

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Qtern 5 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur saxagliptin hýdróklóríð sem jafngildir 5 mg saxagliptin og dapagliflozin propanediol einhýdrat sem jafngildir 10 mg dapagliflozin.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 40 mg af laktósa (vatnsfríum).

Qtern inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Ljósbrún til brún, tvíkúpt, 0,8 cm kringlótt, filmuhúðuð tafla, með „5/10“ prentað á aðra hliðina og „1122“ á hina hliðina, með bláu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Qtern (föst samsetning með saxagliptini og dapagliflozini) er ætlað fullorðnum sjúklingum 18 ára og eldri með sykursýki af tegund 2:

- til þess að bæta blóðsykursstjórnun þegar metformin og/eða sulfonýlurea og annað af virku efnunum í Qtern, veita ekki nægjanlega stjórn á blóðsykri,
- sem nú þegar nota dapagliflozin og saxagliptin í sitthvoru lagi.

(Sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1 varðandi fyrirliggjandi gögn um rannsóknir á samsettri meðferð.)

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er ein 5 mg saxagliptin/10 mg dapagliflozin tafla einu sinn á sólarhring (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Nota má Qtern hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi.

Ekki á að hefja meðferð með Qtern hjá sjúklingum með gaukulsíunarhraða (GFR) < 60 ml/mín. og hætta skal meðferð ef gaukulsíunarhraði er stöðugt undir 45 ml/mín. Einnig á ekki að nota það hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.4, 4.8 5.1 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Nota má lyfið hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrastarfsemi. Meta skal sjúklinga með miðlungsmikið skerta lifrastarfsemi áður en meðferð er hafin og meðan á meðferð stendur. Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Engar takmarkanir sem eingöngu byggjast á aldri eru um notkun. Hins vegar þarf að taka tillit til nýrnastarfsemi og hættu á vökvaskorti hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára). Byggt á mjög takmarkaðri reynslu af meðferð sjúklinga, 75 ára og eldri, er ekki ráðlagt að hefja meðferð með Qtern hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun lyfsins hjá börnum á aldrinum 0 til <18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Qtern á að taka inn einu sinni á sólarhring. Taka má lyfið með eða án fæðu hvenær dagsins sem er. Töfluna á að gleypa í heilu lagi.

Ef skammtur gleymist og 12 klst. eða meira eru að næsta skammti á að taka skammtinn. Ef skammtur gleymist og minna en 12 klst. eru að næsta skammti á að sleppa skammtinn og taka næsta skammt á venjulegum tíma.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, eða saga um alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðafnæmisviðbrögð, bráðafnæmislost og ofnæmisbjúg, við einhverjum dípeptídýl peptídasa-4 (DPP-4) hemli eða einhverjum hemli SGLT-2 (sodium-glucose co-transporter 2) (sjá kafla 4.4, 4.8 og 6.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Bráð brisbólga

Notkun DPP-4 hemla hefur verið tengd við hættu á bráðri brisbólgu. Upplýsa þarf sjúklinga um einkenni bráðrar brisbólgu: viðvarandi, verulegur kviðverkur. Ef grunur er um brisbólgu, skal hætta notkun lyfsins; ef bráð brisbólga er staðfest, skal ekki hefja meðferð með lyfinu aftur. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um brisbólgu.

Eftir markaðssetningu saxagliptins hefur verið greint frá bráðri brisbólgu sem aukaverkun.

Eftirlit með nýrnastarfsemi

Verkun dapagliflozins á blóðsykur er háð nýrnastarfsemi, og verkun er minni hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi og er líklega engin hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín.), komu aukaverkanirnar hækkun kreatínins, fosförs, kalkkirtlahormóns og lágþrýstingur fram hjá hærra hlutfalli þeirra sem fengu dapagliflozin samanborið við lyfleysu. Ekki á að hefja meðferð með Qtern hjá sjúklingum með GFR < 60 ml/mín og hætta skal meðferð ef gauksulsunarhraði er stöðugt undir 45 ml/mín. Qtern hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín.) eða með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Ráðlagt er að hafa eftirlit með nýrnastarfsemi samkvæmt eftirfarandi:

- Áður en meðferð með lyfinu hefst og að minnsta kosti árlega eftir það (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).
- Áður en samhliðameðferð með lyfjum, sem geta skert nýrnastarfsemi, hefst og reglulega eftir það.
- Ef nýrnastarfsemi nálgast að vera miðlungsmikið skert, að minnsta kosti 2 til 4 sinnum á ári. Ef nýrnastarfsemi fer endurtekið undir GFR < 45 ml/mín., skal stöðva meðferð með Qtern.

Notkun hjá sjúklingum í hættu á vökvaskorti, lágþrýstingi og/eða blóðsaltaójafnvægi

Vegna verkunar dapagliflozins, eykur Qtern þvagræsinguna sem veldur vægri blóðþrýstingslækkun (sjá kafla 5.1), sem getur verið greinilegri hjá sjúklingum með mjög háa blóðsykursþéttni.

Ekki er ráðlagt að nota lyfið hjá sjúklingum sem eru í hættu á vökvaskorti (t.d. nota hávirkniþvagræsilyf) (sjá kafla 4.5) eða eru með vökvaskort, t.d. vegna bráðra veikinda (eins og t.d. bráðra sjúkdóma í meltingarvegi með ógleði, uppköstum eða niðurgangi).

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum þar sem lækun blóðþrýstings af völdum dapagliflozins getur varið varhugaverð, eins og hjá sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm, sjúklingum sem taka blóðþrýstingslækkandi lyf með sögu um lágþrýsting eða hjá öldruðum sjúklingum.

Ef upp koma tilfallandi sjúkdómar hjá sjúklingum sem fá Qtern, sem geta leitt til vökvaskorts, er ráðlagt að hafa náðið eftirlit með vökvajafnvægi (t.d. líkamsskoðun, blóðþrýstingsmælingar, próf á rannsóknarstofu þ.m.t. blóðkornaskil) og eftirlit með blóðsöltum. Ráðlagt er að gera tímabundið hlé á meðferð með lyfinu hjá sjúklingum sem verða fyrir vökvaskorti, þar til vökvajafnvægi hefur náðst (sjá kafla 4.8).

Notkun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi

Takmörkuð reynsla er af notkun í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Útsetning fyrir dapagliflozini og saxagliptini eykst hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2). Nota má Qtern hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Meta skal sjúklinga með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi áður en meðferð er hafin og meðan á meðferð stendur. Notkun lyfsins er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæf tilvik af ketónblóðsýringu af völdum sykursýki, þ.m.t. lífshættuleg og banvæn tilvik, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með SGLT2 hemli, dapagliflozini meðtalið. Í þó nokkrum þessara tilvika voru einkennin ódæmigerð, með aðeins í meðallagi mikla hækkun á blóðsykursgildum, eða undir 14 mmól/l (250 mg/dl). Ekki er vitað hvort stærri skammtar af dapagliflozini auka líkur á ketónblóðsýringu.

Hafa verður í huga hættuna á ketónblóðsýringu ef ósértæk einkenni koma fram, svo sem ógleði, uppköst, lystarleysi, kviðverkir, mikill þorsti, öndunarerfiðleikar, ringlun, óvanaleg þreyta eða syfja. Tafarlaust skal meta sjúklinga með tilliti til ketónblóðsýringar ef þeir fá þessi einkenni, óháð blóðsykursgildum.

Stöðva skal meðferð með Qtern strax hjá sjúklingum þar sem grunur leikur á ketónblóðsýringu eða þar sem ketónblóðsýring er staðfest.

