

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Qtern 5 mg/10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg szaxagliptinnek megfelelő szaxagliptin-hidrokloridot és 10 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

40 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Világosbarna vagy barna, mindkét oldalán domború, 0,8 cm-es kerek filmtabletta, az egyik oldalán „5/10”, a másik oldalán „1122” kék színű jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Qtern, a szaxagliptin és a dapagliflozin fix kombinációja, 18 éves és idősebb, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtteknél javallott:

- a szénhidrátanyagcsere-egyensúly javítására, amikor a metformin és/vagy a szulfonilurea, illetve a Qtern egyes összetevői nem biztosítanak megfelelő glikémiás kontrollt,
- amikor a beteget már a dapagliflozin és a szaxagliptin megfelelő kombinációjával kezelték.

(A vizsgált kombinációkkal kapcsolatban rendelkezésre álló adatokat lásd a 4.2, 4.4, 4.5 és 5.1 pontban.)

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ajánlott adag 1 db Qtern 5 mg szaxagliptin/10 mg dapagliflozin filmtabletta, naponta egyszer (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Kihagyott adag

Ha egy adag kimaradt, és a következő adagig még legalább 12 óra van hátra, az adagot be kell venni. Ha egy adag kimaradt, és a következő adagig már kevesebb mint 12 óra van hátra, ki kell hagyni az elfelejtett adagot, és a szokott időben kell bevenni a következő adagot.

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

A Qtern-kezelés nem kezdhető el olyan betegeknél, akiknek a glomerulus filtrációs rátája [GFR] < 60 ml/perc, és a kezelést fel kell függeszteni, ha a GFR-érték tartósan 45 ml/perc alá csökken. Szintén nem alkalmazható a végstádiumú vesebetegségben (end-stage renal disease, ESRD) szenvedő betegeknél (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

A vesefunkció alapján a dózis módosítása nem szükséges.

Májkárosodás

A gyógyszer alkalmazható az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. A közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket a kezelés elkezdésekor és a kezelés alatt is ellenőrizni kell.

A Qtern alkalmazása a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Idősek (≥ 65 év)

Az életkor alapján nem ajánlott a dózis módosítása. A vesefunkciót és a volumen-depléció kockázatát figyelembe kell venni. (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A gyógyszer biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők (<18 éves) esetén még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Qtern-t naponta egyszer szájon át kell szedni. A nap folyamán bármikor bevehető étellel vagy anélkül is. A tablettát egészben kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység, vagy az anamnézisben szereplő súlyos túlérzékenységi reakció, beleértve az anaphylaxiás reakciót, az anaphylaxiás shockot és az angiooedemát is, bármilyen dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) inhibitorra vagy bármilyen nátrium-glükóz ko-transzporter 2 (SGLT-2) inhibitorra (lásd 4.4, 4.8 és 6.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Akut pancreatitis

A DPP-4-inhibitorok alkalmazása az akut pancreatitis kialakulásának kockázatával járt. A betegekkel ismertetni kell az akut pancreatitis jellemző tüneteit, a tartós, erős hasi fájdalmat. Pancreatitis gyanú esetén a gyógyszer alkalmazását abba kell hagyni; ha igazolódik az akut pancreatitis, akkor az alkalmazását nem szabad újra elkezdeni. Elővigyázatosság szükséges olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében pancreatitis szerepel.

A szaxagliptin forgalomba hozatalát követően spontán mellékhatásként jelentettek akut pancreatitist (lásd 4.8 pont).

Vesekárosodás

A dapagliflozin glykaemiás hatásossága függ a veseműködéstől, és hatásossága kisebb a közepesen súlyos vesekárosodás esetén, illetve valószínűleg elmarad súlyos vesekárosodás esetén (lásd 4.2 pont). Közepesen súlyos vesekárosodás esetén (GFR-érték < 60 ml/perc), a dapagliflozinnal kezelt betegek nagyobb részénél emelkedett a kreatininszint, foszforszint és a mellékpajzsmirigy-hormon (parathormon, PTH) szintje és hypotonia fordult elő mellékhatásként, a placebóval kezelttel szemben. Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés nem kezdhető el az olyan betegeknél, akiknek a GFR-értéke < 60 ml/perc, és a kezelést fel kell függeszteni, ha a GFR-érték tartósan 45 ml/perc alá csökken. A szaxagliptin/dapagliflozin fix dóziséű kombinációját súlyos vesekárosodás esetén (GFR < 30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

A vesefunkció monitorozása az alábbiak szerint ajánlott:

- A gyógyszer alkalmazásának elkezdése előtt és azt követően legalább évente (lásd 4.2, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

- Az olyan gyógyszer egyidejű alkalmazásának elkezdése előtt, ami csökkenti a veseműködést, majd azt követően rendszeres időközönként.
- A közepesen súlyos vesekárosodást megközelítő vesefunkció esetén legalább 2 - 4 alkalommal évente. Ha a vesefunkció tartósan $GFR < 45$ ml/perc alá esik, a gyógyszeres kezelést abba kell hagyni.

Alkalmazása olyan betegeknel, akiknel fennáll a volumen-deplécio és/vagy a hypotonia kockázata

A dapagliflozin hatásmechanizmusa miatt ez a gyógyszer fokozza a diuresist, ami a klinikai vizsgálatok megfigyelései szerint a vérnyomás mérsékelt csökkenésével járhat (lásd 5.1 pont), és ami még kifejezettebb lehet a nagyon magas vércukorszintű betegeknel.

Elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknel, akiknel a vérnyomás dapagliflozin-indukálta csökkenése veszélyes lehet, mint például a vérnyomáscsökkentő kezelésben részesülő betegeknel, akiknek az anamnézisében hypotonia szerepel vagy az időseknel.

Olyan interkurrens betegségek esetén, amelyek volumen-depléciót okozhatnak (mint például a gastrointestinalis betegségek), javasolt gondosan monitorozni a volumen státuszt (pl. fizikális vizsgálat, vérnyomásmérések, laboratóriumi vizsgálatok, beleértve a haematocritot is) és az elektrolitokat. Az olyan betegeknel, akiknel volumen-deplécio alakul ki, a hiány korrekciójáig a kezelés átmeneti abbahagyása javasolt (lásd 4.8 pont).

Alkalmazása májkárosodásban szenvedő betegeknel

A klinikai vizsgálatokban a májkárosodásban szenvedő betegekkel korlátozott a tapasztalat. A dapagliflozin- és a szaxagliptin-expozíció a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel emelkedett (lásd 4.2 és 5.2 pont). A szaxagliptin/dapagliflozin fix dózisú kombinációja alkalmazható az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel. A közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket a kezelés elkezdése előtt és a kezelés alatt vizsgálni kell. A gyógyszer alkalmazása a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Diabeteses ketoacidosis

Diabeteses ketoacidosis (DKA) ritka eseteit, köztük életet veszélyeztető és halálos kimenetelű eseteket is jelentettek az SGLT2-gátlókkal kezelt betegeknel, beleértve a dapagliflozint is. Számos bejelentésben ez az állapot atípusos volt, és csak közepes mértékű vércukorszint-emelkedéssel járt, 14 mmol/l (250 mg/dl) alatti értékekkel. Nem ismert, hogy a DKA nagyobb valószínűséggel fordul-e elő a dapagliflozin magasabb dózisai esetén.

A DKA kockázatát feltétlenül mérlegelni kell az olyan atípusos tünetekkel járó esetekben, mint például a hányinger, hányás, anorexia, hasi fájdalom, fokozott szomjúság, légzési nehézség, zavartság, szokatlan fáradtság vagy álmoság. A vércukorszinttől függetlenül, a ketoacidosis fennállását azonnal ki kell vizsgálni a betegeknel, ha ilyen tünetek jelentkeznek.

A gyógyszeres kezelést azonnal fel kell függeszteni azoknál a betegeknel, akiknel a DKA gyanúja felmerül vagy az bizonyított.

Nagyobb sebészeti beavatkozások vagy súlyos akut betegség miatt hospitalizált betegeknel a kezelést meg kell szakítani. Ezeknel a betegeknel a ketontestek monitorozása javasolt, ehhez a vérszint meghatározása előnyben részesítendő a vizeletszint meghatározáshoz képest. A dapagliflozin-kezelést újra lehet indítani, ha a ketontest-koncentráció normalizálódott és a beteg állapota stabilizálódott.

A gyógyszeres kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell a beteg kórtörténetében lévő, a ketoacidosisra hajlamosító tényezőket.

A DKA kockázata nagyobb lehet azoknál a betegeknel, akiknel csökkent a béta-sejt működési rezerv (például 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknel alacsony C-peptid-szint mellett vagy

felnőtteknél latens autoimmun diabetesben (LADA) vagy a beteg kórtörténetében szereplő pancreatitis esetében) vagy olyan állapotokban, amelyek korlátozott táplálékbevitelhez vagy súlyos dehidratációhoz vezetnek, olyan betegeknek, akiknél az inzulinadagot csökkentették, illetve akut betegség, műtéti beavatkozás vagy alkohol-abusus következtében megnövekedett inzulinigényű betegeknek. Ezeknél a betegnél az SGLT2-gátlókat elővigyázatosan kell alkalmazni.

Előzőleg SGLT2-gátló kezelés mellett DKA-ban szenvedő betegeknek az SGLT2-gátló kezelés újraindítása nem javasolt, kivéve, ha egyéb egyértelmű kiváltó tényezőt nem azonosítottak és azt meg nem szüntették.

A szaxagliptin/dapagliflozin fix dózisú kombinációjának biztonságosságát és hatásosságát 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknek nem igazolták, és nem szabad 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek alkalmazni. Az 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek dapagliflozinnal végzett vizsgálati során a DKA gyakori előfordulását jelentették.

A gát necrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena)

SGLT2-gátlókat szedő nőknél és férfiaknál a forgalomba hozatalt követően a gát necrotizáló fasciitisét (más néven Fournier-gangraena) jelentették (lásd 4.8 pont). Ez egy ritka, de súlyos állapot, amely életveszélyes is lehet, és sürgős sebészeti beavatkozást, valamint antibiotikus kezelést igényel.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy forduljanak orvoshoz, ha a következő tünetek együttesét tapasztalják: fájdalom, érzékenység, erythema vagy duzzanat a nemi szervek vagy a gát területén, láz vagy rossz közérzet mellett. Tudni kell, hogy a necrotizáló fasciitist megelőzheti húgy-ivarszervi fertőzés vagy gáttáji tályog. Fournier-gangraena gyanúja esetén abba kell hagyni a Qtern szedését, és azonnal meg kell kezdeni a kezelést (beleértve az antibiotikum-terápiát és a sebészi debridement eljárást).

Túlérzékenységi reakciók

Ezt a gyógyszert tilos olyan betegeknek alkalmazni, akiknek bármilyen súlyos túlérzékenységi reakciójuk volt egy DPP-4-inhibitorra vagy egy SGLT2-inhibitorra (lásd 4.3 pont).

A szaxagliptinnel a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalat során, beleértve a spontán bejelentéseket és a klinikai vizsgálatokat is, az alábbi mellékhatásokról számoltak be a szaxagliptin alkalmazása mellett: súlyos túlérzékenységi reakciók, beleértve az anaphylaxiás reakciót, az anaphylaxiás shockot és az angiooedemát is. A gyógyszer adását abba kell hagyni, ha súlyos túlérzékenységi reakciókra van gyanú. Az eseményt értékelni kell, és a diabetes alternatív kezelését kell elkezdeni (lásd 4.8 pont).

Húgyúti fertőzések

A vizeletbe történő cukorkiválasztás összefüggésben lehet a húgyúti fertőzés fokozott kockázatával, ezért a pyelonephritis vagy az urosepsis kezelésekor a gyógyszer adásának átmeneti megszakítását kell mérlegelni.

Idősek(> 65 év)

Az időseknél nagyobb lehet a volumen-depléció kockázata, mert őket nagyobb valószínűséggel kezelik diuretikumokkal.

Az idős betegeknek nagyobb lehet a beszűkült veseműködés valószínűsége, és/vagy nagyobb valószínűséggel kezelik olyan vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel, amelyek megváltoztathatják a vesefunkciót mint például az angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorok (ACEI-k) és az 1-es típusú angiotenzin-II receptor blokkolók (ARB-k). A veseműködés monitorozása tekintetében ugyanazok az ajánlások vonatkoznak az idős betegekre, mint minden más betegre (lásd 4.2, 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

A 65 éves és idősebb betegek esetén a gyógyszerrel szerzett terápiás tapasztalat korlátozott, a 75 éves és idősebb betegek esetén nagyon korlátozott.

A bőr betegségei és tünetei

A szaxagliptinnel végzett nem klinikai toxikológiai vizsgálatokban majmok végtagjain megjelenő fekélyes és nekrotikus bőrelváltozásokról számoltak be (lásd 5.3 pont). A szaxagliptinnel végzett klinikai vizsgálatokban nem észlelték a bőrléziók emelkedett előfordulási gyakoriságát. A forgalomba hozatalt követően bőrkiütést írtak le a DPP-4-inhibitor gyógyszercsoporttal kapcsolatban. Ezzel a gyógyszerrel is észleltek nemkívánatos eseményként jelentkező bőrkiütést (lásd 4.8 pont). Ezért a diabéteses beteg rutinszerű gondozásának megfelelően a bőrbetegségek, például a bőr felhólyagosodása, kifekélyesedése vagy a bőrkiütés ellenőrzése javasolt.

Bullosus pemphigoid

A forgalomba hozatalt követően kórházi ellátást igénylő bullosus pemphigoid eseteket jelentettek a DPP-4-inhibitorok alkalmazásakor, beleértve a szaxagliptint is. A bejelentett esetekben, a helyi vagy szisztémás immunszuppresszív kezelésre és a DPP-4-inhibitorok abbahagyására a betegek általában reagáltak. Ha egy betegnél a szaxagliptin adásakor hólyagok vagy eróziók alakulnak ki és felmerül a bullosus pemphigoid gyanúja, akkor a gyógyszer alkalmazását fel kell függeszteni és a diagnózis illetve a megfelelő kezelés megállapításához bőrgyógyással történő konzultációt kell mérlegelni (lásd 4.8 pont).

Szívelégtelenség

A dapagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban nincs a NYHA IV. stádiummal szerzett tapasztalat. A NYHA III-IV. stádiumban szaxagliptinnel szerzett tapasztalat korlátozott.

A SAVOR-vizsgálatban a placebohoz viszonyítva a szaxagliptinnel kezelt betegeknél a szívelégtelenség miatti hospitalizáció arányának kismértékű növekedését figyelték meg, bár az oki összefüggést nem állapították meg (lásd 5.1 pont). A kiegészítő analízis nem jelzett a NYHA stádiumok közötti megkülönböztető hatást.

