, koje može otežati disanje ili gutanje

Liječnik će Vam možda propisati lijek za liječenje alergijske reakcije i neki drugi lijek za liječenje šećerne bolesti.

- **Upala gušterače (pankreatitis)**, koji se javlja manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba): jaka i dugotrajna bol u području trbuha (abdomenu), koja se može proširiti na leđa, kao i mučnina i povraćanje, jer to može biti znak upale gušterače.

- **Dehidracija (prekomjeren gubitak tekućine iz tijela)**, koji se javlja manje često.

Ovo su znakovi dehidracije:

- vrlo suha ili ljepljiva usta, jak osjećaj žeđi
- izrazita pospanost ili umor
- smanjeno mokrenje ili potpuni prestanak mokrenja
- ubrzani otkucaji srca

- **Infekcija mokraćnih putova**, koja se javlja često (može se javiti u do 1 na 10 osoba).

Ovo su znakovi teške infekcije mokraćnih putova:

- vrućica i/ili zimica
- osjećaj pečenja kod mokrenja
- bol u leđima ili slabinama

Iako se krv u mokraći javlja manje često, ako je primijetite, odmah obavijestite liječnika.

- **Niska razina šećera u krvi (hipoglikemija)**, koja se javlja vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba) ako se ovaj lijek uzima s drugim lijekovima za šećernu bolest za koje se zna da uzrokuju hipoglikemiju.

Ovo su znakovi niske razine šećera u krvi:

- drhtanje, znojenje, snažan osjećaj tjeskobe, ubrzani otkucaji srca
- osjećaj gladi, glavobolja, promjene vida
- promjene raspoloženja ili smetenost

Liječnik će Vam reći kako liječiti niske razine šećera u krvi i što učiniti ako se pojavi neki od gore navedenih znakova.

- **Dijabetička ketoacidoza**, koja se javlja rijetko.

Ovo su znakovi dijabetičke ketoacidoze (pogledajte i dio 2. Upozorenja i mjere opreza):

- povišene razine „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi
- nagli gubitak tjelesne težine
- mučnina ili povraćanje
- bol u trbuhu
- prekomjerna žeđ
- ubrzano i duboko disanje
- smetenost
- neuobičajena pospanost ili umor
- zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja.

Ovo se može javiti neovisno o razini šećera u krvi. Vaš liječnik može odlučiti privremeno ili trajno prekinuti Vaše liječenje lijekom Qtern.

- **Nekrotizirajući fasciitis perineuma** ili Fournierova gangrena, ozbiljna infekcija mekog tkiva genitalija ili područja između genitalija i anusa, koja se pojavljuje vrlo rijetko (može se javiti u do 1 na 10 000 osoba).

Prestanite uzimati Qtern i odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri ako se pojavi bilo koja od navedenih ozbiljnih nuspojava.

Ostale nuspojave koje se javljaju kada se Qtern uzima sam ili u kombinaciji s metforminom:

Vrlo često

- infekcija gornjih dišnih putova, uključujući:
 - infekciju gornjeg dijela prsnog koša ili pluća
 - infekciju sinusa koju prate bol i osjećaj punoće iza obraza i očiju (sinusitis)
 - upalu nosa ili grla (nazofaringitis) (znakovi mogu uključivati prehladu ili grlobolju)

Često

- genitalna infekcija penisa ili rodnice gljivicom kandidom (znakovi mogu uključivati nadraženost, svrbež, neobičan iscjedak ili neugodan miris)
- bol u leđima
- obilnije mokrenje nego inače ili češća potreba za mokrenjem
- promjene količine kolesterola ili masti u krvi (vidi se u nalazima krvnih pretraga)
- povećanje broja crvenih krvnih stanica u krvi (vidi se u nalazima krvnih pretraga)
- smanjenje bubrenog klirensa kreatinina (vidljivo iz nalaza pretraga) na početku liječenja
- omaglica
- umor
- jaka bol u zglobovima (artralgija)
- bol u trbuhu i probavne smetnje (dispepsija)
- mučnina
- proljev
- upala želuca ili crijeva obično uzrokovana infekcijom (gastroenteritis)
- glavobolja, bol u mišićima (mialgija)
- povraćanje, upala želuca (gastritis)
- osip

Manje često

- žeđ
- zatvor
- buđenje noću radi mokrenja
- suha usta
- smanjenje tjelesne težine
- povećanje razine kreatinina (vidljivo iz nalaza laboratorijskih pretraga krvi) na početku liječenja
- povećanje razine ureje (vidljivo iz nalaza laboratorijskih pretraga krvi)
- kožni osip koji može uključivati izdignuća, nadraženost kože ili neugodan svrbež
- poteškoće u postizanju ili održavanju erekcije (erektilna disfunkcija)
- gljivična infekcija
- reakcije preosjetljivosti
- svrbež u genitalnom području (svrbež genitalija ili svrbež stidnice i rodnice), ili nelagoda prilikom mokrenja

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- stvaranje mjehurića na koži (bulozni pemfigoid)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Qtern

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake "Rok valjanosti" ili "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Qtern sadrži

- Djelatne tvari su saksagliptin i dapagliflozin.
Jedna tableta sadrži 5 mg saksagliptina u obliku saksagliptinklorida i 10 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin propandiolhidrata.
- Drugi sastojci su:
 - jezgra tablete: mikrokristalična celuloza (E460i), umrežena karmelozanatrij (E468) (pogledajte odlomak „Qtern sadrži natrij” u dijelu 2.), laktoza (pogledajte odlomak „Qtern sadrži laktozu” u dijelu 2.), magnezijev stearat (E470b), zubni silicijev dioksid (E551).
 - film ovojnica: poli(vinilni alkohol) (E1203), makrogol (3350), titanijev dioksid (E171), talk (E553b), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172).
 - tinta za označivanje: šelak, boja *Indigo carmine aluminium lake* (E132).

Kako Qtern izgleda i sadržaj pakiranja

Qtern 5 mg/10 mg filmom obložene tablete su svjetlosmeđe do smeđe, bikonveksne, okrugle, filmom obložene tablete promjera 0,8 cm, s oznakama "5/10" na jednoj strani i "1122" na drugoj strani, otisnutima plavom tintom.

Qtern 5 mg/10 mg tablete dostupne su u aluminijskim blisterima u pakiranjima koja sadrže 14, 28 ili 98 filmom obloženih tableta u kalendarskim blisterima i 30 filmom obloženih tableta u blisterima.

Na tržištu u Vašoj zemlji ne moraju se nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>