Gera skal hlé á meðferð hjá sjúklingum sem leggjast inn á sjúkrahús vegna stórra aðgerða eða skyndilegra alvarlegra veikinda. Ráðlagt er að fylgjast með ketóngildum hjá þessum sjúklingum. Ketóngildi á frekar að mæla í blóði en í þvagi. Hefja má meðferð með dapagliflozini aftur þegar ketóngildi eru eðlileg og ástand sjúklings er orðið stöðugt.

Áður en meðferð með Qtern er hafin skal fara yfir þætti í sjúkrasögu sjúklings sem gætu aukið hættu á ketónblóðsýringu.

Sjúklingar sem geta verið í meiri hættu á að fá ketónblóðsýringu eru meðal annars sjúklingar með takmarkaða betafrumuvirkni (t.d. sjúklingar með sykursýki af tegund 2 með lágt magn C-peptíða, eða mótefnatengda sykursýki hjá fullorðnum (latent autoimmune diabetes in adults (LADA)) eða sjúklingar með sögu um brisbólgu), sjúklingar með sjúkdóma sem leiða til takmörkunar á inntöku fæðu eða verulegrar ofþornunar, sjúklingar þar sem insúlínskammtur hefur verið minnkaður og sjúklingar með aukna insúlínþörf vegna skyndilegra veikinda, skurðaðgerðar eða misnotkunar áfengis. Nota skal SGLT-2 hemla með varúð hjá þessum sjúklingum.

Ekki er ráðlagt að hefja að nýju meðferð með SGLT-2 hemli hjá sjúklingum sem fengu ketónblóðsýringu meðan þeir voru á meðferð með SGLT-2 hemli, nema að kennsl hafi verið borin á annan skýran áhættuþátt og hann lagfærður.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Qtern hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og ekki skal nota dapagliflozin til meðferðar hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1. Í rannsóknnum á sykursýki af tegund 1 með dapagliflozini var algennt að tilkynnt væri um ketónblóðsýringu.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik drepmyndandi fellsbólgu í spöng (einnig kallað Fourniers drep) hjá sjúklingum af báðum kynjum sem taka SGLT2-hemla (sjá kafla 4.8). Þetta er mjög sjaldgæf en alvarleg aukaverkun sem getur verið lífshættuleg og þarfnast skurðaðgerðar og sýklalyfjameðferðar.

Sjúklingum skal ráðlagt að leita til læknis ef þeir finna fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða spangarsvæði (perineal area) ásamt hita eða lasleika. Hafa verður í huga að annaðhvort sýking í þvag- og kynfærum eða graftarkýli við spöng geta verið undanfari drepmyndandi fellsbólgu. Ef grunur vaknar um drepmyndandi fellsbólgu (Fourniers drep) á að hætta meðferð með Qtern og hefja tafarlaust meðferð (þ.m.t. sýklalyfjameðferð og skurðaðgerð) við fellsbólgu.

Ofnæmisviðbrögð

Qtern má ekki nota hjá sjúklingum sem hafa fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð við DPP-4 hemli eða SGLT-2 hemli (sjá kafla 4.3).

Eftir markaðssetningu saxagliptins, þ.m.t. aukaverkanatilkynningar og klínískar rannsóknir, hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum við notkun saxagliptins: alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmislost og ofnæmisbjúgur. Stöðva skal töku Qtern ef grunur er um alvarleg ofnæmisviðbrögð. Meta skal tilvikið og hefja annarskonar meðferð við sykursýki (sjá kafla 4.8).

Þvagfærasýkingar

Í heildargreiningu gagna um öryggi var oft greint frá þvagfærasýkingum hjá öllum 3 meðferðarhópnum: 5,7 % í hópnum sem fékk saxagliptin ásamt dapagliflozini og metformini, 7,4 % í hópnum sem fékk saxagliptin ásamt metformini og 5,6 % í hópnum sem fékk dapagliflozin ásamt metformini í 52 vikur (sjá kafla 4.8). Einnig var oft greint frá þvagfærasýkingum í klínískum rannsóknnum á saxagliptini og dapagliflozini.

Þvagsýklasótt (urosepsis) og nýra- og skjóðubólga (pyelonephritis)

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá alvarlegum þvagfærasýkingum þ.m.t. þvagsýklasótt og nýra- og skjóðubólgu sem kröfðust innlagnar á sjúkrahús hjá sjúklingum sem fengu dapagliflozin og aðra SGLT2 hemla. Meðferð með SGLT2 hemli eykur hættu á þvagfærasýkingum. Meta skal sjúklinga með tilliti einkenna um þvagfærasýkingar og meðhöndla tafarlaust ef ástæða er til (sjá kafla 4.8).

Aldraðir

Meiri líkur eru á að aldraðir sjúklingar séu með skerta nýrnastarfsemi og þeir gætu verið í meiri hættu á vökvaskorti. Einnig eru aldraðir sjúklingar líklegri til að vera á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem geta valdið vökvaskorti og/eða breytingum á nýrnastarfsemi [eins og ACE-hemlar eða angiotensin II viðtakablokkar af gerð I (ARB)]. Þess vegna þarf að taka tillit til nýrnastarfsemi og hættunnar á vökvaskorti áður en meðferð með Qtern er hafin. Sömu ráðleggingar varðandi eftirlit með nýrnastarfsemi eiga við um aldraða sjúklinga og alla sjúklinga (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Hjá þátttakendum ≥ 65 ára komu fram aukaverkanir, sem tengdust vökvaskorti og skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnabilun, hjá herra hlutfalli þátttakenda sem meðhöndlaðir voru með dapagliflozini samanborið við lyfleysu (sjá kafla 4.8). Algengasta nýrnatengda aukaverkunin sem greint var frá var aukið kreatínín í sermi, yfirleitt skammvinn og afturkræf (sjá kafla 4.8).

Takmörkuð reynsla er af meðferð með Qtern hjá sjúklingum 65 ára og eldri og mjög takmörkuð hjá sjúklingum 75 ára og eldri. Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með lyfinu hjá þessum sjúklingahópi (≥ 75 ára) (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Húðsjúkdómar

Greint hefur verið frá sárum og drepi í húð á útlimum hjá öpum í forklínískum rannsóknum á eiturverkunum saxagliptins (sjá kafla 5.3). Ekki sást aukin tíðni húðbreytinga í klínískum rannsóknum með saxagliptini. Eftir markaðssetningu hefur verið skýrt frá útbrotum í DPP-4 hemla flokknum. Útbrot eru einnig þekkt aukaverkun lyfsins (sjá kafla 4.8). Því er mælt með að sjúklingar með sykursýki séu skoðaðir með tilliti til húðsjúkdóma, eins og t.d. blöðrur, sár eða útbrot, þegar þeir fara í reglubundnar skoðanir.

Bólublöðrusóttarlíki

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum af bólublöðrusóttarlíki sem þarfnast sjúkrahúsinnlagnar eftir notkun DPP4 hemla, þ.m.t. saxagliptins. Í tilkynntum tilfellum svöruðu sjúklingar yfirleitt staðbundinni eða altækri ónæmisbælandi meðferð og stöðvun meðferðar með DPP4 hemli. Ef sjúklingur fær blöðrur eða sár meðan á meðferð með saxagliptini stendur og grunur leikur á bólublöðrusóttarlíki, á að stöðva meðferð með lyfinu og íhuga skal að vísa sjúklingi til húðlæknis til greiningar og viðeigandi meðferðar (sjá kafla 4.8).

Hjartabilun

Reynsla af notkun dapagliflozins hjá einstaklingum í NYHA flokkum I-II er takmörkuð. Engin reynsla er úr klínískum rannsóknum af notkun dapagliflozins í NYHA flokkum III-IV. Reynsla af notkun saxagliptins í NYHA flokkum III-IV er takmörkuð.