Elővigyázatosság indokolt, ha a szaxagliptin/dapagliflozin fix dózisú kombinációját olyan betegeknél alkalmazzák, akik a szívelégtelenség miatti hospitalizáció ismert kockázati tényezőivel rendelkeznek, mint például az anamnézisben szereplő szívelégtelenség vagy közepesen súlyos - súlyos vesekárosodás. A beteget tájékoztatni kell a szívelégtelenség jellemző tüneteiről, és azt kell javasolni nekik, hogy azonnal számoljanak be az ilyen tünetekről.

Arthralgia

A forgalomba hozatalt követően a DPP-4-inhibitorok alkalmazásakor ízületi fájdalomról számoltak be, ami lehet súlyos (lásd 4.8 pont). A betegek a gyógyszer abbahagyása után a tünetek enyhülését észlelték, és egyesek ugyanannak vagy egy másik DPP-4-inhibitornak az ismételt elkezdésekor a tünetek visszatérését tapasztalták. A kezelés elkezdése után a tünetek első megjelenése lehet gyors, vagy hosszabb ideig tartó kezelés után is kialakulhatnak. Ha egy betegnél erős ízületi fájdalom jelentkezik, a kezelés folytatását egyénileg kell értékelni.

Legyengült immunrendszerű betegek

Legyengült immunrendszerű betegeket, például akik szervtranszplantáción estek át, vagy akiknél humán immunhiányos szindrómát diagnosztizáltak, a szaxagliptin klinikai programban nem vizsgálták. A szaxagliptin/dapagliflozin fix dózisú kombinációjának hatásosságát és biztonságosságát profíliját ezeknél a betegeknél nem állapították meg.

Alsó végtagi amputációk

Egyéb SGLT2-gátlóval végzett, folyamatban lévő, hosszú távú klinikai vizsgálatokban az alsó végtagi (elsődlegesen a lábujj) amputációval járó esetek számának növekedését figyelték meg. Nem ismert, hogy ez a gyógyszercsoportra jellemző hatás-e. Csakúgy, mint minden diabeteses beteg esetében, fontos a betegek figyelmét felhívni a megelőzési célú, rutinszerű lábápolásra.

Alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyekről ismert, hogy hypoglykaemiát idéznek elő

Mind a szaxagliptin, mind a dapagliflozin jellemzően növeli a hypoglykaemia kockázatát, amikor egy inzulin szekréciót fokozó gyógyszerrel kombinálják. Ha ezt a gyógyszert egy inzulin szekréciót fokozó gyógyszerrel (szulfonilureával) kombinációban alkalmazzák, akkor a hypoglykaemia kockázatának minimalizálása érdekében a szulfonilurea dózisának csökkentésére lehet szükség (lásd 4.8 pont).

Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

A dapagliflozin hatásmechanizmusa miatt, ezt a gyógyszert szedő betegek vizelet glükóz vizsgálata pozitív lesz.

Alkalmazása erős CYP3A4-induktorokkal

CYP3A4-induktorok, például a karbamazepin, dexametazon, fenobarbitál, fenitoin és rifampicin, alkalmazása gyengítheti a gyógyszer vércukorszint-csökkentő hatását. Egy erős CYP3A4/5-induktor és a gyógyszer együttes alkalmazásakor a szénhidrátanyagcsere-egyensúly ellenőrzése szükséges (lásd 4.5 pont).

Laktóz

A tableta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámiás kölsönhatások

Diuretikumok

A dapagliflozin hozzájárulhat a tiazid- és kacs-diuretikumok diuretikus hatásához, és növelheti a dehydratio és a hypotonia kockázatát (lásd 4.4 pont).

Alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyekről ismert, hogy hypoglykaemiát idéznek elő

Ha ezt a gyógyszert egy inzulin szekréciót fokozó gyógyszerrel (szulfonilureával) kombinációban alkalmazzák, akkor a hypoglykaemia kockázatának minimalizálása érdekében a szulfonilurea dózisának csökkentésére lehet szükség (lásd 4.4 pont).

Farmakokinetikai kölsönhatások

Szaxagliptin: A szaxagliptin lebomlását elsősorban a citokróm P450 3A4/5 (CYP3A4/5) mediálja.

Dapagliflozin: A dapagliflozin metabolizmusa elsősorban az UDP-glükuroniltranszferáz 1A9 (UGT1A9) által mediált glükuronid konjugáción keresztül megy végbe.

Kölsönhatások egyéb orális antidiabetikumokkal vagy cardiovascularis gyógyszerekkel

Szaxagliptin: A szaxagliptin nem változtatta meg jelentősen a dapagliflozin, a metformin, a glibenklamid, a pioglitazon, a digoxin, a diltiazem vagy a szimvasztatin farmakokinetikai tulajdonságait. Ezek a gyógyszerek nem változtatták meg a szaxagliptin vagy a jelentős aktív metabolitjainak a farmakokinetikai tulajdonságait.

Dapagliflozin: A dapagliflozin nem változtatta meg jelentősen a szaxagliptin, a metformin, a pioglitazon, a szitagliptin, a glimepirid, a voglibóz, a hidroklorotiazid, a bumetanid, a valzartán vagy a szimvasztatin farmakokinetikai tulajdonságait. Ezek a gyógyszerek nem változtatták meg a dapagliflozin farmakokinetikai tulajdonságait.

Más gyógyszerek szaxagliptinre vagy dapagliflozinra gyakorolt hatása

Szaxagliptin: A szaxagliptin és egy közepesen erős CYP3A4/5-inhibitor, a diltiazem együttes alkalmazásakor a szaxagliptin C_{\max} -értéke 63%-kal nőtt, és az AUC 2,1-szeresére emelkedett, míg az aktív metabolit esetén ugyanezek az értékek sorrendben 44%-kal, illetve 34%-kal csökkentek. Ezek a farmakodinámiai hatások nem voltak klinikailag jelentősek, és nem igényeltek adagmódosítást.

A szaxagliptin és egy erős CYP3A4/5-inhibitor, a ketokonazol együttes alkalmazásakor a szaxagliptin C_{\max} -értéke 62%-kal nőtt, és az AUC 2,5-szeresére emelkedett, míg az aktív metabolit esetén ugyanezek az értékek sorrendben 95%-kal, illetve 88%-kal csökkentek. Ezek a farmakodinámiai hatások nem voltak klinikailag jelentősek, és nem igényeltek adagmódosítást.

A szaxagliptin és egy erős CYP3A4/5-induktor, a rifampicin, együttes alkalmazásakor a szaxagliptin C_{\max} -értéke 53%-kal, az AUC-értéke pedig 76%-kal csökkent. A rifampicin egy adagolási intervallum alatt nem volt hatással az aktív metabolit expozíciójára, valamint a plazma DPP-4 aktivitás gátlására (lásd 4.4 pont).

A rifampicin kivételével, a szaxagliptin együttes adását más CYP3A4/5-induktorokkal (például a karbamazepinnel, a dexametazonnal, a fenobarbitállal és a fenitoinnal) nem vizsgálták, de az a szaxagliptin plazmakoncentrációjának csökkenését, valamint fő bomlásterméke plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti. Egy erős CYP3A4/5-induktor és a szaxagliptin együttes alkalmazásakor a szénhidrátanyagcsere-egyensúly gondos ellenőrzése szükséges.

Egészséges személyekkel végzett vizsgálatokban a metformin, a glibenklamid, a pioglitazon, a digoxin, a szimvasztatin, az omeprazol, az antacidok vagy a famotidin nem módosította jelentős mértékben sem a szaxagliptinnek, sem fő metabolitjának a farmakokinetikáját.

Dapagliflozin: A dapagliflozin rifampicinnel (ami különböző aktív transzporterek és gyógyszer-metabolizáló enzimek induktora) történt egyidejű alkalmazást követően a dapagliflozin szisztémás expozíciójának (AUC) 22%-os csökkenését észlelték, de ennek nem volt klinikailag jelentős hatása a vizelettel történő 24 órás glükóz-excretióra. A dózis módosítása nem javasolt. Más induktorokkal (pl. karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál) klinikailag jelentős kölcsönhatás nem várható.

A dapagliflozin mefenamik-savval (ami egy UGT1A9-inhibitor) történő egyidejű alkalmazását követően a dapagliflozin szisztémás expozíciójának 55%-os növekedését észlelték, de ennek nem volt klinikailag jelentős hatása a vizelettel történő 24 órás glükóz-excretióra.

A szaxagliptin vagy dapagliflozin hatása más gyógyszerekre

Szaxagliptin: A szaxagliptin nem változtatta meg jelentősen a metformin, a glibenklamid (egy CYP2C9-szubsztrát), a pioglitazon [egy CYP2C8- (jelentős) és CYP3A4- (kisebb jelentőségű) szubsztrát], a digoxin (egy P-gp-szubsztrát), a szimvasztatin (egy CYP3A4-szubsztrát), egy kombinált orális fogamzásgátló aktív összetevői (etinilösztadiol és norgesztimát), a diltiazem vagy a ketokonazol farmakokinetikai tulajdonságait.

Dapagliflozin: Egészséges alanyokkal végzett, elsősorban egyszeri adagolást alkalmazó interakciós vizsgálatokban a dapagliflozin nem változtatta meg a metformin, a pioglitazon [egy CYP2C8- (jelentős) és CYP3A4- (kisebb jelentőségű) szubsztrát], a szitagliptin, a glimepirid (egy CYP2C9-szubsztrát), a hidroklorotiazid, a bumetanid, a valzartán, a digoxin (egy P-gp-szubsztrát)

vagy a warfarin (S-warfarin, egy CYP2C9-szubsztrát) farmakokinetikáját, vagy a warfarin INR-rel mért antikoaguláns hatását. Egyetlen 20 mg-os adag dapagliflozin és szimvasztatin (egy CYP3A4-szubsztrát) kombinációja a szimvasztatin AUC 19%-os emelkedését és a szimvasztatinsav AUC 31%-os emelkedését eredményezte. A szimvasztatin- és a szimvasztatinsav-expozíció emelkedését nem tartják klinikailag relevánsnak.

Az 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) vizsgálatra kifejtett zavaró hatás

Az 1,5-AG vizsgálat nem ajánlott a glikémiás kontroll ellenőrzésére, mivel az SGLT2-gátló kezelésben részesülő betegeknél a szénhidrátanyagcsere-egyensúly értékelésekor az 1,5-AG mérése megbízhatatlan eredményt ad. A glikémiás kontroll ellenőrzésére alternatív módszerek alkalmazása javasolt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A szaxagliptin és a dapagliflozin terhes nőknél történő alkalmazására nincs adat. A szaxagliptinnel végzett állatkísérletek nagy dózisok mellett reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A dapagliflozinnal patkányokon végzett vizsgálatok a humán terhesség második és harmadik trimeszterének megfelelő időszakban a fejlődő vesékre gyakorolt toxicitást jeleztek (lásd 5.3 pont). Ezért a Qtern nem alkalmazható a terhesség alatt. Ha terhességet mutatnak ki, a Qtern-kezelést abba kell hagyni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a szaxagliptin és a dapagliflozin és/vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek a szaxagliptin és/vagy a metabolitja anyatejbe történő kiválasztódását igazolták. Az állatkísérletekből rendelkezésre álló farmakodinámiai/toxicológiai adatok a dapagliflozin anyatejbe történő kiválasztódását, valamint a szoptatott utódokra gyakorolt, farmakológiailag-mediált hatásokat kialakulását igazolták (lásd 5.3 pont). Az újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Qtern nem alkalmazható a szoptatás alatt.

Termékenység

A szaxagliptin és a dapagliflozin emberi termékenységre gyakorolt hatását nem vizsgálták. Hím és nőstény patkányoknál a dapagliflozin egyetlen vizsgált dózisban sem mutatott a fertilitásra gyakorolt hatásokat. Nagy szaxagliptin-dózisok alkalmazásakor, hím és nőstény patkányoknál a termékenységre gyakorolt hatásokat figyeltek meg a toxicitás egyértelmű jeleivel (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Qtern nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor tekintetbe kell venni, hogy vizsgálatokban a szaxagliptin és a dapagliflozin kombinált alkalmazásakor szédülésről számoltak be. Emellett a betegeket figyelmeztetni kell a hypoglykaemia kockázatára, ha olyan egyéb antidiabetikus gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák, amelyekről ismert, hogy hypoglykaemiát okoznak (pl. szulfonilureák).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A szaxagliptin plusz dapagliflozin biztonságossági profiljának összefoglalása

Az 5 mg szaxagliptin és 10 mg dapagliflozin kombinációt 1169, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő és a metformin mellett nem megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú felnőttél értékelték három, legfeljebb 52 hétig tartó III. fázisú, randomizált, kettős vak, aktív/placebokontrollos, párhuzamos csoportú, multicentrikus klinikai vizsgálatban (lásd 5.1 pont). Az összesített biztonságossági elemzés három kezelési csoportot foglalt magába: szaxagliptin plusz dapagliflozin

plusz metformin (492 vizsgálati alany), szaxagliptin plusz metformin (336 vizsgálati alany) és dapagliflozin plusz metformin (341 vizsgálati alany). A szaxagliptin plusz dapagliflozin plusz metformin kombinált alkalmazásának biztonságossági profilja hasonló volt az egyes összetevők esetén azonosított mellékhatásokkal.

A Qtern-nel kapcsolatos, leggyakrabban jelentett mellékhatások a felső légúti fertőzések (nagyon gyakori), a hypoglykaemia, amikor szulfonilureával alkalmazzák (nagyon gyakori) és a húgyúti fertőzések (gyakori). Diabetikus ketoacidosis ritkán előfordulhat (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatásokat az 1. táblázat mutatja be. A biztonságossági profil a szaxagliptin/dapagliflozin kombinációval végzett klinikai vizsgálatok, valamint az egyes összetevőkkel végzett klinikai vizsgálatok, a forgalomba hozatalt követő biztonságossági vizsgálatok és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok összesített biztonságossági adatain alapul. Ezek a mellékhatások szervrendszeri kategóriáknak és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák az alábbi megegyezés szerint kerültek megadásra: nagyon gyakori ($\leq 1/10$), gyakori ($\leq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\leq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: A mellékhatás bejelentések összefoglalása

Szervrendszeri kategóriák	Nagyon gyakori	Gyakori ^A	Nem gyakori ^B	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	Felső légúti fertőzés ¹	Húgyúti fertőzés ² , vulvovaginitis, balanitis és azzal összefüggő genitális fertőzések ³ , gastroenteritis ^D	Gombás fertőzés		A gát necrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena) ^{C,F,7}	
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenységi reakciók ^C	Anaphylaxiás reakciók, beleértve az anaphylaxiás shockot is ^C		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypoglykaemia ^D (amikor szulfonilureával alkalmazzák)	Dyslipidaemia ⁴	Volumen-depléció ^F , szomjúság	Diabetikus ketoacidosis ^{F,G,7}		
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás, szédülés				
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hasi fájdalom ^C , hasmenés, dyspepsia ^D , gastritis ^D , hányinger ^C , hányás ^D	Székrekedés, szájszárazság, pancreatitis ^C			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Bőrkiütés ⁵	Dermatitis ^C , pruritus ^C , urticaria ^C	Angiooedema ^C		Bullosus pemphigoid ^{C,7}
A csont- és		Arthralgia,				

izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		hátfájás, myalgia ^D				
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Dysuria, polyuria ^{D,6}	Nocturia			
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			Erectilis dysfunctio, genitális pruritus, vulvovaginalis pruritus			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság ^D , perifériás oedema ^D				
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Csökkent renális kreatinin-clearance a kezelés elkezdésekor ^F , emelkedett haematocrit ^E	Emelkedett kreatininszint a vérben a kezelés elkezdésekor ^F , emelkedett karbamidszint a vérben, testtömegcsökkenés			

^A Az összesített biztonságossági elemzésben a szaxagliptin + dapagliflozin kombinációval kezelt betegek $\geq 2\%$ -a jelentett mellékhatásokat, vagy, ha az összesített biztonságossági elemzésben a bejelentések aránya $< 2\%$, azok az egyes összetevők adatain alapultak.