Í SAVOR rannsókninni sást smávægileg aukning í tíðni sjúkrahúsinnlagnar vegna hjartabilunar hjá þeim sem fengu saxagliptin samanborett við lyfleysu, en ekki hefur verið sýnt fram á orsakasamband (sjá kafla 5.1). Frekari greining gaf ekki til kynna mismunandi áhrif milli NYHA flokka.

Gæta skal varúðar þegar Qtern er notað hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti sem leitt geta til innlagnar á sjúkrahús vegna hjartabilunar, til dæmis sögu um hjartabilun eða með miðlungsmikið skerta til verulega skerta nýrnastarfsemi. Fræða skal sjúklinga um einkenni hjartabilunar, og ráðleggja þeim að greina strax frá slíkum einkennum.

Liðverkir

Greint hefur verið frá liðverkjum, sem geta verið verulegir, eftir markaðssetningu DPP-4 hemla (sjá kafla 4.8). Sjúklingar greindu frá minnkandi einkennum eftir að meðferð var hætt og hjá sumum komu einkennin aftur fram þegar meðferð með sama eða öðrum DPP-4 hemli hófst að nýju. Einkennin geta komið hratt fram eftir að meðferð hefst eða komið fram eftir að meðferð hefur staðið yfir í einhvern tíma. Ef sjúklingur fær verulega liðverki, skal meta hvort halda skuli meðferð áfram hjá hverjum einstaklingi fyrir sig.

Notkun hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með pioglitazoni

Þó að orsakasamband milli dapagliflozins og blöðrukrabbameins sé ólíklegt (sjá kafla 4.8 og 5.3), er, til að gæta fyllstu varúðar, notkun Qtern ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem samhliða eru á meðferð með pioglitazoni. Fyrirliggjandi faraldsfræðileg gögn fyrir pioglitazon gefa til kynna örlítið aukna hættu á blöðrukrabbameini hjá sykursýkisjúklingum sem fá pioglitazon.

Sjúklingar með laskað ónæmiskerfi

Sjúklingar með laskað ónæmiskerfi, til dæmis sjúklingar sem hafa fengið ígrætt líffæri eða sjúklingar með eyðni (human immunodeficiency syndrome), hafa ekki verið rannsakaðir í klínískum rannsóknum með saxagliptini. Ekki verið sýnt fram á öryggi og verkun Qtern hjá þessum sjúklingum.

Hækkun blóðkornaskila

Hækkun blóðkornaskila kom fram við meðferð með dapagliflozini (sjá kafla 4.8); því skal gæta varúðar hjá sjúklingum með hækkun blóðkornaskil.

Aflimun neðri útlíms

Aukning á tilvikum aflimunar neðri útlíms (fyrst og fremst tá) hefur sést í langtíma klínískum rannsóknum sem enn eru í gangi með öðrum SGLT2 hemli. Ekki er hægt að draga ályktun um hvort þetta eru áhrif tengd öllum lyfjaflokknum. Eins og á við um alla sykursýkisjúklinga er mikilvægt að veita sjúklingum ráðgjöf um reglubundna fyrirbyggjandi umhirðu fóta.

Notkun með lyfjum sem vitað er að valda blóðsykurslækkun

Bæði saxagliptin og dapagliflozin geta hvort um sig aukið hættuna á blóðsykursfalli þegar þau eru gefin ásamt seytingarörva insúlíns. Ef Qtern er notað samhliða seytingarörva insúlíns (sulfonylurea) gæti þurft að minnka skammta sulfonylurea til að minnka hættu á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.8).

Þvagrannsóknir

Vegna verkunar lyfsins eru próf fyrir glúkósa í þvagi jákvæð hjá sjúklingum sem taka Qtern.

Notkun með öflugum CYP3A4 virkjum

Notkun CYP3A4 virkja, eins og carbamazepins, dexametasons, phenobarbitals, phenytoins og rifampicins, getur dregið úr blóðsykurslækkandi áhrifum Qtern. Meta þarf stjórnun blóðsykurs þegar það er notað samhliða öflugum CYP3A4/5 virkja (sjá kafla 4.5).

Laktósi

Töflurnar innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásög, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamilliverkanir

Þvagræsilyf

Dapagliflozin getur aukið þvagræsiáhrif thiazíða og hávirkniþvagræsilyfja og getur aukið hættuna á vökvaskorti og lágþrýstingi (sjá kafla 4.4).

Notkun með lyfjum sem vitað er að valda blóðsykurslækkun

Ef Qtern er notað samhliða seytingarörva insúlíns (sulfonylurea) gæti þurft að minnka skammta sulfonylurea til að minnka hættu á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.4).

Lyfjahvarfamilliverkanir

Saxagliptin: Umbrot saxagliptins verða fyrst og fremst fyrir tilstilli cýtókróms P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozin: Umbrot dapagliflozins verða fyrst og fremst vegna glúkúróníðtengingar fyrir tilstilli UDP glúkúrónósýltransferasa 1A9 (UGT1A9).

Milliverkanir við önnur sykursýkilyf til inntöku eða lyf við hjarta- og æðasjúkdómum

Saxagliptin: Saxagliptin hafði ekki merkjanleg áhrif á lyfjahvörf dapagliflozins, metformins, glíbenclamids, pioglitazons, digoxins, diltiazems eða simvastatins. Þessi lyf höfðu ekki áhrif á lyfjahvörf saxagliptins eða aðalumbrotsefna þess.

Dapagliflozin: Dapagliflozin hafði ekki merkjanleg áhrif á lyfjahvörf saxagliptins, metformins, pioglitazons, sitagliptins, glimepiríðs, voglibos, hýdróklóróthiazíðs, bumetaniðs, valsartans eða simvastatins. Þessi lyf höfðu ekki áhrif á lyfjahvörf dapagliflozins.

Áhrif annarra lyfja á saxagliptin eða dapagliflozin

Saxagliptin: Við samhliðagjöf saxagliptins með diltiazemi, sem er meðalöflugur CYP3A4/5 hemill, jókst C_{max} saxagliptins um 63 % og AUC 2,1-falt, og samsvarandi gildi fyrir virka umbrotsefnið minnkuðu um 44 % og 34 %, talið í sömu röð. Þessi lyfjahvarfaáhrif eru ekki klínískt mikilvæg og ekki þarf að aðlaga skammta vegna þeirra.

Við samhliðagjöf saxagliptins og ketoconazols, sem er öflugur CYP3A4/5 hemill, jókst C_{max} saxagliptins um 62 % og AUC 2,5-falt, og samsvarandi gildi fyrir virka umbrotsefnið minnkuðu um 95 % og 88 %, talið í sömu röð. Þessi lyfjahvarfaáhrif eru ekki klínískt mikilvæg og ekki þarf að aðlaga skammta vegna þeirra.

Við samhliðagjöf saxagliptins og rifampicins, sem er öflugur CYP3A4/5 virkir, lækkaði C_{max} saxagliptins um 53 % og AUC um 76 %. Rifampicin hafði ekki áhrif á útsetningu fyrir virka umbrotsefninu og hemlunarvirkni DDP-4 í plasma yfir skammtabil (sjá kafla 4.4).

Samhliðagjöf saxagliptins og CYP3A4/5 virkja, annarra en rifampicins (svo sem carbamazepins, dexamethasons, phenobarbitals og phenytoins), hefur ekki verið rannsökuð og gæti leitt til lækkaðrar plasmabéttni saxagliptins og aukinnar þéttni aðalumbrotsefnis þess. Meta skal blóðsykursstjórnun vel þegar saxagliptin er notað samhliða öflugum CYP3A4/5 virkja.

Í rannsóknum sem gerðar voru hjá heilbrigðum einstaklingum höfðu metformin, glibenclamid, pioglitazon, digoxin, simvastatin, omeprazol, sýrubindandi lyf eða famotidin hvorki merkjanleg áhrif á lyfjahvörf saxagliptins né aðalumbrotsefnis þess.

Dapagliflozin: Eftir samhliðagjöf dapagliflozins og rifampicins (virkir ýmissa virkra flutnings- og umbrotsensíma) sást 22 % minnkun á altækri útsetningu (AUC) fyrir dapagliflozini, en engin klínískt mikilvæg áhrif á 24 klst. úthreinsun glúkósa með þvagi. Skammtaáðlögun er ekki ráðlögð. Ekki er búist við klínískum áhrifum, sem skipta máli, með öðrum virkjum (t.d. carbamazepini, phenytoini, phenobarbitali).

Eftir samhliðagjöf dapagliflozins og mefenamicsýru (UGT1A9 hemill) sást 55 % aukning á altækri útsetningu fyrir dapagliflozini, en engin klínískt mikilvæg áhrif á 24 klst. úthreinsun glúkósa með þvagi.

Áhrif saxagliptins eða dapagliflozins á önnur lyf

Saxagliptin: Saxagliptin hafði ekki merkjanleg áhrif á lyfjahvörf metformins, glibenclamids (hvarfefni CYP2C9), pioglitazons [hvarfefni CYP2C8 (meiri háttar) og CYP3A4 (minni háttar)], digoxins (hvarfefni P-gp), simvastatins (hvarfefni CYP3A4), virku efnanna í samsettri getnaðarvörn til inntöku (etinýl estradíól og norgestimat), diltiazems eða ketoconazols.

Dapagliflozin: Í rannsóknum á milliverkunum hjá heilbrigðum einstaklingum, sem aðallega voru með stakskammtasniði, hafði dapagliflozin ekki áhrif á lyfjahvörf metformins, pioglitazons [hvarfefni CYP2C8 (meiri háttar) og CYP3A4 (minni háttar)], sitagliptins, glimepiríðs (hvarfefni CYP2C9), hýdróklóróthíazíðs, bumetaníðs, valsartans, digoxins (hvarfefni P-gp) eða warfarins (S-warfarin, hvarfefni CYP2C9), eða blóðsegaleysandi verkun warfarins samkvæmt INR mælingu. Samsett meðferð með stökum 20 mg skammti af dapagliflozini og simvastatini (hvarfefni CYP3A4) leiddi til 19 % aukningar á AUC simvastatins og 31 % aukningar á AUC simvastatin sýru. Þessi aukning á útsetningu fyrir simvastatini og simvastatin sýru er ekki álitin hafa klíníska þýðingu.

Truflanir á mælingu á vatnsfríu 1,5-glúsítóli (1,5-anhydroglucitol (AG))

Ekki er mælt með að fylgjast með blóðsykursstjórn með mælingu á 1,5-AG vegna þess að mælingar á 1,5-AG eru óáreiðanlegar sem mælikvarði á blóðsykursstjórn hjá sjúklingum sem nota SGLT2 hemla. Mælt er með notkun annarra aðferða til að fylgjast með blóðsykursstjórn.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun saxagliptins og dapagliflozins á meðgöngu. Dýrarannsóknir með saxagliptini hafa sýnt eiturvekanir á æxlun af stórum skömmtum (sjá kafla 5.3). Rannsóknir með dapagliflozini hjá rottum hafa sýnt eiturvekun á nýrnaþroska á tímabili sem svarar til annars og síðasta þriðjungs meðgöngu hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Því á ekki að nota Qtern á meðgöngu. Ef þungun er staðfest skal stöðva meðferð með Qtern.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort saxagliptin og dapagliflozin og/eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Dýrarannsóknir hafa sýnt að saxagliptin og/eða umbrotsefni skiljast út í mjólki. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturverkun hjá dýrum sýna að dapagliflozin/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk og jafnframt lyfjafræðileg áhrif á afkvæmi á spena (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Qtern á ekki að nota meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi

Áhrif saxagliptins og dapagliflozins á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð. Hjá karl- og kvenkyns rottum hafði dapagliflozin engin áhrif á frjósemi í þeim skömmtum sem voru prófaðir. Áhrif saxagliptins á frjósemi komu fram hjá kvenkyns og karlkyns rottum við stóra skammta þar sem sýnileg eitrunaráhrif komu fram (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Qtern hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur og notkun véla skal hafa í huga að greint hefur verið frá sundli í rannsóknum á samsettri meðferð með saxagliptini og dapagliflozini. Að auki skal vara sjúklinga við hættu á blóðsykursfalli þegar lyfið er notað í samsettri meðferð með öðrum sykursýkilyfjum sem vitað er að valda of lágum blóðsykri (t.d. sulfonylurealyfi).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi saxagliptins ásamt dapagliflozini

Samsetta meðferðin með saxagliptini 5 mg og dapagliflozini 10 mg hjá 1169 fullorðnum með sykursýki af tegund 2 og ófullnægjandi blóðsykursstjórnun á metformini var metin í þremur III. stigs fjölsetra, slembuðum, tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og samanburðarlyfi í alt að 52 vikur (sjá kafla 5.1). Í heildargreiningu á öryggi voru 3 meðferðarhópar: saxagliptin, dapagliflozin og metformin (492 einstaklingar), saxagliptin og metformin (336 einstaklingar), dapagliflozin og metformin (341 einstaklingur). Öryggi við samsetta notkun saxagliptins ásamt dapagliflozini og metformini var sambærilegt við aukaverkanir sem þekktar eru fyrir lyfin ein og sér.

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir af völdum Qtern sem sýndar eru í töflu 1 eru byggðar á samantekt gagna úr klínískum rannsóknum á saxagliptini og dapagliflozini. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1. Samantekt tilkynntra aukaverkana fyrir Qtern

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar ^A	Sjaldgæfar ^B	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri öndunarvegi ¹	Þvagfærasýking ² , skapa- og leggangabólga, húfubólga (balanitis) og tengdar sýkingar í kynfærum ³ , maga- og garnabólga ^D	Sveppasýking		Drep-myndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep) ^{C,F,7}	

Ónæmiskerfi			Ofnæmisviðbrögð ^C	Bráða- ofnæmis- viðbrögð þar með talið bráða- ofnæmis- lost ^C		
Efnaskipti og næring	Blóðsykursfall ^D (við notkun samhliða sulfonylurea)	Blóðfíturöskun ⁴	Vökvaskortur ^F , þorsti	Ketónblóðsýring af völdum sykursýki ^{F,G,7}		
Taugakerfi		Höfuðverkur, sundl				
Meltingarfæri		Kviðverkur ^C , niðurgangur, meltingartruflanir ^D , magabólga ^D , ógleði ^C , uppköst ^D	Hægðatregða, munnþurrkur, brisbólga ^C			
Nýru og þvaggfæri		Þvaglátstregða, ofsamiga ^{D,5}	Næturmiga, skert nýrnastarfsemi ^F			
Húð og undirhúð		Útbrot ⁶	Húðbólga ^C , kláði ^C , ofsakláði ^C	Ofnæmisbjúgur ^C		Bólublöðrusóttarlíki ^{C,7}
Stoðkerfi og stoðvefur		Liðverkir, bakverkur, vöðvaverkir ^D				
Æxlunarfæri og brjóst			Ristruflanir, kláði í kynfærum, kláði í sköpum og leggöngum			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta ^D , bjúgur í útlimum ^D				
Rannsóknarniðurstöður		Minnkuð kreatínínúthreinsun nýrna ^F , hækkun blóðkornaskila ^E	Aukning á kreatíníni í blóði ^F , aukning þvagefnis í blóði, þyngdartap			