^B Az összes nem gyakori mellékhatás az egyes összetevők adatain alapult.

^C A mellékhatások a szaxagliptin vagy a dapagliflozin forgalomba hozatalát követő megfigyelések adataiból származtak.

^D Valamelyik összetevőre vonatkozó mellékhatások, amit a betegek $\geq 2\%$ -a jelentett és több mint $\geq 1\%$ -a a placebohoz viszonyítva, de nem az összesített elemzésből származtak.

^E A 10 mg dapagliflozinnal kezelt betegek 1,3%-a jelentett $> 55\%$ haematocrit-értékeket, versus 0,4% a placebo esetében.

^F A gyakoriság a dapagliflozin klinikai program esetein alapul.

^G A dapagliflozinnal végzett cardiovascularis végpontú (DECLARE) vizsgálatban a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél jelentették. A gyakoriság az évenkénti arányon alapul.

¹ A felső légúti fertőzés az alábbi preferált szakkifejezéseket tartalmazza: nasopharyngitis, influenza, felső légúti fertőzés, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, bakteriális pharyngitis, tonsillitis, akut tonsillitis, laryngitis, vírusos pharyngitis és vírusos felső légúti fertőzés.

² A húgyúti fertőzés az alábbi preferált szakkifejezéseket tartalmazza: húgyúti fertőzés, Escherichia okozta húgyúti fertőzés, pyelonephritis és prostatitis.

³ A vulvovaginitis, balanitis és ezekkel összefüggő genitális infekciók közé tartozó, preferált szakkifejezések: vulvovaginalis mycoticus fertőzés, balanoposthitis, gombás genitális fertőzés, vaginalis fertőzés és vulvovaginitis.

⁴ Dyslipidaemia az alábbi preferált szakkifejezéseket tartalmazza: dyslipidaemia, hyperlipidaemia, hypercholesterinaemia és hypertrigliceridaemia.

⁵ A szaxagliptin és a dapagliflozin forgalomba hozatalát követő alkalmazás során bőrkiütésről számoltak be. A klinikai vizsgálatokban jelentett, gyakoriság szerint felsorolt, preferált szakkifejezések: bőrkiütés, generalizált bőrkiütés, viszkető bőrkiütés, macularis bőrkiütés, maculo-papularis bőrkiütés, pustularis bőrkiütés, hólyagos bőrkiütés és erythemás bőrkiütés.

⁶ A polyuria az alábbi preferált szakkifejezéseket tartalmazza: polyuria és pollakisuria.

⁷ Lásd 4.4 pont.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Vulvovaginitis, balanitis és ezekkel összefüggő genitális fertőzések

Szaxagliptin/dapagliflozin kombináció: Az összesített biztonságossági elemzésben a vulvovaginitis, balanitis és ezekkel összefüggő genitális fertőzések bejelentett nemkívánatos események a

dapagliflozin biztonságossági profilját tükrözték. Genitalis fertőzés nemkívánatos eseményt 3,0%-ban jelentettek a szaxagliptin plusz dapagliflozin plusz metformin csoportban, 0,9%-ban a szaxagliptin plusz metformin csoportban és 5,9%-ban a dapagliflozin plusz metformin csoportban. A genitalis fertőzés nemkívánatos események többségét nőknél jelentették (genitalis fertőzés a betegek 84%-ánál volt), intenzitásuk enyhe vagy közepesen súlyos volt, egyszer fordult elő és a legtöbb beteg folytatta a kezelést.

Hypoglykaemia

Az összesített biztonságossági analízisben a hypoglykaemia teljes előfordulási gyakorisága (összes jelentett esemény, beleértve azokat is, ahol a központi laboratóriumi vizsgálat szerint az éhomi plazma glükózszint $\leq 3,9$ mmol/l) 2,0% volt a 10 mg dapagliflozinnal és 5 mg szaxagliptinnel kezelt betegeknél (kombinált kezelés), 0,6% volt a szaxagliptin plusz metformin csoportban, és 2,3% volt a dapagliflozin plusz metformin csoportban.

Egy 24 hetes vizsgálatban, ami összehasonlította a szulfonilureával vagy anélkül adott szaxagliptin és dapagliflozin plusz metformin kombinációt, a szulfonilureával vagy anélkül adott inzulin plusz metforminnal, a hypoglykaemia teljes előfordulási gyakoriságának aránya a szulfonilurea háttérkezelést nem kapó betegeknél 12,7% volt a kombináció esetén, az inzulin mellett észlelt 33,1%-kal szemben. A hypoglykaemia teljes előfordulási gyakoriságának aránya két 52 hetes, a kombinált kezelést a glimepiridhez (szulfonilurea) hasonlító vizsgálatban a következő volt: az 1. vizsgálatban 4,2% a kombinált kezelés esetén, versus 27,9% a glimepirid plusz metformin esetén, versus 2,9% a dapagliflozin plusz metformin esetén; a 2. vizsgálatban, 18,5% a kombinált kezelés esetén, versus 43,1% a glimepirid plusz metformin esetén.

Volumen-depléció

Szaxagliptin/dapagliflozin kombináció: A volumen-deplécióra (például hypotonia, dehydratio és hypovolaemia) utaló eseményeket 2 beteg (0,4%) jelentette a szaxagliptin plusz dapagliflozin plusz metformin csoportban (ájulás súlyos nemkívánatos esemény és az ürített vizelet mennyiségének csökkenése súlyos nemkívánatos esemény), és 3 beteg (0,9%) a dapagliflozin plusz metformin csoportban (2 ájulás és 1 hypotonia nemkívánatos esemény).

Csökkent veseműködéssel összefüggő események

Szaxagliptin/dapagliflozin kombináció: Az összesített biztonságossági elemzésben a csökkent veseműködéssel összefüggő nemkívánatos események előfordulása 2,0% volt a szaxagliptin plusz dapagliflozin plusz metformin csoportban, 1,8% volt a szaxagliptin plusz metformin csoportban és 0,6% volt a dapagliflozin plusz metformin csoportban. A beszűkült veseműködés nemkívánatos eseményt jelentő betegeknek alacsonyabb, $61,8$ ml/perc/ $1,73$ m² volt az átlagos eGFR-értékük a kiinduláskor a teljes populáció $93,6$ ml/perc/ $1,73$ m² értékéhez viszonyítva. Az események többségét nem súlyos, enyhe vagy közepesen súlyos intenzitásúnak tekintették, és megoldották. A 24. héten az átlagos eGFR-változás a kiinduláshoz viszonyítva $-1,17$ ml/perc/ $1,73$ m² volt a szaxagliptin plusz dapagliflozin plusz metformin csoportban, $-0,46$ ml/perc/ $1,73$ m² volt a szaxagliptin plusz metformin csoportban és $0,81$ ml/perc/ $1,73$ m² volt a dapagliflozin plusz metformin csoportban.

Dapagliflozin: Emelkedett kreatininszinttel összefüggő nemkívánatos eseményeket jelentettek a dapagliflozin önálló adásakor. A kreatininszint-emelkedés általában átmeneti volt a folyamatos kezelés alatt vagy reverzibilis volt a kezelés megszakítását követően.

A gát nekrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena)

Az SGLT2-gátlókat szedő betegeknél, beleértve a dapagliflozint is, a forgalomba hozatalt követően a gát nekrotizáló fasciitist (más néven Fournier-gangraena) jelentették (lásd 4.4 pont).

A dapagliflozinnal végzett cardiovascularis végpontú (DECLARE) vizsgálatban, amelyben 17 160, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteget kezeltek és az expozíció medián időtartama 48 hónap volt, összesen 6 esetben jelentettek Fournier-gangraena-t, egy alkalommal a dapagliflozinnal kezelt csoportban és öt alkalommal a placebocsoportban.

Diabeteses ketoacidosis

A dapagliflozinnal végzett cardiovascularis végpontú (DECLARE) vizsgálatban, amelyben az expozíció medián időtartama 48 hónap volt, diabeteses ketoacidosist 27 betegnél jelentettek a 10 mg-os dapagliflozin-, és 12 betegnél jelentettek a placebo csoportban. Az események a vizsgálati periódus alatt egyenletesen fordultak elő. A dapagliflozin-csoportban a diabeteses ketoacidosist mutató 27 beteg közül 22 egyidejűleg inzulin-kezelést is kapott az adott időpontban. A 2-es típusú diabetes mellitus esetén a ketoacidosis lehetséges bekövetkezése várható (lásd 4.4 pont).

Húgyúti fertőzések

Szaxagliptin/dapagliflozin kombináció: Az összesített biztonságossági elemzésben a húgyúti fertőzések a 3 terápiás csoportban kiegyenlítettek voltak: 5,7% a szaxagliptin plusz dapagliflozin plusz metformin csoportban, 7,4% a szaxagliptin plusz metformin csoportban és 5,6% a dapagliflozin plusz metformin csoportban. A szaxagliptin plusz dapagliflozin plusz metformin csoportban egy beteg észlelt pyelonephritis súlyos nemkívánatos eseményt és hagyta abba a kezelést. A húgyúti fertőzés nemkívánatos események többségét nőknél jelentették (húgyúti fertőzés a betegek 81%-ánál volt), és intenzitásuk enyhe vagy közepesen súlyos volt, egyszer fordult elő és a legtöbb beteg folytatta a kezelést.

Laboratóriumi és egyéb vizsgálati eredmények

A lymphocytaszám csökkenése

Szaxagliptin: Az 5 placebokontrollos összesített vizsgálatban az abszolút lymphocytaszám kismértékű csökkenését figyelték meg, a placebohoz viszonyítva körülbelül 100 sejt/mikroliteres érték. Az átlagos abszolút lymphocytaszám a 102 hétig tartó napi adagolás során változatlan maradt. Ez az átlagos abszolút lymphocytaszám-csökkenés nem járt klinikailag jelentős mellékhatásokkal.

Lipidek

Szaxagliptin/dapagliflozin kombináció: A három III. fázisú vizsgálat szaxagliptin plusz dapagliflozin plusz metformin kezelési karának adatai a kiindulási értékhez viszonyított átlagos százalékos növekedési tendenciát (a legközelebbi tizedesjegyre kerekítve) mutattak az összkoleszterinszintben (0,4% és 3,8% között), az LDL-koleszterinszintben (2,1% és 6,9% között) és a HDL-koleszterinszintben (2,3% és 5,2% között), a trigliceridszint kiindulási értékhez viszonyított átlagos százalékos csökkenésével együtt (-3,0% és -10,8% között).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Szaxagliptin/dapagliflozin kombináció: Az 1169 kezelt beteg 3 klinikai vizsgálatából származó összesített biztonságossági adatai alapján 1007 beteg (86,1%) volt 65 évesnél fiatalabb, 162 beteg (13,9%) volt legalább 65 éves, és 9 beteg (0,8%) volt legalább 75 éves. Általában a bejelentett leggyakoribb nemkívánatos események hasonlóak voltak a legalább 65 éves és a 65 évesnél fiatalabb betegek között. A 65 éves és idősebb betegekkel szerzett terápiás tapasztalat korlátozott, illetve a 75 éves és idősebb betegekkel nagyon korlátozott.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A szaxagliptin/dapagliflozin fix dózisú kombinációjának túlادagolásról nincsenek rendelkezésre álló adatok. Túlادagolás esetén a beteg klinikai státuszának megfelelő szupportív kezelést kell elkezdeni.

Szaxagliptin

A szaxagliptin 2 héten át per os adagolva, legfeljebb napi 400 mg-os dózisban (ez az ajánlott dózis 80-szorosa), nem gyakorolt a QTc-szakaszra vagy szívritmusra klinikailag jelentős hatást. A szaxagliptin és fő metabolitja haemodialysissel eltávolítható (4 óra alatt a dózis 23%-a).

Dapagliflozin

A dapagliflozin egészséges alanyoknál egyetlen, legfeljebb 500 mg-os per os dóziséig (ami a maximális ajánlott humán dózis 50-szerese) nem mutatott semmilyen toxicitást. Ezeknél a vizsgálati alanyoknál a dózistól függő időtartamon keresztül cukor volt kimutatható a vizeletben (az 500 mg-os dózis esetén legalább 5 napig), és nem számoltak be dehydratációról, hypotóniáról vagy elektrolit-egyensúlyzavarról, és nem észleltek klinikailag jelentős, a QTc-távolságra gyakorolt hatást sem. A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága a placebónál észlelhetőhöz hasonló volt. Azokban a klinikai vizsgálatokban, ahol egészséges alanyoknak és 2-es típusú diabeteses betegeknek 2 hétig naponta egyszer legfeljebb 100 mg-os dózisokat adtak (ami a maximális ajánlott humán dózis 10-szerese), a hypoglykaemia előfordulási gyakorisága kissé magasabb volt, mint a placebo esetén, és nem volt dózisfüggő. A nemkívánatos események, köztük a dehydratio vagy a hypotonia aránya a placebo mellett észlelhetőhöz hasonló volt, és nem voltak a laboratóriumi paraméterekben bekövetkező, klinikailag jelentős, dózisfüggő változások, beleértve a szérumszinteket és a vesefunkció biológiai markereit is. A dapagliflozin haemodialysissel történő eltávolítását nem vizsgálták.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, vércukorszint-csökkentő gyógyszerek (*per os*) kombinációi, ATC kód: A10BD21

Hatásmechanizmus

A glikémiás kontroll javítása érdekében ez a gyógyszer egyesíti az egymást kiegészítő hatásmechanizmusú szaxagliptint és dapagliflozint. A szaxagliptin a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) szelektív gátlásán keresztül fokozza a glükóz-mediált inzulinszekréciót (inkretin hatás). A dapagliflozin, a nátrium-glükóz ko-transzporter 2 (sodium glucose co-transporter 2, SGLT-2) szelektív inhibitora az inzulintól függetlenül gátolja a glükóz renális visszaszívását. Mindkét gyógyszer hatását a plazma glükózszint szabályozza.

A szaxagliptin a DPP-4 egy igen potens (K_i : 1,3 nM) szelektív, reverzibilis és kompetitív inhibitora, ami egy olyan enzim, amely felelős az inkretin hormonok lebomlásáért. Ez az inzulinszekréció glükóz-dependens növekedését eredményezi, csökkentve ezzel az éhomi és a posztprandiális vércukorszinteket.

A dapagliflozin a nátrium-glükóz ko-transzporter 2 (SGLT2) egy igen potens (K_i : 0,55 nM), szelektív és reverzibilis inhibitora. A dapagliflozin gátolja a filtrálódott glükóz visszaszívását a renális tubulus S1 szegmentumából, a glükóztól függő és az inzulintól független módon, hatékonyan csökkentve ezzel a vércukorszintet. A dapagliflozin a vizelettel történő glükóz-excretióhoz vezető renális glükóz-reabszorpció csökkentésével egyaránt javítja az éhomi és a posztprandiális plazma glükózszintet is. A glükóznak az SGLT2 gátlása miatti, vizelettel történő excretiója ozmotikus diuresist idéz elő, és a szisztolés vérnyomás csökkenését eredményezheti.

Farmakodinámiás hatások

A 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a szaxagliptin alkalmazása 24 órán keresztül gátolta a DPP-4 enzim aktivitását. A szaxagliptin *per os* alkalmazását követő, legalább 24 órán át tartó plazma-DPP-4 aktivitás gátlását az aktív centrumhoz történő nagyon erős, nagy affinitású és elnyújtott idejű kötődés okozza. *Per os* glükózterhelést követően ez a glukagon-szerű peptid-1 (GLP-1) és a glükóz-dependens inzulinotróp polipeptid (GIP) szintjének 2-3-szoros emelkedését

idézte elő, továbbá csökkentette a glukagonkoncentrációt, és növelte a béta-sejt válaszkésztséget, amely magasabb inzulin- és C-peptid koncentrációt eredményez. A hasnyálmirigy béta-sejtjeiből származó inzulin emelkedése és a hasnyálmirigy alfa-sejtjeiből származó glukagon csökkenése alacsonyabb éhomi glükózkoncentrációval párosult, és *per os* glükózterhelés vagy étkezés után csökkentette a glükózsztint emelkedését.

A dapagliflozin első dózisa után megfigyelt glucosuriás hatás a 24 órás adagolási intervallum alatt is folytatódik, és a kezelés időtartama alatt megmarad. A dapagliflozin alkalmazását követően egészséges alanyoknál és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a vizeletbe kiválasztódó glükóz mennyiségének növekedését figyelték meg. Tizenkét hétig adott napi 10 mg-os dapagliflozin dózis mellett a 2-es típusú diabetes mellitusos betegeknél naponta megközelítőleg 70 g glükóz választódott ki a vizeletbe (ami napi 280 kcal-nak felel meg). A legfeljebb 2 évig tartó, napi 10 mg-os dapagliflozin adása mellett a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél tartós glükóz-excretióra utaló bizonyítékot észleltek. A vizelettel történő húgysav-excretio átmenetileg szintén fokozódott (3-7 napig), amit a szérum húgysavszint tartós csökkenése kísért. A 24. héten a szérum húgysavszint csökkenése -48,3 – -18,3 $\mu\text{mol/l}$ -es (-0,87 – -0,33 mg/dl-es) tartományba esett.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az 5 mg szaxagliptin/10 mg dapagliflozin fix dózisu kombinációt három III. fázisú randomizált, kettős vak, aktív/placebokontrollos klinikai vizsgálatban értékelték, 1169 felnőtt, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő vizsgálati alanyánál. Egy 24 hétig zajló vizsgálatban szaxagliptint és dapagliflozint adtak egyidejűleg a metforminhoz. Két kiegészítő kezeléssel végzett vizsgálatot, amelyekben vagy dapagliflozint adtak a szaxagliptin plusz metforminhoz, vagy szaxagliptint adtak a dapagliflozin plusz metforminhoz, szintén 24 hétig folytattak, amit egy 28 hetes kiterjesztéses kezelési időszak követett. Ezekben a vizsgálatokban a szaxagliptin plusz dapagliflozin kombinált alkalmazásának biztonságossági profilja legfeljebb 52. hétig hasonló volt az egyes összetevők biztonságossági profiljához.

Szénhidrátanyagcsere-egyensúly

Egyidejű szaxagliptin- és dapagliflozin-kezelés a metforminnal nem megfelelően beállított betegeknél
Összesen 534, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, kizárólag metforminnal nem megfelelően beállított szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú beteg ($\text{HbA1c} \leq 8\%$ és $\geq 12\%$) vett részt ebben a 24 hetes randomizált, kettős vak, aktív komparátor-kontrollos superioritási vizsgálatban, amely a metforminhoz egyidejűleg hozzáadott szaxagliptin és dapagliflozin kombinációt hasonlította össze a metforminhoz adott szaxagliptinnel (DPP-4-inhibitor) vagy dapagliflozinnal (SGLT-2-inhibitor). A betegeket a három kettős vak terápiás csoport egyikére randomizálták, amelyekben metforminhoz adott 5 mg szaxagliptint és 10 mg dapagliflozint, metforminhoz adott 5 mg szaxagliptint és placebót, vagy metforminhoz adott 10 mg dapagliflozint és placebót kaptak.

A szaxagliptin és dapagliflozin csoport a HbA1c szignifikánsan nagyobb mértékű csökkenését érte el a 24. hétre, mint akár a szaxagliptin-csoport, akár a dapagliflozin-csoport (lásd 2. táblázat).

2. táblázat: A HbA1c a 24. héten a metforminhoz egyidejűleg hozzáadott szaxagliptin és dapagliflozin kombinációt metforminhoz adott szaxagliptinnel vagy dapagliflozinnal összehasonlító, aktív-kontrollos vizsgálatban

Hatásossági paraméter	5 mg szaxagliptin + 10 mg dapagliflozin + metformin N = 179 ²	5 mg szaxagliptin + metformin N = 176 ²	10 mg dapagliflozin + metformin N = 179 ²
HbA1c (%) a 24. héten¹			
Kiindulási érték (átlag)	8,93	9,03	8,87

A kiindulási értékekhez viszonyított változás (korrigált átlag ³) (95%-os konfidencia intervallum [CI])	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
A szaxagliptin + metforminhoz viszonyított különbség (korrigált átlag ³) (95%-os CI)	-0,59 ⁴ (-0,81; -0,37)	-	-
A dapagliflozin + metforminhoz viszonyított különbség (korrigált átlag ³) (95%-os CI)	-0,27 ⁵ (-0,48; -0,05)	-	-

1. LRM = Longitudinális ismételt mérések (Longitudinal repeated measures - a „mentőkezelés” előtti értékek felhasználásával).
2. Randomizált és kezelt betegek száma.
3. A kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga.
4. p-érték < 0,0001.
5. p-érték = 0,0166.

Ebben a vizsgálatban a betegek többségének a kiindulási HbA1c-szintje > 8% volt (lásd 3. táblázat). A metforminhoz adott szaxagliptin és dapagliflozin kombináció a kiindulási HbA1c-szintre való tekintet nélkül következetesen nagyobb HbA1c-csökkenést mutatott, mint a metforminhoz önmagában adott szaxagliptin vagy dapagliflozin. Egy önálló, előre meghatározott alcsoport-analízisben a HbA1c kiindulási értékhez viszonyított átlagos csökkenése általában nagyobb volt azoknál a betegeknél, akiknek magasabbak voltak a kiindulási HbA1c-értékeik.

3. táblázat: A HbA1c alcsoport-analízis, a kiindulási HbA1c-szint alapján, a 24. héten, a randomizált betegeknél

Kezelések	A kiinduláshoz viszonyított korrigált átlagos változás a vizsgálat megkezdésekor mért HbA1c szerint		
	< 8,0%	≤ 8% - < 9,0%	≤ 9,0%
Szaxagliptin + dapagliflozin + metformin A kiinduláshoz viszonyított korrigált átlagos változás (95%-os 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)
Szaxagliptin + metformin A kiinduláshoz viszonyított korrigált átlagos változás (95%-os 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 A kiinduláshoz viszonyított korrigált átlagos változás (95%-os 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 = azoknak a betegeknél a száma, akiknek nem hiányoznak a kiindulási értékei és a 24. heti értékei.

A 7% alatti HbA1c-értéket elérő betegek aránya

A szaxagliptin és dapagliflozin kombinációt kapó csoport betegeinek 41,4%-a (95%-os CI [34,5; 48,2]) ért el 7% alatti HbA1c-szintet, szemben a szaxagliptin csoport betegeinek 18,3%-ával (95%-os CI [13,0; 23,5]) és a dapagliflozin csoport betegeinek 22,2%-ával (95%-os CI [16,1; 28,3]).

Kiegészítő dapagliflozin-kezelés a szaxagliptin plusz metformin kombinációval nem megfelelően beállított betegeknél

Egy 24 hetes randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat a 10 mg dapagliflozin 5 mg szaxagliptinhez és metforminhoz történő, sorozatos hozzáadását hasonlította össze a placebo 5 mg szaxagliptinhez (DPP-4-inhibitor) és metforminhoz történő hozzáadásával 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél, és inadekvát glikémiás kontroll mellett ($HbA1c \leq 7\%$ és $\geq 10,5\%$). Háromszázhusz (320) beteget randomizáltak egyenlő arányban vagy a szaxagliptin plusz metformin terápiás csoporthoz adott dapagliflozinra, vagy a szaxagliptin plusz metformin terápiás csoporthoz adott placeboóra. A kezdeti 24 hetes vizsgálati időszakot befejező betegek alkalmasak voltak egy 28 hetes hosszú távú kiterjesztéses vizsgálatba való belépésre (52 hét).

Az a csoport, amelyben a dapagliflozint sorozatosan hozzáadták a szaxagliptinhez és a metforminhoz, statisztikailag szignifikánsan (p -érték $< 0,0001$) nagyobb HbA1c-csökkenést ért el a 24. héten, mint az a csoport, amelyben placebót adtak sorozatosan a szaxagliptinhez és a metforminhoz (lásd 4. táblázat). A HbA1c-re gyakorolt, a 24. héten megfigyelt hatás az 52. hétig fennmaradt.

Kiegészítő szaxagliptin-kezelés a dapagliflozin plusz metformin kombinációval nem megfelelően beállított betegeknél

Egy 24 hetes randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot végeztek a csak metformint és dapagliflozint kapó, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, és nem megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú betegeknél ($HbA1c \geq 7\%$ és $\leq 10,5\%$), és összehasonlították az 5 mg szaxagliptin 10 mg dapagliflozinhoz és metforminhoz történő sorozatos hozzáadását a placebo 10 mg dapagliflozinhoz és metforminhoz történő hozzáadásával, és 153 beteget randomizáltak a dapagliflozin plusz metformin terápiás csoporthoz adott szaxagliptinre, és 162 beteget randomizáltak a dapagliflozin plusz metformin terápiás csoporthoz adott placeboóra. A kezdeti 24 hetes vizsgálati időszakot befejező betegek alkalmasak voltak egy 28 hetes hosszú távú kiterjesztéses vizsgálatba való belépésre (52 hét). A dapagliflozinhoz plusz metforminhoz adott szaxagliptin biztonságossági profilja a hosszú távú kezelési időszak alatt megegyezett az egyidejű kezeléssel végzett klinikai vizsgálatban korábban megfigyelt tapasztalattal, valamint azzal, amit ennek a vizsgálatnak a 24 hetes kezelési időszakában is megfigyeltek.

Az a csoport, amelyben a szaxagliptint sorozatosan hozzáadták a dapagliflozinhoz és a metforminhoz, statisztikailag szignifikánsan (p -érték $< 0,0001$) nagyobb HbA1c-csökkenést ért el a 24. héten, mint az a csoport, amelyben placebót adtak sorozatosan a dapagliflozinhoz és a metforminhoz (lásd 4. táblázat). A HbA1c-re gyakorolt, a 24. héten megfigyelt hatás az 52. hétig fennmaradt.

4. táblázat: A vizsgálat megkezdésétől a 24. hétig a HbA1c-ben bekövetkezett változás, kizárva a „mentő kezelés” utáni adatokat a randomizált betegeknél – MB102129- és CV181168-vizsgálat

Hatásossági paraméter	Sorozatos kiegészítő kezeléssel végzett klinikai vizsgálatok			
	MB102129-vizsgálat		CV181168-vizsgálat	
	5 mg szaxagliptinhez + metforminhoz adott 10 mg dapagliflozin (N = 160) [†]	Placebo + 5 mg szaxagliptin + metformin (N = 160) [†]	10 mg dapagliflozinhoz + metforminhoz adott 5 mg szaxagliptin (N = 153) [†]	Placebo + 10 mg dapagliflozin + metformin (N = 162) [†]
HbA1c (%) a 24. héten*				
Kiindulási érték (átlag)	8,24	8,16	7,95	7,85
A kiindulási értékekhez viszonyított változás (korrigált átlag [‡]) (95%-os 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)
A HbA1c-re gyakorolt hatásban mutatkozó különbség				
Korrigált átlag (95%-os CI)	-0,72 (-0,91; -0,53)		-0,35 (-0,52; -0,18)	
p-érték	< 0,0001		< 0,0001	

* LRM = Longitudinális ismételt mérések (Longitudinal repeated measures - a „mentőkezelés” előtti értékek felhasználásával).

[†] N a randomizált és kezelt betegek száma.

[‡] A kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga.

A 7% alatti HbA1c-értéket elérő betegek aránya

A szaxagliptin plusz metforminhoz egyidejűleg hozzáadott dapagliflozinnal végzett vizsgálatban a 24. hétre 7,0% alatti HbA1c-értéket elérő betegek aránya magasabb volt a dapagliflozin plusz szaxagliptin plusz metformin csoportban (38%) (95%-os CI [30,9; 45,1]), mint a placebo plusz szaxagliptin plusz metformin csoportban (12,4%) (95%-os CI [7,0; 17,9]). A 24. héten megfigyelt HbA1c-re gyakorolt hatás az 52. hétig fennmaradt. A dapagliflozin plusz metforminhoz egyidejűleg hozzáadott szaxagliptinnel végzett vizsgálatban a 24. hétre 7,0% alatti HbA1c-értéket elérő betegek aránya magasabb volt a szaxagliptin plusz dapagliflozin plusz metformin csoportban (35,3%) (95%-os CI [28,2; 42,2]), mint a placebo plusz dapagliflozin plusz metformin csoportban (23,1%) (95%-os CI [16,9; 29,3]). A 24. héten megfigyelt HbA1c-re gyakorolt hatás az 52. hétig fennmaradt.