- A Aukaverkanir sem greint var frá hjá ≥ 2 % einstaklinga meðhöndlaðir með saxagliptini og dapagliflozini saman í safngreiningu á öryggi, eða ef tilkynnt < 2 % í safngreiningu á öryggi, byggðar á gögnum um notkun á stökum efnisþætti.
- B Tíðni allra sjaldgæfra aukaverkana var byggð á gögnum um notkun á stökum efnisþáttum.
- C Aukaverkanir sem komu fram eftir markaðssetningu saxagliptins eða dapagliflozins.
- D Aukaverkanir sem greint var frá hjá ≥ 2 % einstaklinga meðhöndlaðir með öðrum hvorum efnisþætti og ≥ 1 % meira en hjá lyfleysu, en ekki í safngreiningunni.
- E Greint var frá gildum blóðkornaskila > 55 % hjá 1,3 % einstaklinga sem fengu dapagliflozin 10 mg samanborið við 0,4 % þeirra sem fengu lyfleysu.
- F Tíðni er byggð á tilvikum í klínísku dapagliflozin rannsóknunum.
- G Greint frá í rannsókn á niðurstöðum hjarta- og æðasjúkdóma með dapagliflozini hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Tíðni er byggð á árlegu hlutfalli.
 - 1 Til sýkinga í efri hluta öndunarvegjar teljast eftirfarandi skilgreind hugtök: nefkoksbólga, influensa, sýkingar í efri öndunarvegi, kokbólga, nefslímubólga, skútabólga, bakteríukokbólga, eitlabólga, bráð eitlabólga, barkakýlisbólga, veirukokbólga og veirusýkingar í efri öndunarvegi.
 - 2 Til þvagfærasýkinga teljast eftirfarandi skilgreind hugtök: þvagfærasýking, þvagfærasýking af völdum kólígerla, nýra- og nýraskjódubólga og blöðruhálskirtilsbólga.
 - 3 Skapa- og leggangabólga, húfubólga (balanitis) og tengdar sýkingar í kynfærum eiga við um skilgreindu hugtök: sveppasýking í sköpum og kynfærum, reðurhúfu- og forhúðarbólga, sveppasýkingar í kynfærum, sýking í leggöngum og skapa- og leggangabólga.
 - 4 Til blóðfituröskunar teljast eftirfarandi skilgreind hugtök: blóðfituröskun, blóðfituhækkun, kólesterólhækkun og þríglýseríðhækkun.
 - 5 Ofmiga felur í sér eftirfarandi hugtök: ofmiga og aukinn þvagútskilnaður.
 - 6 Greint var frá útbrotum eftir markaðssetningu saxagliptins og dapagliflozins. Greint var frá eftirfarandi hugtökum í klínískum rannsóknum á dapagliflozini, talin upp eftir tíðni: útbrot, útbreidd útbrot, útbrot með kláða, dröfnútbrot, dröfnuörðuútbrot, útbrot með graftarbólum, blöðruútbrot og roðaútbrot.
 - 7 Sjá kafla 4.4.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðsykursfall

Í safngreiningu á öryggi var heildartíðni blóðsykursfalls (öll tilkynnt tilvik þ.m.t. þau með gildi FPG á rannsóknarstofu $\leq 3,9$ mmól/l) 2,0% hjá einstaklingum sem fengu saxagliptin 5 mg ásamt dapagliflozini 10 mg og metformini (samsett meðferð), 0,6% hjá saxagliptin og metformin hópnum og 2,3% hjá dapagliflozin og metformin hópnum.

Í 24-vikna rannsókn þar sem samsetningin saxagliptin og dapagliflozin ásamt metformini með eða án sulfonýlurea, var borin saman við insúlín og metformin með eða án sulfonýlurea, var heildartíðni blóðsykursfalls hjá sjúklingum sem voru ekki á bakgrunnsmeðferð með sulfonýlurea 12,7% fyrir samsetninguna samanborið við 33,1% fyrir insúlín. Heildartíðni blóðsykursfalls í tveimur 52-vikna rannsóknum þar sem samsetta meðferðin var borin saman við glimepirid (sulfonýlurea) var: í fyrri rannsókninni, 4,2% fyrir samsettu meðferðina samanborið við 27,9% fyrir glimepirid og metformin samanborið við 2,9% fyrir dapagliflozin og metformin, í seinni rannsókninni, 18,5% fyrir samsettu meðferðina samanborið við 43,1% fyrir glimepirid og metformin.

Vökvaskortur

Saxagliptin/dapagliflozin samsetning: Aukaverkanir sem tengjast vökvaskorti (lágþrýstingur, vökvaskortur og blóðmagnsskortur) endurspegluðu aukaverkanir vegna dapagliflozins og greint var frá þeim hjá tveimur einstaklingum (0,4 %) í saxagliptin, dapagliflozin og metformin hópnum (yfirlíð, alvarleg aukaverkun, og minnkaður útskilnaðar þvags, aukaverkun), og 3 einstaklingum (0,9 %) í dapagliflozin og metformin hópi (tvö tilfelli af yfirlíði og eitt af lágþrýstingi).

Tilvik tengd skertri nýrnastarfsemi

Saxagliptin/dapagliflozin samsetning: Í safngreiningu á öryggi var tíðni aukaverkana tengdar skertri nýrnastarfsemi 2,0 % hjá einstaklingum í saxagliptin, dapagliflozin og metformin hópnum, 1,8 % hjá einstaklingum í saxagliptin og metformin hópnum og 0,6 % hjá einstaklingum í dapagliflozin og metformin hópnum. Hjá einstaklingum með aukaverkanir tengdum nýrum var meðalgaukulsíunarhraði hægari í upphafi, 61,8 ml/mín./1,73m² samanborið við 93,6 ml/mín./1,73m², í heildarþýðinu. Flestar aukaverkanir voru ekki taldar alvarlegar, voru vægar eða í meðallagi alvarlegar og gengu til baka. Meðal breyting í gaukulsíunarhraða frá upphafi við viku 24 var -1,17 ml/mín./1,73m² í saxagliptin,

dapagliflozin og metformin hópnum, $-0,46 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ í saxagliptin og metformin hópnum, og $0,81 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ dapagliflozin og metformin hópnum.

Dapagliflozin: Tilkynt hefur verið um aukaverkanir sem tengjast hækkun á kreatínini í einlyfjameðferð með dapagliflozini. Hækkunar kreatínins voru yfirleitt tímabundnar meðan á samfelldri meðferð stóð eða afturkræfar eftir að meðferð var hætt.

Skapa- og leggangabólga, húfubólga og tengdar sýkingar í kynfærum

Saxagliptin/dapagliflozin samsetning: Í safngreiningu á öryggi endurspegluðu tilkynntar aukaverkanir um skapa- og leggangabólgu, húfubólgu og tengdar sýkingar í kynfærum, öryggi dapagliflozins. Tilkynt var um sýkingar í kynfærum hjá 3,0 % í saxagliptin, dapagliflozin og metformin hópnum, 0,9 % í saxagliptin og metformin hópnum og 5,9 % í dapagliflozin og metformin hópnum. Meirihluti sýkinga í kynfærum kom fram hjá konum (84 % einstaklinga með sýkingar í kynfærum), voru vægar til miðlungsalvarlegar, voru einstök tilvik, og flestir sjúklinganna héldu áfram á meðferðinni.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynt um tilvik Fourniers dreps hjá sjúklingum sem taka SGLT2-hemla, þ.m.t. dapagliflozin (sjá kafla 4.4).

Í rannsókninni á niðurstöðum hjarta- og æðasjúkdóma með dapagliflozini með 17.160 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og meðalútsetningu 48 mánuðir, var greint frá alls 6 tilvikum af Fourniers drep, einu í dapagliflozinhópnum og fimm í lyfleysuhópnum.