Testtömeg

Az egyidejű kezeléssel végzett vizsgálatban a testtömegben a vizsgálat megkezdésétől a 24. hétig bekövetkezett korrigált átlagos változás (kizárva a „mentő kezelés” utáni adatokat) -2,05 kg volt (95%-os CI [-2,52; -1,58]) az 5 mg szaxagliptin plusz 10 mg dapagliflozin plusz metformin csoportban, és -2,39 kg volt (95%-os CI [-2,87; -1,91]) a 10 mg dapagliflozin plusz metformin csoportban, miközben az 5 mg szaxagliptin plusz metformin csoportban nem volt változás (0,00 kg) (95%-os CI [-0,48; 0,49]).

Vérnyomás

A szaxagliptin/dapagliflozin fix dózisú kombinációjával végzett kezelés a vizsgálat megkezdésétől a szisztolés vérnyomás -1,3 és -2,2 Hgmm közé eső, míg a diasztolés vérnyomás -0,5 és -1,2 Hgmm közé eső változását idézte elő, a gyógyszer enyhe diuretikus hatása révén. A mérsékelt vérnyomáscsökkentő hatás az idő múlásával konzisztens volt, és a 24. héten az összes terápiás csoportban hasonló számú betegnek volt a szisztolés vérnyomása < 130 Hgmm, vagy a diasztolés vérnyomása < 80 Hgmm.

Cardiovascularis biztonságosság

Három vizsgálat összesítésében, a szaxagliptin plusz dapagliflozin plusz metformin csoportban az összes beteg 1,0%-a jelentett olyan cardiovascularis eseményeket, amelyeket igazoltan cardiovascularis eseményként rögzítettek, 0,6% a szaxagliptin plusz metformin csoportban és 0,9% a dapagliflozin plusz metformin csoportban.

Cardiovascularis végpontú vizsgálatok 2-es típusú diabeteses betegekénél

A szaxagliptin/dapagliflozin kombinációjának értékelésére nem végeztek cardiovascularis végpontú vizsgálatokat.

A cukorbetegéknél szaxagliptin mellett regisztrált vascularis eredmények értékelése - thrombolysis myocardialis infarctusban (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus- Thrombolysis in Myocardial Infarction, SAVOR-vizsgálat)

A SAVOR egy cardiovascularis végpont vizsgálat volt, amit 16 492 olyan beteggel végeztek, akiknél a HbA1c $\leq 6,5\%$ és $< 12\%$ közé esett (12 959-nek igazolt cardiovascularis betegsége volt, míg 3533-nak csak többszörös kockázati tényezője), és akiket szaxagliptinre (n = 8280) vagy placebóra (n = 8212) randomizáltak, amit a HbA1c és a cardiovascularis kockázati tényezők helyi standard kezelésének kiegészítéseként adtak. A vizsgálati populációba tartoztak azok a ≤ 65 évesek (n = 8561) és ≤ 75 évesek (n = 2330), akiknek a veseműködése normális volt, vagy enyhe vesekárosodásban (n = 13 916), valamint közepesen súlyos (n = 2240) vagy súlyos (n = 336) vesekárosodásban szenvedtek.

Az elsődleges biztonságossági (non-inferioritás) és hatásossági (szuperioritás) végpont egy összetett végpont volt, ami az alábbi jelentős cardiovascularis nemkívánatos események (MACE) valamelyikének az első megjelenéséig eltelt idő volt: cardiovascularis eredetű halálozás, nem végzetes myocardialis infarctus vagy nem végzetes ischaemiás stroke.

Az átlagosan 2 éves követés után a vizsgálat teljesítette az elsődleges biztonságossági végpontját, igazolva, hogy a szaxagliptin a placebohoz képest nem növeli a cardiovascularis kockázatot a 2-es típusú diabeteses betegekénél, ha azt a folyamatban lévő háttérkezelés kiegészítéseként adják.

A jelentős cardiovascularis nemkívánatos eseményekre (MACE) vagy az összmortalitásra vonatkozóan előnyt nem állapítottak meg.

A másodlagos összetett végpont egyik komponense, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció nagyobb arányban fordult elő a szaxagliptin csoportban (3,5%) mint a placebo csoportban (2,8%), a placebo-nak kedvező nominális statisztikai szignifikanciával [HR = 1,27; (95%-os CI 1,07; 1,51); P = 0,007]. A szaxagliptin-kezeléssel összefüggő, az emelkedett relatív kockázatra prediktív, klinikailag jelentős tényezőket nem sikerült egyértelműen beazonosítani. Azokat a betegeket, akiknél magasabb a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázata, tekintet nélkül az alkalmazott kezelésre, a szívelégtelenség ismert kockázati tényezői alapján azonosítani lehet, ilyenek például az anamnézisben a kezelés megkezdésekor már szereplő szívelégtelenség vagy vesekárosodás. Ugyanakkor azoknál a szaxagliptint kapó betegekénél, akiknek az anamnézisben a kezelés megkezdésekor már szívelégtelenség vagy vesekárosodás szerepelt, nem volt nagyobb az elsődleges vagy másodlagos összetett végpontok vagy az összmortalitás placebohoz viszonyított relatív kockázata.

Egy másik másodlagos végpont, az összmortalitás aránya 5,1% volt a szaxagliptin-csoportban, és 4,6% a placebo csoportban. A cardiovascularis eredetű halálozás kiegyenlített volt a terápiás csoportok között. A nem cardiovascularis eredetű halálozásban számszerű eltérés volt a placebohoz (1,4%) viszonyítva, a szaxagliptin (1,8%) melletti több eseménnyel [HR = 1,27; (95%-os CI 1,00; 1,62); P = 0,051].

A dapagliflozin hatása a cardiovascularis eseményekre (DECLARE)

A dapagliflozin hatása a cardiovascularis eseményekre (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events – DECLARE*) olyan nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat volt, amit azért végeztek, hogy meghatározzák a dapagliflozinnak a placebohoz viszonyított, cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatását, amikor azt az aktuálisan alkalmazott, háttérkezeléshez adták. Minden betegnél a 2-es típusú diabetes mellitus mellé legalább 2 további cardiovascularis kockázati tényező járult (életkor ≥ 55 év férfiaknál vagy ≥ 60 év nőknél, és egy vagy több a következők közül: dyslipidaemia, hypertonia vagy aktuális dohányzás), vagy igazolt cardiovascularis betegség.

A 17 160, randomizált beteg közül 6974-nek (40,6%) volt igazolt cardiovascularis betegsége, és 10 186-nak (59,4%) nem volt igazolt cardiovascularis betegsége. 8582 beteget randomizáltak 10 mg dapagliflozinra, és 8578-at placebo-ra, majd 4,2 évig (medián időtartam) követték őket.

A vizsgálati populáció átlagéletkora 63,9 év volt, és megközelítőleg 37,4%-uk nő volt. Összesen 22,4%-uknak volt diabeteze ≤ 5 éve, és a cukorbetegség átlagos időtartama 11,9 év volt. Az átlagos HbA1c 8,3%, és az átlagos BMI 32,1 kg/m² volt.

A vizsgálat megkezdésekor a betegek 10,0%-ának szerepelt a kórelőzményében szívelégtelenség. Az átlagos eGFR 85,2 ml/perc/1,73 m² volt, a betegek 7,4%-ánál az eGFR < 60 ml/perc/1,73 m² volt, és a betegek 30,3%-ánál volt micro- vagy macroalbuminuria (a vizelet albumin – kreatinin arány [*urine albumin to creatinine ratio – UACR*] sorrendben $\geq 30 - \leq 300$ mg/g vagy > 300 mg/g).

A vizsgálat megkezdésekor a legtöbb beteg (98%) alkalmazott egy vagy több, cukorbetegség elleni gyógyszert, beleértve a metformint (82%), az inzulint (41%) és a szulfonilureát (43%).

Az elsődleges végpont a következők közül az első eseményig eltelt idő volt: cardiovascularis eredetű halálozás, myocardialis infarctus vagy ischaemiás stroke (jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény, Major Adverse Cardiovascular Event –MACE), valamint a következők közül az első eseményig eltelt idő: szívelégtelenség miatti hospitalizáció vagy cardiovascularis eredetű halál. A másodlagos végpontok a renális összetett végpontok és az összmortalitás voltak.

Jelentős cardiovascularis nemkívánatos események

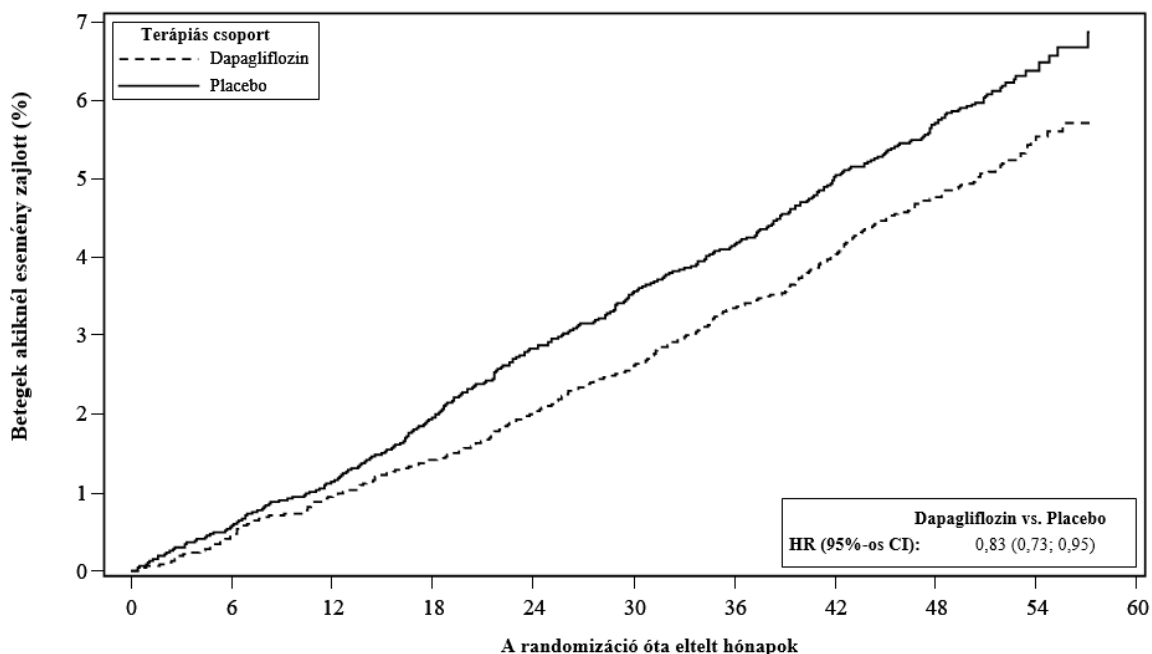
A 10 mg dapagliflozin-kezelés non-inferioritását igazolták a placebohoz képest a cardiovascularis eredetű halálozás, myocardialis infarctus vagy ischaemiás stroke összetett végpont esetén (egyoldalas próbával $p < 0,001$).

Szívelégtelenség vagy cardiovascularis eredetű halálozás

A 10 mg dapagliflozin-kezelés igazoltan jobb volt a placebónál a szívelégtelenség vagy cardiovascularis eredetű halálozás miatti hospitalizáció megelőzése tekintetében (1. ábra). A terápiás hatásban mutatkozó különbséget a szívelégtelenség miatti hospitalizáció adta, de nem volt különbség a cardiovascularis eredetű halálozásban (2. ábra).

A dapagliflozin-kezelés placebóhoz viszonyított kedvező hatását mind az igazolt cardiovascularis betegséggel rendelkező, mind az igazolt cardiovascularis betegség nélküli betegeknél megfigyelték, akár volt a vizsgálat megkezdésekor szívelégtelenségük, akár nem. Ez konzisztens volt a legfontosabb alcsoportokban, beleértve az életkort, a nemi hovatartozást, a vesefunkciót (eGFR) és a régiót is.

1. ábra: A szívelégtelenség vagy a cardiovascularis eredetű halálozás miatti hospitalizáció első megjelenéséig eltelt idő



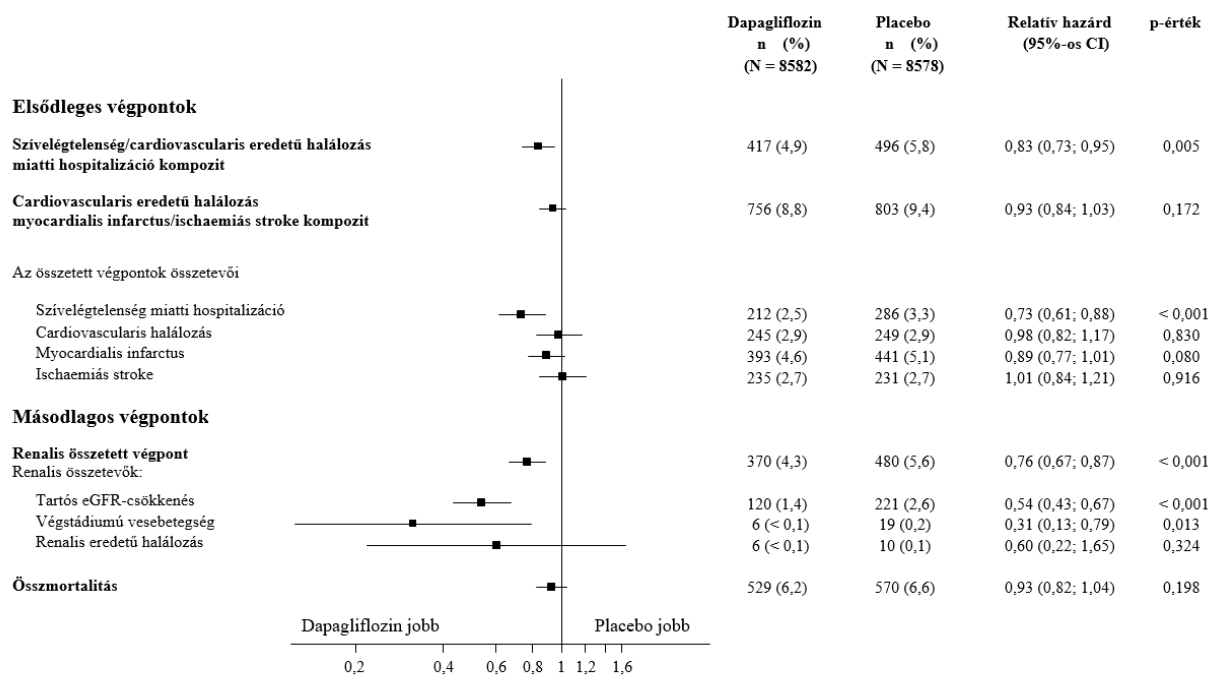
Kockázatnak kitett betegek

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

A kockázatnak kitett betegeket a periódus kezdetén a kockázatnak kitett betegek száma jelenti.
HR = relatív hazard; CI = konfidencia intervallum.

Az elsődleges és másodlagos végpontok eredményeit a 2. ábra mutatja. A dapagliflozin-kezelés placebóhoz viszonyított kedvező hatása nem igazolódott a jelentős cardiovascularis nemkívánatos események tekintetében ($p = 0,172$). Ezért a megerősítő vizsgálati eljárás részeként a renalis összetett végpontot és az összmortalitást nem vizsgálták.

2. ábra: Terápiás hatás az elsődleges összetett végpontok és összetevőik, valamint a másodlagos végpontok és összetevőik esetén



A renalis összetett végpont a meghatározása szerint: az eGFR tartós, igazolt, $\geq 40\%$ -os csökkenése, eGFR < 60 ml/perc/1,73 m²-re, és/vagy végstádiumú vesebetegség (dialysis ≥ 90 nap vagy vesetranszplantáció, tartós, igazolt eGFR < 15 ml/perc/1,73 m²) és/vagy renalis vagy cardiovasculáris eredetű halálozás.

A p-értékek kétoldalas próbával lettek meghatározva. A másodlagos végpontok és az egyes összetevők p-értékei nominálisak. Az első eseményig eltelt időt a Cox-féle arányos hazard modellel elemezték. Az egyes összetevők esetén az első események száma minden egyes összetevő esetén az első esemény aktuális száma, és nem adódik hozzá az összetett végpontban lévő események számához.

CI = konfidencia intervallum.

Nephropathia

A dapagliflozin csökkentette az igazolt, tartós eGFR-csökkenésből, végstádiumú vesebetegségből, renalis vagy cardiovasculáris eredetű halálozásból álló kompozit eseményeinek előfordulási gyakoriságát. A csoportok közötti különbséget a renalis összetevők eseményeinek csökkenése adta: tartós eGFR-csökkenés, végstádiumú vesebetegség és renalis eredetű halálozás (2. ábra).

A nephropathiáig eltelt idő relatív hazardja (tartós eGFR-csökkenés, végstádiumú vesebetegség és renalis eredetű halálozás) 0,53 volt (95%-os CI 0,43; 0,66) a dapagliflozin-kezelésnél, a placebohoz képest.

Továbbá, a dapagliflozin-kezelés csökkentette a tartós albuminuria újabb megjelenését (relatív hazard 0,79 [95%-os CI 0,72; 0,87]), és a macroalbuminuria nagyobb regressziójához vezetett (relatív hazard 1,82 [95%-os CI 1,51; 2,20]), a placebohoz viszonyítva.

Vesekárosodás

Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek CKD 3A (eGFR ≥ 45 - < 60 ml/perc/1,73 m²) Dapagliflozin

A dapagliflozin hatásosságát egy olyan, diabeteses betegek körében végzett, célzott vizsgálat során értékelték, eGFR ≥ 45 - < 60 ml/perc/1,73 m² érték mellett, akiknél a szokásos kezelés inadekvát glikémiás kontrollhoz vezetett. A dapagliflozin-kezelés, a placebohoz képest, a HbA1c-szint és a testtömeg csökkenését eredményezte (lásd 5. táblázat).

5. táblázat: Diabeteses betegek körében végzett dapagliflozin-kezelés, placebokontrollos vizsgálati eredményei a 24. héten, eGFR \geq 45 - < 60 ml/perc/1,73 m² érték mellett

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Kiindulási érték (átlag)	8,35	8,03
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás ^b	-0,37	-0,03
Placebóhoz viszonyított különbség ^b (95%-os CI)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Testtömeg (kg)		
Kiindulási érték (átlag)	92,51	88,30
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett százalékos változás ^c	-3,42	-2,02
Placebóhoz viszonyított százalékos különbség ^c (95%-os CI)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

^a Metformin vagy metformin-hidroklorid volt a szokásos kezelés része, sorrendben a betegek 69,4%-ánál a dapagliflozin-csoportban és 64,0%-ánál a placebocsoportban.

^b A kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga

^c A kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlagából származó adat.

* p < 0,001

A dapagliflozinnal végzett kezelés a 24. hétre azt igazolta, hogy az éhomi plazma glükózsint csökkent: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl), a placebóhoz viszonyított 0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) értékhez képest (p < 0,001), és az ülő helyzetben mért szisztolés vérnyomás csökkent: -4,8 Hgmm, a placebóhoz viszonyított -1,7 Hgmm értékhez képest (p < 0,05).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Qtern vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a 2-es típusú diabetes kezelésében (lásd 4.2 pont, Gyermekek és serdülők).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Szaxagliptin/dapagliflozin kombináció: Összességében a szaxagliptin és a dapagliflozin független dózisaikhoz képest a szaxagliptin és a dapagliflozin farmakokinetikai tulajdonságait nem befolyásolta klinikailag jelentős módon, amikor szaxagliptin/dapagliflozin fix dóziséjú kombináció formájában adták.

Az alábbiak a szaxagliptin/dapagliflozin fix dóziséjú kombinációjának farmakokinetikai tulajdonságait tükrözik, kivéve, ha jelzésre kerül, hogy a bemutatott adatok a szaxagliptin vagy a dapagliflozin alkalmazásából származnak.

A Qtern 5 mg/10 mg tableta és a külön-külön adott 5 mg szaxagliptin és 10 mg dapagliflozin tableta bioekvivalenciáját egyetlen adag éhomra történő adását követően egészséges vizsgálati alanyoknál igazolták. A dapagliflozin és a szaxagliptin illetve fő metabolitjának farmakokinetikája hasonló volt egészséges személyeknél és 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél.

A szaxagliptin/dapagliflozin fix dóziséjú kombinációjának nagy zsírtartalmú étellel történő adása a dapagliflozin C_{max}-át legfeljebb 35%-kal csökkentette, és a T_{max}-át megközelítőleg 1,5 órával megnyújtotta, de az éhomi állapothoz képest nem változtatta meg az AUC-t. Ezeket a változásokat nem tartják klinikailag jelentősnek. Nem észlelték, hogy a táplálék hatással lenne a szaxagliptinre. Ez gyógyszer adható étellel vagy anélkül is.

Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel

Szaxagliptin/dapagliflozin kombináció: A szaxagliptin/dapagliflozin fix dózisú kombinációjával és más gyógyszerekkel interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Ilyen vizsgálatokat az egyes hatóanyagokkal végeztek.

Szaxagliptin: *In vitro* vizsgálatokban sem a szaxagliptin, sem annak fő bomlásterméke nem gátolta a CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 vagy 3A4, illetve nem indukálta a CYP1A2, 2B6, 2C9 vagy 3A4 enzimek működését.

Dapagliflozin: Az *in vitro* vizsgálatokban a dapagliflozin nem gátolta a citokróm P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, és nem indukálta a CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A4 izoenzimeket. Ezért a dapagliflozin várhatóan nem változtatja meg az ezen enzimek által metabolizált, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek metabolikus clearance-ét.

Felszívódás

Szaxagliptin: Éhomi állapotban *per os* adagolást követően a szaxagliptin gyorsan felszívódott, a szaxagliptin és fő metabolitja a maximális plazmakoncentrációt (C_{max}) sorrendben 2 órán és 4 órán belül érte el (T_{max}). A szaxagliptin és fő metabolitjának C_{max} - és AUC-értékei a szaxagliptin dózis növelésével arányosan emelkedtek, és ezt a dózis-arányosságot legfeljebb 400 mg-os dózisokig észlelték. A szaxagliptin egyszeri, *per os* 5 mg-os dózisát követően egészséges egyéneknél a szaxagliptin átlagos plazma AUC-értéke 78 ng·óra/ml, a fő metabolitjáé pedig 214 ng·óra/ml volt. A megfelelő plazma C_{max} -értékek sorrendben 24 ng/ml és 47 ng/ml voltak. A szaxagliptin C_{max} és AUC esetén az intraindividuális variációs koefficiensek 12%-nál kisebbek voltak.

Dapagliflozin: Szájon át történő alkalmazást követően a dapagliflozin gyorsan és jól felszívódott. A dapagliflozin maximális plazmakoncentrációi (C_{max}) az éhomi alkalmazást követően rendszerint 2 órán belül kialakultak. A dapagliflozin napi egyszeri 10 mg-os dózisai után a dapagliflozin geometriai átlag steady state C_{max} - és AUC $_{\tau}$ -értéke sorrendben 158 ng/ml és 628 ng·óra/ml volt. Egy 10 mg-os dózis alkalmazása után a dapagliflozin abszolút orális biohasznosulása 78%.

Eloszlás

Szaxagliptin: Humán szérumban a szaxagliptinnek és fő metabolitjának *in vitro* fehérjekötődése elhanyagolható. Ezért a betegségek különböző állapotaiban (pl. vese- vagy májkárosodás) fellépő vérfehérjeszint-változások feltehetőleg nem befolyásolják a szaxagliptin eloszlását. A szaxagliptin megoszlási térfogata 205 l volt.

Dapagliflozin: A dapagliflozin megközelítőleg 91%-a kötődik a fehérjékhez. A fehérjekötődés nem változott a különböző kórállapotokban (pl. beszűkült vese- vagy májműködés). A dapagliflozin dinamikus egyensúlyi állapotú átlagos megoszlási térfogata 118 l volt.

Biotranszformáció

Szaxagliptin: A szaxagliptin biotranszformációját elsősorban a citokróm P450 3A4/5 (CYP3A4/5) mediálja. A szaxagliptin fő aktív metabolitja, az 5-OH-szaxagliptin szintén szelektív, reverzibilis kompetitív DPP-4 inhibitor, fele olyan hatékony mint a szaxagliptin.

Dapagliflozin: A dapagliflozin nagymértékben metabolizálódik, elsősorban dapagliflozin 3-O-glükuroniddá, ami egy inaktív metabolit. Sem a dapagliflozin 3-O-glükuronid, sem más metabolitok nem járulnak hozzá a glükózsztencsökkentő hatáshoz. A dapagliflozin 3-O-glükuronid kialakulását az UGT1A9 mediálja, ez az enzim jelen van a májban és a vesékben is, és embernél a CYP-mediálta metabolizmus csak jelentéktelen kiürülési útvonal volt.

Elimináció

Szaxagliptin: A szaxagliptin átlagos plazma terminális felezési ideje ($t_{1/2}$) 2,5 óra, fő metabolitjáé 3,1 óra, a plazma DPP-4 inhibíció átlagos $t_{1/2}$ -értéke 26,9 óra. A szaxagliptin a vesén és a májon keresztül is eliminálódik. Egyszeri 50 mg-os ^{14}C -szaxagliptin-dózist követően annak 24%-a szaxagliptin, 36%-a a fő metabolit formájában, valamint a teljes radioaktivitás 75%-a választódott ki a vizelettel. A szaxagliptin átlagos renális clearance-e (~230 ml/perc) nagyobb volt, mint az átlagos becsült glomerulus filtrációs ráta (~120 ml/perc), ami némi aktív renális kiválasztásra utal.

Dapagliflozin: A dapagliflozin átlagos terminális felezési ideje ($t_{1/2}$) a plazmában 12,9 óra volt egészséges alanyoknál a dapagliflozin egyszeri 10 mg-os *per os* dózist követően. Az intravénásan adott dapagliflozin átlagos teljes szisztémás clearance-e 207 ml/perc volt. A dapagliflozin és annak metabolitjai elsősorban a vizeletbe történő excretión keresztül eliminálódnak, amelyben kevesebb mint 2% a változatlan formájú dapagliflozin.

Linearitás

Szaxagliptin: A szaxagliptinnek és fő metabolitjának C_{\max} - és AUC-értékei a szaxagliptin dózissal arányosan növekedtek. Napi egyszeri ismételt adagolás során egyetlen dózisszintnél sem figyelték meg a szaxagliptinnek vagy fő metabolitjának az észrevehető akkumulációját. Tizennégy napon keresztül, napi egyszeri 2,5 mg-tól a 400 mg-ig terjedő szaxagliptin dózisok alkalmazása során a szaxagliptin és fő metabolitja clearance-ében nem észleltek sem dózis- sem időfüggőséget.

Dapagliflozin: A dapagliflozin-expozíció a 0,1 – 500 mg-os dózistartományban a dapagliflozin dózis növekedésének mértékével arányosan nőtt, és a farmakokinetikája a legfeljebb 24 hétig tartó, ismételt naponkénti adagolás mellett az idő múlásával nem változott.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Szaxagliptin: Egyetlen szaxagliptin adag után a kreatinin-clearance alapján besorolt enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (vagy végstádiumú vesebetegségben) a szaxagliptin átlagos AUC-értékei sorrendben 1,2-szer és legfeljebb 2,1-szer és 4,5-szer magasabbak voltak, mint az egészséges veseműködésű vizsgálati alanyoknál mért AUC-értékek. Az 5-OH-szaxagliptin AUC-értékei szintén emelkedettek voltak. A vesekárosodás mértéke nem befolyásolta a szaxagliptinnek vagy fő metabolitjának a C_{\max} -át.

Dapagliflozin: Dinamikus egyensúlyi állapotban (naponta egyszer 20 mg dapagliflozin 7 napig) a 2-es típusú diabetes mellitusban és enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő (iohexol plazma-clearance-szel meghatározva) betegeknél a dapagliflozin átlagos szisztémás expozíciója sorrendben 32%-kal, 60%-kal és 87%-kal volt magasabb, mint az egészséges veseműködésű, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. A 24 órás, vizelettel történő steady state glükóz-excretio nagymértékben függött a veseműködéstől, és a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, egészséges veseműködésű, vagy enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél sorrendben 85, 52, 18 és 11 g glükóz választódott ki naponta. A haemodialysis dapagliflozin-expozícióra gyakorolt hatása nem ismert.

Májkárosodás

Szaxagliptin: Az enyhe (Child-Pugh A stádium), közepesen súlyos (Child-Pugh B stádium) vagy súlyos (Child-Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél a szaxagliptin-expozíció sorrendben 1,1-szer, 1,4-szer és 1,8-szer volt magasabb, és a BMS-510849- (szaxagliptin metabolit) expozíció sorrendben 22%-kal, 7%-kal és 33%-kal volt alacsonyabb, mint amit egészséges májműködésű alanyoknál észleltek.

Dapagliflozin: Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh A és B stádiumú) betegeknel a dapagliflozin átlagos C_{max} és AUC-értéke sorrendben legfeljebb 12%-kal és 36%-kal volt magasabb, mint az egészséges, megfelelően párosított kontroll alanyoknál. Ezeket a különbségeket nem tartották klinikailag jelentősnek. A súlyosan beszűkült májműködésű (Child-Pugh C stádiumú) betegeknel a dapagliflozin átlagos C_{max} és AUC-értéke sorrendben 40%-kal és 67%-kal volt magasabb, mint az egészséges, megfelelően párosított kontroll alanyoknál.

Idősek

Szaxagliptin: Idős (65-80 éves) betegeknel a szaxagliptin AUC-értéke kb. 60%-kal nagyobb volt, mint a fiatal (18-40 éves) betegeknel. Ezt nem tekintik klinikai szempontból jelentős különbségnek, ezért kizárólag az életkor alapján nem javasolt a szaxagliptin adagját módosítani.