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki

Í rannsókninni á niðurstöðum hjarta- og æðasjúkdóma með dapagliflozini, með meðalútsetningu 48 mánuðir, var greint frá ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá 27 sjúklingum í hópnum sem fékk 10 mg dapagliflozin og 12 sjúklingum í lyfleysuhópnum. Tilvikin voru dreifð yfir allan rannsóknartímenn. Af 27 sjúklingum með ketónblóðsýringu af völdum sykursýki í dapagliflozinhópnum, voru 22 á samhliðameðferð með insúlíni þegar tilvikið átti sér stað. Áhættuþættir ketónblóðsýringu af völdum sykursýki voru eins og gera mátti ráð fyrir hjá þýði með sykursýki af tegund 2 (sjá kafla 4.4).

Þvagfærasýkingar

Saxagliptin/dapagliflozin samsetning: Í safngreiningu á öryggi var tíðni þvagfærasýkinga svipuð í öllum meðferðarhópnum þremur: 5,7 % í hópnum sem fékk saxagliptin ásamt dapagliflozini og metformini, 7,4 % í hópnum sem fékk saxagliptin ásamt metformini og 5,6 % í hópnum sem fékk dapagliflozin ásamt metformini. Einn sjúklingur í hópnum sem fékk saxagliptin ásamt dapagliflozini og metformin hætti meðferð vegna alvarlegu aukaverkunarinnar nýra- og nýraskjóðubólgu. Meirihluti þvagfærasýkinga kom fram hjá konum (81 % einstaklinga með þvagfærasýkingar), voru vægar til miðlungsalvarlegar, voru einstök tilvik, og flestir sjúklinganna héldu meðferðinni áfram.

Öryggi varðandi hjarta og æðakerfi

Saxagliptin/dapagliflozin samsetning: Greint var frá staðfestum hjarta- og æðatilfellum hjá alls 1,0 % einstaklinga í hópnum sem fékk saxagliptin ásamt dapagliflozini og metformini, 0,6 % í hópnum sem fékk saxagliptin ásamt metformini og 0,9 % í hópnum sem fékk dapagliflozini ásamt metformini.

Illkynja sjúkdómar

Saxagliptin/dapagliflozin samsetning: Greint var frá illkynja og óskilgreindum æxlum hjá 3 einstaklingum sem voru með í samantekt upplýsinga um öryggi. Þetta fól í sér aukaverkanirnar magaæxli, krabbamein í brisi með meinvörpum í lifur og ífarandi krabbamein í brjósti frá mjólkurgangi, í hópnum sem fékk saxagliptin ásamt dapagliflozini og metformini. Þegar haft er í huga hversu stutt líður frá því byrjað er að nota lyfið og þar til að æxli greinist, er ólíklegt að um orsakatengsl sé að ræða við neina tegund æxla.

Dapagliflozin: Í safngreiningu á 21 rannsókn með virkum samanburði og lyfleysu var heildarhlutfall þátttakenda með illkynja eða óskilgreind æxli svipað hjá þeim sem meðhöndlaðir voru með dapagliflozini (1,50 %) og þeim sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu/samanburðarlyfi (1,50 %), ekki

komu fram neinar vísendingar um krabbameinsvaldandi áhrif eða stökkbreytandi áhrif í dýrarannsóknnum (sjá kafla 5.3). Þegar tilfelli æxla í mismunandi líffærum voru tekin saman, var hlutfallsleg áhætta sem tengdist dapagliflozini hærri en 1 fyrir sum æxli (í þvagblöðru, blöðruhálskirtli, brjóstum) og lægri en 1 fyrir önnur (t.d. í blóði og eitlum, eggjastokkum, þvagrás), sem olli ekki aukinni heildaráhættu á að fá krabbamein í tengslum við notkun dapagliflozins. Aukna/minnkaða áhættan var ekki tölfræðilega marktæk í neinu líffæruna. Þegar haft er í huga að æxli hafa ekki fundist í forklínískum rannsóknnum sem og hversu stutt líður frá því byrjað er að nota lyfið og þar til að æxli greinist, er ólíklegt að um orsakatengsl sé að ræða. Taka verður tölulega ójafnvægi æxla í brjóstum, blöðru og blöðruhálskirtli með varúð, það verður rannsakað frekar í rannsóknnum eftir veitingu markaðsleyfis.

Rannsóknaniðurstöður

Fækkun eitilfrumna

Saxagliptin: Í samantekt á 5 samanburðarrannsóknnum við lyfleysu, sást smávægileg lækkun á heildarfjölda eitilfruma, u.þ.b. 100 frumur/míkról í samanburði við lyfleysu. Meðalraunfjöldi eitilfrumna hélst stöðugur við gjöf lyfsins einu sinni á sólarhring í allt að 102 vikur. Þessi fækkun á meðalraunfjölda eitilfrumna tengdist ekki aukaverkunum með klíniska þýðingu.

Lípið

Saxagliptin/dapagliflozin samsetning: Gögn frá saxagliptin ásamt dapagliflozin og metformin meðferðarhópunum úr 3 III. stigs klínískum rannsóknnum sýndu þróun á meðalprósentuhækkun frá upphafi (námunadað að næsta tíunda) í heildarkólesteróli (á bilinu 0,4 % til 3,8 %), LDL-C (á bilinu 2,1 % til 6,9 %) og HDL-C (á bilinu 2,3 % til 5,2 %) ásamt meðalprósentulækkun frá upphafi í þrigglýseríðum (á bilinu -3,0 % til -10,8 %).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Saxagliptin/dapagliflozin samsetning: Af 1.169 þátttakendum í samantekt upplýsinga um öryggi úr 3 klínísku rannsóknunum voru 1007 þátttakendur (86,1 %) <65 ára, 162 þátttakendur (13,9 %) voru ≥ 65 ára og 9 þátttakendur (0,8 %) voru ≥ 75 ára. Almennu voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá ≥ 65 ára svipaðar og hjá <65 ára. Reynsla af meðferð hjá sjúklingum 65 ára og eldri er takmörkuð og mjög takmörkuð hjá 75 ára og eldri.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Saxagliptin/dapagliflozin samsetning: Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun Qtern. Komi til ofskömmunar skal hefja viðeigandi stuðningsmeðferð sem ræðst af klínísku ástandi sjúklingsins. Saxagliptin og aðalumbrotsefni þess eru fjarlægð með blóðskilun (23 % af skammti á fjórum klukkustundum). Ekki hefur verið rannsakað hvort hægt er að fjarlægja dapagliflozin með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkilyf, blóðsykurslækkandi lyf til inntöku í blöndum, ATC-flokkur: A10BD21.

Verkunarháttur Qtern

Qtern sameinar saxagliptin og dapagliflozin sem eru með verkunarhætti sem bæta hvor annan upp til að bæta blóðsykursstjórnun. Saxagliptin, með sértækri hömlun á DPP-4 (dípeptídyl peptídasa-4),

eykur glúkósamiðlað seyti insúlíns (incretin áhrif). Dapagliflozin, sértækur hemill SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2), hamlar endurupptöku glúkósa í nýrum óháð insúlíni. Verkun beggja lyfja er stýrt af glúkósagildum í plasma.

Verkunarháttur saxagliptins

Saxagliptin er mjög öflugur (K_i: 1.3 nM), sértækur og afturkræfur DPP-4 samkeppnishemill, ensím sem ber ábyrgð á niðurbroti incretinhormóna. Þetta leiðir til glúkósaáðrar aukningar á seyti insúlíns sem lækkar þannig þéttni glúkósa í blóði á fastandi maga og eftir máltíðir.

Verkunarháttur dapagliflozins

Dapagliflozin er mjög öflugur (K_i: 0,55 nM), sértækur og afturkræfur hemill SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2). Dapagliflozin hamlar endurupptöku á síuðum glúkósa frá S1 hluta nýrnapipla og lækkar þannig á áhrifaríkan hátt glúkósa í blóði háð glúkósa og óháð insúlíni. Dapagliflozin hefur góð áhrif á bæði fastandi blóðsykur og blóðsykur eftir máltíð, með því að draga úr endurupptöku glúkósa í nýrum sem leiðir til útskilnaðar glúkósa með þvagi. Þessi aukni útskilnaður glúkósa með hömlun SGLT-2 veldur osmósuþvagræsingu og getur leitt til lækkunar á slagbilsblóðþrýstingi.

Lyfhrif

Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 hamlaði gjöf saxagliptins DPP-4 ensímvirkni í 24 klukkustundir. Þessi hömlun af völdum saxagliptins á DPP4 í plasma í a.m.k. 24 klst. eftir inntöku saxagliptins er vegna mikillar virkni, mikillar sækni og aukinnar bindingar við virka setið. Eftir neyslu glúkósa leiddi þetta með 2-faldri til 3-faldri aukningu í blóði á glucagonlíku peptíði-1 (GLP1) og glúkósaáðdu insúlínvirku polypeptíði (GIP), til lægri glucagonþéttni og aukinnar glúkósaáðrar betafrumu svörunar, sem leiddi til hærri þéttni insúlíns og C-peptíðs. Aukning insúlíns frá betafrumum í brisi og minnkun glucagons frá alfa-frumum í brisi tengdust lægri þéttni fastandi glúkósa og minni breytingum á glúkósa eftir neyslu glúkósa eða máltíðar.

Áhrif dapagliflozins á útskilnað glúkósa koma fram eftir fyrsta skammt og halda áfram allt 24 klst. bilið sem er á milli skammta og er viðvarandi meðan á meðferð stendur. Aukning á magni glúkósa sem skilst út í þvagi sást hjá heilbrigðum einstaklingum og einstaklingum með sykursýki af tegund 2 eftir lyfjagjöf dapagliflozins. Um það bil 70 g af glúkósa voru skilin út í þvagi á hverjum sólarhring (samsvarar 280 hitaeiningum/sólarhring) við 10 mg/sólarhring skammt af dapagliflozini hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 2 í 12 vikur. Merki um langvarandi útskilnað glúkósa sáust hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 2 sem fengu 10 mg/sólarhring skammt af dapagliflozini í allt að 2 ár. Útskilnaður þvagsýru í þvagi jókst einnig í skamman tíma (í 3-7 sólarhringa) og fylgdi langvarandi minnkun á þéttni þvagsýru í sermi í kjölfarið. Við 24 vikur var minnkun á þéttni þvagsýru í sermi á bilinu -48,3 til -18,3 míkromól/l (-0,87 til -0,33 mg/dl).

Verkun og öryggi

Öryggi og verkun föstu samsetningarinnar 5 mg saxagliptin/10 mg dapagliflozin var metin í þremur III. stigs slembuðum, tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og samanburðarlyfi hjá 1.169 fullorðnum einstaklingum með sykursýki af tegund 2. Ein rannsókn, þar sem saxagliptini og dapagliflozini var bætt við metformin, stóð yfir í 24 vikur. Tvær rannsóknir á viðbótarmeðferð, þar sem annaðhvort dapagliflozini var bætt við saxagliptin ásamt metformini eða saxagliptini var bætt við dapagliflozin ásamt metformini, voru einnig gerðar í 24 vikur og fylgdi 28 vikna framhaldstímabil á eftir. Öryggi samsettrar notkunar saxagliptins ásamt dapagliflozini í þessar 52 vikur var sambærilegt við öryggi lyfjanna hvors um sig.

Blóðsykursstjórnun

Samhliðameðferð með saxagliptini og dapagliflozini hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórn á metformini

Samtals 534 fullorðnir sjúklingar með sykursýki af tegund 2 og ófullnægjandi stjórn á blóðsykri á metformini einu og sér (HbA_{1c} ≥8 % og ≤12 %) tóku þátt í þessari 24 vikna slembuðu, tvíblindu samanburðarrannsókn til að sýna yfirburði, með virku samanburðarlyfi til að bera saman samsetninguna saxagliptin og dapagliflozin bætt við metformin samhliða við samsetninguna saxagliptin (DDP-hemill) eða dapagliflozin (SGLT-2 hemill) bætt við metformin. Sjúklingum var slembiraðað í einn af þremur tvíblindum meðferðarhópum og fengu saxagliptin 5 mg og dapagliflozin

10 mg ásamt metformini, saxagliptin 5 mg og lyfleysu ásamt metformini eða dapagliflozin 10 mg og lyfleysu ásamt metformini.

Hópurinn sem fékk saxagliptin og dapagliflozin náði marktækt meiri lækkun á HbA1c borið saman við hvort sem var saxagliptin hópinn eða dapagliflozin hópinn eftir 24 vikur (sjá töflu 2).

Tafla 2. HbA1c í viku 24 í samanburðarrannsókn með virku lyfi sem bar saman samsetninguna saxagliptin og dapagliflozin sem viðbót samhliða metformini við annað hvort saxagliptin eða dapagliflozin sem viðbót við metformin

Mælistærðir verkunar	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²	Saxagliptin 5 mg + metformin N=176 ²	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²
HbA1c (%) í viku 24¹			
Grunnlína (meðaltal)	8,93	9,03	8,87
Breyting frá grunnlínu (aðlagð meðaltal ³) (95 % öryggisbil [CI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Breyting frá saxagliptin + metformin (aðlagð meðaltal ³) (95 % CI)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Breyting frá dapagliflozin + metformin (aðlagð meðaltal ³) (95 % CI)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

1. LRM = Langsniðsgreining með endurteknum mælingum (notuð gögn fyrir björgun).

2. Slembiraðaðir og meðhöndlaðir sjúklingar með grunnildi og a.m.k. 1 gildi mælingar á verkun eftir grunnildi.

3. Meðaltal minnstu kvaðrata aðlagð að grunnildi.

4. p-gildi <0,0001.

5. p-gildi=0,0166.

Meirihluti sjúklinganna í þessari rannsókn voru með grunnildi HbA1c >8 % (sjá töflu 3).

Samsetningin saxagliptin og dapagliflozin bætt við metformin sýndi með samkvæmni meiri lækkun á HbA1c óháð upphafgildi HbA1c borið saman við saxagliptin eða dapagliflozin hvoru um sig bættu við metformin. Í sérstakri fyrirfram skilgreindri greiningu undirhópa var meðallækkun frá upphafsgildi HbA1c yfirleitt meiri hjá sjúklingum með hærra upphafsgildi HbA1c.

Tafla 3. Greining HbA1c hjá undirhópum eftir grunnildi HbA1c við viku 24 hjá slembiröðuðum einstaklingum

Meðferðir	Aðlöguð meðaltalsbreyting frá grunnlínu eftir grunnildi HbA1c		
	< 8,0 %	≥ 8 % til < 9,0 %	≥ 9,0 %
Saxagliptin + Dapagliflozin + Metformin Aðlöguð meðaltalsbreyting frá grunnlínu (95 % CI)	-0,80 (n=37) (-1,12, -0,47)	-1,17 (n=56) (-1,44, -0,90)	-2,03 (n=65) (-2,27, -1,80)
Saxagliptin + Metformin Aðlöguð meðaltalsbreyting frá grunnlínu (95 % CI)	-0,69 (n=29) (-1,06, -0,33)	-0,51 (n=51) (-0,78, -0,25)	-1,32 (n=63) (-1,56, -1,09)
Dapagliflozin + Metformin Aðlöguð meðaltalsbreyting frá grunnlínu (95 % CI)	-0,45 (n=37) (-0,77, -0,13)	-0,84 (n=52) (-1,11, -0,57)	-1,87 (n=62) (-2,11, -1,63)

n = fjöldi einstaklinga með grunnlinugildi og gildi við viku 24.