Dapagliflozin: Csak az életkor alapján a legfeljebb 70 éves betegeknel nincs klinikailag jelentős expozíció-növekedés. Ugyanakkor a veseműködés életkorfüggő csökkenése miatt az expozíció növekedése várható. Nincs elegendő adat ahhoz, hogy a 70 évnél idősebb betegek expozícióját illetően következtetést lehessen levonni.

Nemek

Szaxagliptin: Nőknél a szaxagliptin szisztémás expozíciós értékei megközelítőleg 25%-kal magasabbak voltak. Nem észlelték a szaxagliptin farmakokinetikai tulajdonságainak klinikailag jelentős különbségét férfiaknál és nőknél.

Dapagliflozin: A becslések szerint nőknél az átlagos dapagliflozin-AUC_{ss} megközelítőleg 22%-kal magasabb volt, mint férfiaknál.

Rassz

Szaxagliptin: A rasszt nem azonosították a szaxagliptin és metabolitjai látszólagos clearance-ének statisztikailag szignifikáns kovariánsaként.

Dapagliflozin: Nem volt klinikailag jelentős különbség a szisztémás expozícióban a fehér, a fekete bőrű vagy az ázsiai rasszok között.

Testtömeg

Szaxagliptin: A testtömegnek csekély és klinikailag nem jelentős hatása volt a szaxagliptin-expozícióra. Nőknél a szaxagliptin szisztémás expozíciós értékei megközelítőleg 25%-kal magasabbak voltak, de ezt a különbséget nem tartják klinikailag jelentősnek.

Dapagliflozin: A testtömeg növekedésével a dapagliflozin-expozíció csökkenését észlelték. Ennek következtében az alacsonyabb testtömegű betegeknel valamelyest magasabb lehet az expozíció, és a magasabb testtömegű betegeknel valamelyest alacsonyabb lehet az expozíció. Ugyanakkor az expozícióban mutatkozó különbségeket nem tartották klinikailag jelentősnek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A szaxagliptinnel vagy a dapagliflozinnal végzett hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási vagy karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Makákó majmokban a szaxagliptin a perifériás területeken (farok, ujjak, herezacskó és/vagy orr) reverzibilis bőrelváltozásokat (hegeket, kifelélyesedést és necrosist) okozott. A léziókat még nem okozó expozíció szintje (no effect level, NOEL) a napi 5 mg-os javasolt humán dózis (Recommended Human Dose, RHD) mellett kialakuló humán expozíció egyszerese a szaxagliptin, és kétszerese a fő metabolit esetében. A bőrelváltozások klinikai jelentősége nem ismert, és bőrelváltozásokat embernél nem észleltek.

A lépben, a nyirokcsomókban és a csontvelőben jelentkező, szövődménnyel nem járó, kismértékű, nem progresszív, immunrendszeri elváltozásokról, lymphoid hyperplasiáról számoltak be minden olyan állatfaj esetén, amelyet 7-szeres RHD-ről induló expozíciók mellett vizsgáltak.

A megfigyelhető hatást nem okozó szintnél nagyobb dózisokban adva, a szaxagliptin kutyáknál véres/nyákos székletürítéssel járó gastrointestinalis toxicitást, valamint enteropathiát okozott a javasolt humán dózis melletti humán expozíció 4-szeresénél a szaxagliptin, valamint a humán expozíció 2-szeresénél a fő metabolitja esetében. Az utódok testtömegére gyakorolt hatást nőstényeknél a 92., hímeknél a 120. posztnatális napig észlelték.

Reproduktív és fejlődési toxicitás

Toxicitás egyértelmű jeleivel járó nagy dózisok alkalmazásakor a szaxagliptin hatással volt a hím és nőstény patkányok fertilitására. A szaxagliptin patkányoknál vagy nyulaknál egyetlen vizsgált dózisban sem volt teratogén. Nagy dózisban a szaxagliptin patkányoknál a magzati medence csontosodásának csökkenését (fejlődésbeli visszamaradást), valamint csökkent magzati testtömeget (anyai toxicitás mellett) okozott, és a javasolt humán dózis mellett a NOEL a szaxagliptin esetében a humán expozíció 303-szorosa, a fő metabolit esetében a humán expozíció 30-szorosa volt. Nyulaknál a szaxagliptin hatása a vázrendszert érintő kisebb elváltozásokra korlátozódott, amit csak anyai toxicitást okozó dózisok mellett észleltek (a javasolt humán dózis mellett a NOEL a szaxagliptin esetében a humán expozíció 158-szorosa, a fő metabolit esetében a humán expozíció 224-szerese volt). Patkányokkal végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatokban a szaxagliptin anyai toxicitást okozó dózisokban a kölykök testtömegének csökkenését idézte elő, a javasolt humán dózis mellett a NOEL a szaxagliptin esetében a humán expozíció 488-szorosa, a fő metabolit esetében a humán expozíció 45-szerese volt. Az utódok testtömegére gyakorolt hatást nőstényeknél a 92., hímeknél a 120. posztnatális napig észlelték.

A dapagliflozin elválasztott fiatal patkányoknak történő közvetlen adása, valamint a késői vemhesség (a humán terhesség második és harmadik trimeszterének megfelelő időszak, az emberi vesék érése) és szoptatás alatti indirekt alkalmazása mind az utódok vesemedencéi és renalis tubulusai kítágulásának megnövekedett incidenciájával és/vagy annak súlyosbodásával járt.

Egy fiatakkori vizsgálatban, ahol a dapagliflozint a posztnatális 21. naptól a posztnatális 90. napig közvetlenül adagolták fiatal patkányoknak, minden dózisszinten a vesemedencék és renalis tubulusok dilatációjáról számoltak be (a vesék tömegének dóziszfüggő növekedésével és a vesék makroszkópos megnagyobbodásával). A kölyköknél vizsgált legalacsonyabb expozíciós dózis a maximális javasolt humán dózis ≤ 15 -szöröse volt. A megközelítőleg 1 hónapos regenerációs időszak alatt a vesemedencék és a renalis tubulusok fiatal állatoknál észlelt dilatációja nem fejlődött vissza teljesen.

Vemhes patkányoknak a gesztáció 6. napjától a 21. posztnatális napjáig adagolták a dapagliflozint, és a kölyköket *in utero*, valamint a szoptatáson keresztül indirekt expozíciónak tették ki. A kezelt anyaállatok felnőtt utódainál a vesemedence tágulat emelkedett előfordulási gyakoriságát vagy súlyosabb formáját észlelték, jóllehet, csak a legmagasabb vizsgált dózis mellett (a dapagliflozin-expozíció az anyánál 1415-ször és az utódoknál 137-szer magasabb, mint a maximális javasolt humán dózis melletti humán értékek). Egy kiegészítő fejlődési toxicitási vizsgálat csak a kölykök testtömegének dóziszfüggő csökkenésére korlátozódott, amit csak a napi ≤ 15 mg/kg-os dózis mellett észleltek (az expozíció az utódoknál ≤ 29 -szer magasabb, mint a maximális javasolt humán dózis melletti humán értékek). Az anyai toxicitás csak a legmagasabb vizsgált dózis mellett volt nyilvánvaló, és csak a testtömeg és a táplálékfogyasztás átmeneti csökkenésére korlátozódott. A fejlődési toxicitásra vonatkozó, észlelhető mellékhatást még nem okozó szint a maximális javasolt humán dózis melletti humán értékeknél 19-szer magasabb anyai szisztémás expozícióval járt.

A nyulakkal végzett embryo-foetalis fejlődési vizsgálatokban a dapagliflozin semmilyen vizsgált dózisban nem okozott sem anyai, sem fejlődési toxicitást. A legmagasabb vizsgált dózis a javasolt maximális humán dózis melletti szisztémás expozíció 1191-szeresének felelt meg. Patkányoknál a dapagliflozin a maximális javasolt humán dózis akár 1441-szeresét elérő expozícióban nem okozott sem embriolethalitást, és nem volt teratogén sem.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz (E460i)
Kroszkarmellóz-nátrium (E468)
Laktóz
Magnézium-sztearát (E470b)
Szilícium-dioxid fogászati célra (E551)

Filmbevonat

Poli(vinil-alkohol) (E1203)
Makrogol (3350)
Titán-dioxid (E171)
Talkum (E553b)
Sárga vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)

Jelölőfesték

Sellak
Indigókármin alumínium lakk (E132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PA/Alu/PVC-Alu buborékcsoomagolás
Kiszerelés: 14, 28 és 98 filmtabletta naptáros buborékcsoomagolásban.
Kiszerelés: 30 filmtabletta buborékcsoomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje

Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1108/001 14 filmtabletta

EU/1/16/1108/002 28 filmtabletta

EU/1/16/1108/003 98 filmtabletta

EU/1/16/1108/004 30 filmtabletta

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. július 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svédország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Qtern 5 mg/10 mg filmtabletta
szaxagliptin/dapagliflozin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg szaxagliptinnel egyenértékű szaxagliptin-hidrokloridot és 10 mg dapagliflozinnal egyenértékű dapagliflozin-propándiol-monohidrátot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a Betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

14 filmtabletta

28 filmtabletta

98 filmtabletta

30 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

qtern 5 mg/10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Qtern 5 mg/10 mg tableta
szaxagliptin/dapagliflozin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

NAPTÁROS BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Qtern 5 mg/10 mg tableta
szaxagliptin/dapagliflozin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H K S Z E C S P S Z O V

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Qtern 5 mg/10 mg filmtabletta szaxagliptin/dapagliflozin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Qtern és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Qtern szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Qtern-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Qtern-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Qtern és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Qtern-ben lévő hatóanyagok a szaxagliptin és a dapagliflozin. Mindkettő az úgynevezett „orális antidiabetikumok”, vagyis a szájon át szedhető vércukorszint-csökkentő gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezt a gyógyszert szájon át kell szedni a cukorbetegségre.

A Qtern-t a cukorbetegség „2-es típusú diabétesz mellitusznak” nevezett típusában alkalmazzák felnőtt betegeknel (18 éveseknel és idősebbeknel). Ha Önnek 2-es típusú diabétesz mellitusa van, akkor a hasnyálmirigye nem termel elegendő inzulint, vagy a szervezete nem képes az általa megfelelő mennyiségben termelt inzulint felhasználni. Ez magas vércukorszinthez vezet. A Qtern két hatóanyaga különböző módon hat, vagyis segíti vércukorszintjének a szabályozását, és a vizelettel eltávolítja a felesleges cukrot szervezetéből.

Qtern-t a 2-es típusú diabétesz kezelésére alkalmazzák, ha:

- a cukorbetegsége nem tartható kézben önmagában a szaxagliptinnel és a dapagliflozinnal, amikor azokat metforminnal és/vagy szulfonilureával együttesen alkalmazzák.
- már szaxagliptint és dapagliflozint is szed különálló tabletták formájában. Kezelőorvosa kérheti Önt arra, hogy váltson át erre a gyógyszerre.

Fontos, hogy továbbra is betartsa a kezelőorvosa, a gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által adott, a diétára és a testmozgásra vonatkozó tanácsait.

2. Tudnivalók a Qtern szedése előtt

Ne szedje a Qtern-t:

- ha allergiás a szaxagliptinre, a dapagliflozinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

- ha Önnek súlyos allergiás reakciója volt bármilyen más, hasonló gyógyszerre (például a DPP-4-gátlókra mint a szitagliptin, a linagliptin, az alogliptin, vagy az SGLT-2-gátlókra mint a kanagliflozin, empagliflozin), amit a vércukorszintje beállítására szedett.

Ne szedje a Qtern-t, ha a fentiek bármelyike igaz Önre. Ha nem biztos benne, akkor a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Qtern szedése előtt és az alkalmazása során beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha hasnyálmirigy-gyulladása (pankreatitisz) van vagy volt valaha. A hasnyálmirigy-gyulladás tüneteinek felsorolását lásd a 4. pontban.
- ha vérnyomáscsökkentő gyógyszert szed (antihipertenzív gyógyszerek) és a kórtörténetében alacsony vérnyomásbetegség szerepel (hipotónia). Erre vonatkozó további információkat alább, az „Egyéb gyógyszerek és a Qtern” c. részben talál.
- ha nagyon magas a vércukorszintje, ami kiszáradáshoz vezethet (mert szervezete túl sok testnedvet veszít). A folyadékvesztés (dehidráció) lehetséges tünetei a 4. pont elején vannak felsorolva. A Qtern szedésének elkezdése előtt mondja el kezelőorvosának, ha ezeknek a tüneteknek bármelyike fennáll Önnél.
- ha hányingere van vagy betegnek érzi magát, hány vagy lázas, vagy ha nem képes enni vagy inni. Ezek az állapotok kiszáradást okozhatnak. Kezelőorvosa a kiszáradás megelőzése érdekében arra kérheti Önt, hogy hagyja abba a Qtern szedését, amíg állapota nem rendeződik.
- ha közepesen súlyos vagy súlyos májbetegsége van.
- ha gyors fogyást, hányingert vagy hányást, hasi fájdalmat, túlzott szomjúságot, gyors és mély légzést, zavartságot, szokatlan álmoságot vagy fáradtságot észlel, édeskés szagúvá vált a lehelete, édes vagy fémcsípő ízű a szájában, vagy a vizeletének vagy a verejtékének szokásostól eltérő szaga van, azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat. Ezek a „diabéteszes ketoacidózis” tünetei lehetnek, egy olyan ritka, de súlyos, néha életet veszélyeztető problémáé, ami a cukorbetegségben, a vizeletében vagy a vérében található „ketontestek” emelkedett szintje következtében alakulhat ki, amit vizsgálatokkal lehet kimutatni. A diabéteszes ketoacidózis kialakulásának kockázata megnövekedhet a tartós koplalás, a túlzott alkoholfogyasztás, a kiszáradás, az inzulinadag hirtelen csökkentése, illetve nagyobb műtéti beavatkozás vagy súlyos betegség miatti magasabb inzulinszükséglet következtében.
- ha „1-es típusú cukorbetegsége” van (a szervezete egyáltalán nem termel inzulint). A Qtern nem alkalmazható ennek a kezelésére.
- ha súlyos túlérzékenységi (allergiás) reakciója van vagy volt, vagy felmerül annak gyanúja. A súlyos allergiás reakció tüneteinek felsorolását lásd a 4. pontban.
- ha gyakran van húgyúti fertőzése.
- ha kórtörténetében súlyos szívbetegség szerepel.
- ha szívelégtelenségben szenved, vagy fennáll a szívelégtelenség kialakulásának olyan egyéb kockázati tényezője, mint például a vesebetegség. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja a szívelégtelenség okozta panaszokról és tünetekről. A teljesség igénye nélkül a tünetek közé tartozhat a fokozódó légszomj, a testtömeg gyors növekedése és a lábak dagadása (lábödéma). Azonnal keresse fel kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha ezeknek a tüneteknek bármelyiket észleli.
- ha komoly ízületi fájdalma van.
- ha a szervezete fertőzésekkel szembeni védekezőképessége lecsökkent, például, ha olyan betegsége van, mint az AIDS vagy szervátültetésen esett át.
- ha vércukorszint csökkentő gyógyszert szed, mint például a szulfonilurea (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Qtern” részt).

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, (vagy nem biztos benne), akkor a Qtern alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A diabéteszes bőrelváltozások (olyan bőrkárosodások, mint például a hólyagok vagy a fekélyek) a cukorbetegség gyakori szövődményei. Bőrkiütések jelentkezését figyelték meg a szaxagliptin és a dapagliflozin önálló alkalmazása esetén is (lásd 4. pont). Javasolt, hogy kövesse kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek a bőrápolásra vonatkozó tanácsait. Keresse fel kezelőorvosát, ha a bőrén felhólyagosodást talál, mivel ez a bullózus pemphigoid nevű bőrbetegség tünete lehet. Kezelőorvosa arra kérheti, hogy hagyja abba a Qtern alkalmazását.

Minden cukorbeteg számára fontos, hogy rendszeresen ellenőrizze lábait, és kövesse a gondozását végző egészségügyi szakember lábápolásra vonatkozó, minden egyéb tanácsát.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a nemi szervein vagy a nemi szervek és a végbélnyílás közötti területen fájdalmat, érzékenységet, bőrpírt vagy duzzanatot tapasztal, láz vagy rossz általános közérzet mellett. Ezek a tünetek egy ritka, de súlyos vagy akár életveszélyes fertőzés jelei is lehetnek, amelynek a gát nektrotizáló faszciitisze vagy Fournier-gangrénéa a neve, és amely elpusztítja a bőr alatti szöveteket. A Fournier-gangrénéa azonnali kezelést igényel.

Veseműködés

A Qtern szedésének elkezdése előtt ellenőrizni kell a veseműködését. A gyógyszeres kezelés során kezelőorvosa évente legalább egyszer ellenőrzi az Ön veseműködését. Gyakoribb ellenőrzésekre is szükség lehet romló veseműködésű betegeknél.

Vizeletvizsgálatok

A Qtern hatása miatt a gyógyszer szedésének ideje alatt a vizelet cukor vizsgálatának eredménye pozitív lesz.

Gyermekek és serdülők

A Qtern alkalmazása nem javasolt 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők számára, mert ezekben a betegcsoportokban nem vizsgálták e gyógyszer hatását.

Egyéb gyógyszerek és a Qtern

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy elmondja kezelőorvosának:

- ha olyan gyógyszert szed, ami megnöveli a kiürített vizelet mennyiségét a szervezetéből (vízhajtó). Lehet, hogy kezelőorvosa arra kéri majd, hogy hagyja abba a Qtern szedését. A szervezetből történő túl sok folyadékvesztés lehetséges jelei a 4. pont elején vannak felsorolva.
- ha egyéb vércukorszint csökkentő gyógyszert szed, mint például a szulfonilurea (például a glimepirid). Az alacsony vércukorszint (hipoglikémia) kialakulásának elkerülése érdekében, kezelőorvosa elrendelheti ezen egyéb gyógyszerek adagjának csökkentését.
- ha az alábbi hatóanyagok bármelyikét tartalmazó gyógyszereket szedi, amelyek hatással lehetnek Qtern lebomlására a szervezetében. Kezelőorvosa arra kérheti, hogy gyakrabban ellenőrizze vércukorszintjét, amíg ezeket a gyógyszereket szedi:
 - Karbamazepin, fenobarbitál vagy fenitoin, amiket görcsrohamok vagy krónikus fájdalom leküzdésére alkalmaznak.
 - Dexametazon – szteroid, amit a szervezet különböző részei vagy szervei gyulladásának kezelésére alkalmaznak.
 - Rifampicin, ami olyan fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikum, mint például a tüdőbaj (tuberkulózis).
 - Ketokonazol, amit a gombás fertőzések kezelésére alkalmaznak.
 - Diltiazem, amit az angina (mellkasi fájdalom) kezelésére és a vérnyomás csökkentésére alkalmaznak.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, vagy nem biztos benne, akkor a Qtern szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. A Qtern alkalmazása a terhesség alatt nem javasolt. Kezelőorvosa a gyógyszer szedésének felfüggesztését fogja kérni, ha teherbe esik. Beszéljen kezelőorvosával arról, hogy mi a terhessége alatti vércukorszint beállítás legjobb módja.

Nem alkalmazhatja a Qtern-t, ha szoptat. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer bejut-e az anyatejbe. A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha szoptatni szeretne vagy ha szoptat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Qtern várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a szerszámok és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha a gyógyszer szedése alatt szédül, ne vezessen gépjárművet vagy ne használjon semmilyen szerszámot vagy ne kezeljen gépeket. Amikor ezt a gyógyszert együttesen alkalmazza olyan, köztudottan hipoglikémiát okozó gyógyszerrel, mint például a szulfonilurea, a szedése túl alacsony vércukorszintet (hipoglikémia) okozhat, ami olyan tüneteket idézhet elő, mint a remegés, a verejtékezés, és a látásában bekövetkező változás, és befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Qtern laktózt tartalmaz

A Qtern laktózt (tejcukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Qtern nátriumot tartalmaz

A Qtern kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Qtern-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Mennyit kell szednie?

- Az ajánlott adag naponta egy tablettá.

A gyógyszer szedése

- A tablettát egészben, egy fél pohár vízzel kell lenyelni.
- A tablettát beveheti étellel vagy anélkül is.
- A tablettát a nap folyamán bármikor beveheti. Célszerű naponta azonos időben bevenni, mert ez segít abban, hogy eszébe jusson a bevétel ideje.

Kezelőorvosa más gyógyszereket is felírhat vércukorszintjének csökkentésére. Ne felejtse, hogy ezeket az egyéb gyógyszereket a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Ez segít az egészsége szempontjából a legjobb eredményt elérni.

Diéta és testmozgás

A cukorbetegség kézbe tartása érdekében továbbra is diétáznia és mozognia kell, még akkor is, ha ezt a gyógyszert szedi. Ezért fontos, hogy betartsa kezelőorvosa, a gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által adott, a diétára és testmozgásra vonatkozó tanácsokat. Különösen fontos, hogy ha diabéteszes súlycsökkentő étrendet tart, azt továbbra is tartsa be, amíg a Qtern-t szedi.

Ha az előírtnál több Qtern-t vett be

Ha az előírtnál több Qtern tablettát vett be, azonnal beszéljen egy orvossal vagy menjen kórházba. Vigye magával a gyógyszer csomagolását.

Ha elfelejtette bevenni a Qtern-t

Mit kell tennie, ha elfelejtette bevenni a tablettát?

- Ha még nem telt el 12 óra azóta, hogy be kellett volna vennie az adagot, vegye be a Qtern adagot, amint eszébe jut. Majd a következő adagját a szokott időben vegye be.
- Ha több mint 12 óra telt el azóta, hogy be kellett volna vennie az adagját, hagyja ki az elfelejtett adagot. Majd a következő adagját a szokott időben vegye be.
- Ne vegyen be kétszeres adag Qtern-t a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Qtern szedését

Ne hagyja abba úgy a Qtern szedését, amíg nem beszélt előbb kezelőorvosával. Vércukorszintje megemelkedhet e nélkül a gyógyszer nélkül.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a Qtern szedését, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

- **Súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció, angioödéma)**, amely ritkán fordul elő (1000 -ból legfeljebb 1 beteget érinthet) és tünetei közé tartozhat:
 - bőrkiütés,
 - kiemelkedő vörös foltok a bőrén (csalánkiütés),
 - az arc, az ajkak, a nyelv és a garat feldagadása, ami légzési vagy nyelési nehézséget okozhat.Lehet, hogy kezelőorvosa felír Önnek egy gyógyszert az allergiás reakció kezelésére, és egy másik gyógyszert a cukorbetegségére.
- **Hasnyálmirigy-gyulladás**, nem gyakori előfordulása (100 -ból legfeljebb 1 beteget érinthet): a hasnyálmirigy-gyulladás tünetei közé tartozik az erős és tartós hasi fájdalom (gyomortájon), ami a hátba is sugározhat, valamint hányinger és hányás.
- **Kiszáradás (dehidráció) (túl sok folyadékvesztés)**, ami nem gyakori előfordulása.
A kiszáradás tünetei:
 - nagyon száraz vagy összeragadó száj, erős szomjúságérzés,
 - nagyfokú álmoság vagy fáradtság,
 - kevés vizelet ürítése vagy egyáltalán nincs vizeletürítés,
 - gyors szívverés.
- **Húgyúti fertőzés**, ami gyakran fordul elő (10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet).
A súlyos húgyúti fertőzés jelei:
 - láz és/vagy hidegrázás,
 - vizeletürítés közben jelentkező égő érzés,
 - hát- vagy derékfájás.Bár nem gyakran fordul elő, ha vért lát a vizeletében, azonnal szóljon kezelőorvosának.
- **Alacsony vércukorszint (hipoglikémia)**, nagyon gyakori előfordulása (10 -ből több mint 1 beteget érinthet), ha egyéb olyan, cukorbetegségre ható gyógyszerekkel együtt alkalmazták, amelyekről ismert, hogy hipoglikémiát idéznek elő.
Az alacsony vércukorszint jelei:
 - remegés, verejtékezés, kifejezett nyugtalanságérzés, gyors szívverés,
 - éhségérzet, fejfájás, a látásban bekövetkező változás,

- a hangulat megváltozása vagy zavartságérzés.
Kezelőorvosa elmondja Önnek, miként kezelje az alacsony vércukorszintet, és mit tegyen, ha a fenti jelek bármelyikét észleli.
- **Diabéteszes ketoacidózis**, ami ritkán fordul elő.
A diabéteszes ketoacidózis tünetei a következők (szintén lásd 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”):
 - vizeletében vagy vérében magasabb a „ketontestek” szintje,
 - gyors fogyás,
 - hányinger, hányás,
 - hasi fájdalom,
 - túlzott szomjúság,
 - gyors és mély légzés,
 - zavartság,
 - szokatlan álmoság vagy fáradtság,
 - édeskés szagú lehelet, édes vagy fémess szájíz, vagy a vizelet vagy a verejték szokásostól eltérő szaga.
 A tünetek a vércukorszinttől függetlenül alakulnak ki. Kezelőorvosa úgy határozhat, hogy átmenetileg vagy tartósan leállítja a Qtern-kezelést.
- **A gát nekrotizáló faszciitisz vagy Fournier-gangrén**a, ami a nemi szervek vagy a nemi szervek és a végbélnyílás közötti terület súlyos lágyrészfertőzése, nagyon ritkán fordul elő (10 000 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet).

Hagyja abba a Qtern szedését, és azonnal forduljon orvoshoz vagy egy, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, ha a fenti súlyos mellékhatások bármelyikét észleli.

**Egyéb mellékhatások, amikor a Qtern-t önmagában vagy metforminnal kombinációban szedik:
Nagyon gyakori**

- felső légutak fertőzései közé tartozik:
 - a mellkas vagy a tüdők fertőzése,
 - a melléküregek fertőzése, az arcüregi és a szemüregben kialakuló fájdalommal és feszülés érzéssel (színuszitisz),
 - az orrüreg vagy a torok gyulladása (nazofaringitisz) (tünetei közé tartozhat a megfázás vagy a torokfájás).

Gyakori

- a hímvesztő vagy a hüvely genitális fertőzése (gombás fertőzés) (a tünetek közé tartozhat az irritáció, a viszketés, a szokatlan váladékozás vagy szag),
- hátfájás,
- a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizelet ürítése vagy gyakoribb vizeletürítés,
- a vér koleszterin- vagy zsírszintjének a megváltozása (vérvizsgálatok jelzik),
- a vörösvértestek számának növekedése a vérében (vérvizsgálatok jelzik),
- a veseműködést jelző kreatinin-klirensz csökkenése (vérvizsgálatok jelzik) a kezelés elkezdésekor,
- szédülés,
- fáradtság,
- erős ízületi fájdalom (artralgia),
- hasi fájdalom és emésztési zavarok (diszpepszia),
- hányinger,
- hasmenés,
- a gyomornyalvóhártya vagy a bélnyálkahártya gyulladása, amit rendszerint egy fertőzés okoz (gastroenteritisz),
- fejfájás, izomfájdalom (mialgia),
- hányás, a gyomornyalvóhártya gyulladása (gasztritisz),
- bőrkiütés.

Nem gyakori

- szomjúság,
- székrekedés,
- éjszakai felébredés, mert vizelnie kell,
- szájszárazság,
- testtömegcsökkenés,
- a kreatininszint megemelkedése (laboratóriumi vérvizsgálatok jelzik) a kezelés elkezdésekor,
- a karbamidszint megemelkedése (laboratóriumi vérvizsgálatok jelzik),
- bőrküüések, amik lehetnek kiemelkedő dudorok, bőrirritáció vagy kellemetlen viszketés,
- a hímvessző-merevedés elérésének vagy fenntartásának zavara (erektilis diszfunkció),
- gombás fertőzés,
- túlérzékenységi reakciók,
- viszketés a nemi szervek környékén (genitális pruritusz vagy vulvovaginális pruritusz) vagy diszkomfort érzés vizeletürítés során.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- a bőr felhólyagosodása (bullózus pemphigoid).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Qtern-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP, Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Qtern?

- A hatóanyagok a szaxagliptin és a dapagliflozin.
Tablettánként 5 mg szaxagliptinnek megfelelő szaxagliptin-hidrokloridot és 10 mg dapagliflozinnak megfelelő dapagliflozin-propándiol-monohidrátot tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 - tablettá mag: mikrokristályos cellulóz (E460i), kroszkarmellóz-nátrium (E468) (lásd 2. pont, „A Qtern nátriumot tartalmaz”), laktóz (lásd 2. pont, „A Qtern laktózt tartalmaz”), magnézium-sztearát (E470b), szilícium-dioxid fogászati célra (E551).
 - filmbevonat: poli(vinil-alkohol) (E1203), makrogol (3350), titán-dioxid (E171), talkum (E553b), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172).
 - jelölőfesték: sellak, indigókármin alumínium lakk (E132).

Milyen a Qtern külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Qtern 5 mg/10 mg filmtabletta világosbarna vagy barna, mindkét oldalán domború, 0,8 cm kerek filmbevonatú tabletták, az egyik oldalán „5/10”, a másik oldalán „1122” kék színű jelzéssel.

A Qtern 5 mg/10 mg tabletták alumínium buboréksomagolásban, 14, 28 vagy 98 filmtablettát tartalmazó naptáros buboréksomagolás, valamint 30 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolás kiszerelésben kapható.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

Gyártó

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svédország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 4455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.