Hlutfall sjúklinga sem náði HbA1c < 7 %

Af sjúklingum í hópnum sem fékk samsetninguna saxagliptin og dapagliflozin voru 41,4 % (95 % CI [34,5; 48,2]) sem náðu gildum HbA1c lægri en 7 % samanborið við 18,3 % (95 % CI [13,0; 23,5]) sjúklinga í hópnum sem fékk saxagliptin og 22,2 % (95 % CI [16,1; 28,3]) sjúklinga í hópnum sem fékk dapagliflozin.

Viðbótarmeðferð með dapagliflozini hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórn á saxagliptini ásamt metformini

Í 24 vikna slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu var viðbót 10 mg dapagliflozins við 5 mg saxagliptin og metformin borin saman við viðbót lyfleysu við 5 mg saxagliptin (DDP-4 hemill) og metformin hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og ófullnægjandi stjórn blóðsykurs (HbA1c ≥ 7 % og ≤ 10,5 %). Þrjú hundruð og tuttugu (320) þátttakendum var slembiraðað jafnt annaðhvort í hóp sem fékk meðferð með dapagliflozini bættu við saxagliptin ásamt metformini eða í hóp sem fékk meðferð með lyfleysu bættu við saxagliptin ásamt metformini. Sjúklingar sem luku upphaflega 24 vikna rannsóknartímanum máttu taka þátt í stýrðri 28 vikna langtíma framhaldsrannsókn (52 vikur).

Hópurinn sem fékk dapagliflozin ásamt saxagliptini og metformini náði tölfræðilega marktækt meiri (p-gildi < 0,0001) lækkun á HbA1c borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu ásamt saxagliptini og metformini eftir 24 vikur (sjá töflu 4). Áhrifin á HbA1c sem sáust í 24. viku héldust að 52. viku.

Viðbótarmeðferð með saxagliptini hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórn á dapagliflozini ásamt metformini

Í 24 vikna slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og ófullnægjandi stjórn á blóðsykri (HbA1c ≥ 7 % og ≤ 10,5 %) á aðeins metformini og dapagliflozini, var viðbót 5 mg saxagliptins við 10 mg dapagliflozin ásamt metformini borin saman við viðbót lyfleysu við 10 mg dapagliflozin ásamt metformini, 153 sjúklingum var slembiraðað í meðferðarhópinn sem fékk saxagliptins ásamt dapagliflozini og metformini og 162 sjúklingum var slembiraðað í meðferðarhópinn sem fékk lyfleysu ásamt dapagliflozini og metformini. Sjúklingar sem luku upphaflega 24 vikna rannsóknartímanum máttu taka þátt í stýrðri 28 vikna langtíma framhaldsrannsókn (52 vikur). Öryggi saxagliptins sem viðbót við dapagliflozin ásamt metformini á

langtíma meðferðartímabilinu var í samræmi við það sem hafði áður sést í klínísku rannsókninni fyrir samhliðameðferð og því sem sást á 24 vikna meðferðartímabilinu í þessari rannsókn.

Hópurinn sem fékk saxagliptin ásamt dapagliflozini og metformini náði tölfræðilega marktækt (p -gildi $<0,0001$) meiri lækun á HbA1c borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu ásamt dapagliflozini og metformini eftir 24 vikur (sjá töflu 4). Áhrifin á HbA1c sem sást í 24. viku héldust að 52. viku.

Tafla 4: Breyting á HbA1c frá upphafsgildi í 24. viku, gögn eftir björgun ekki talin með, fyrir slembiraðaða einstaklinga, rannsóknir MB102129 og CV181168

Mælistærðir verkunar	Klínískar rannsóknir á viðbót við meðferð			
	Rannsókn MB102129		Rannsókn CV181168	
	Dapagliflozin 10 mg bætt við saxagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†]	Lyfleysa + saxagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†]	Saxagliptin 5 mg bætt við dapagliflozin 10 mg + metformin (N=153) [†]	Lyfleysa + dapagliflozin 10 mg + metformin (N=162) [†]
HbA1c (%) í viku 24*				
Grunngildi (meðaltal)	8,24	8,16	7,95	7,85
Breytingar frá grunngildi (aðlagð meðaltal [‡]) (95 % CI)	-0,82 (-0,96, 0,69)	-0,10 (-0,24, 0,04)	-0,51 (-0,63, -0,39)	-0,16 (-0,28, -0,04)
Munur á áhrifum á HbA1c Aðlagð meðaltal (95 % CI) p-gildi	-0,72 (-0,91, -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52, -0,18) < 0,0001	

* LRM = Langsniðsgreining með endurteknum mælingum (notuð gögn fyrir björgun).

[†] N er fjöldi slembiraðaðra og meðhöndlaðra sjúklinga með grunngildi og a.m.k. 1 gildi mælingar á verkun eftir grunngildi.

[‡] Meðaltal minnstu kvaðrata aðlagð að grunngildi.

Hlutfall sjúklinga sem náði HbA1c <7 %

Hlutfall sjúklinga sem náði HbA1c <7,0 % í 24. viku í rannsókn á viðbótarmeðferð dapagliflozins við saxagliptin ásamt metformini var hærra hjá hópnum sem fékk dapagliflozin ásamt saxagliptini og metformini 38,0 % (95 % CI [30,9; 45,1]) borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu ásamt dapagliflozini og metformini 12,4 % (95 % CI [7,0; 17,9]). Áhrifin á HbA1c sem sást í 24. viku héldust að 52. viku. Hlutfall sjúklinga sem náði HbA1c <7 % í 24. viku í rannsókn á viðbótarmeðferð saxagliptins við dapagliflozin ásamt metformini var hærra hjá hópnum sem fékk saxagliptin ásamt dapagliflozini og metformini 35,3 % (95 % CI [28,2; 42,2]) borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu ásamt dapagliflozini og metformini 23,1 % (95 % CI [16,9; 29,3]). Áhrifin á HbA1c sem sást í 24. viku héldust að 52. viku.

Líkamsþyngd

Í rannsókninni á samhliðagjöf var aðlöguð meðaltalsbreyting á líkamsþyngd frá upphafsgildi við 24. viku (gögn eftir björgun ekki talin með) -2,05 kg (95 %CI [-2,52; -1,58]) í hópnum sem fékk saxagliptin 5 mg ásamt dapagliflozini 10 mg og metformini og -2,39 kg (95 % CI [-2,87; -1,91]) í hópnum sem fékk dapagliflozin 10 mg ásamt metformini, á meðan engin breyting var hjá hópnum sem fékk saxagliptin 5 mg ásamt metformini (0,00 kg) (95 %CI [-0,48; 0,49]).

Blóðþrýstingur

Meðferð með Qtern leiddi til breytinga frá upphafsgildi á slagbilsblóðþrýstingi á bilinu -1,3 til -2,2 mmHg og á þanbilsblóðþrýstingi á bilinu -0,5 til -1,2 mmHg vegna vægra þvagræsandi áhrifa Qtern. Þessi vægu blóðþrýstingslækkandi áhrif voru svipuð allan tímann og svipaður fjöldi þátttakenda var með slagbilsblóðþrýsting < 130 mmHg eða þanbilsblóðþrýsting < 80 mmHg í 24. viku í meðferðarhópnum.

Öryggi með tilliti til hjarta- og æðakerfis

Dapagliflozin: Í klíniska rannsóknarferlinu var gerð allsherjargreining á tilvikum sem tengdust hjarta- og æðakerfi. Í klíniska rannsóknarferlinu voru 34,4 % þátttakenda með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm (háþrýstingur undanskilinn) við grunnlínu og 67,9 % voru með háþrýsting. Við samanburð dapagliflozins við samanburðarmeðferð var áhættuhlutfall 0,79 (95 % CI: 0,58; 1,07), sem gefur til kynna að í þessari greiningu tengist meðferð með dapagliflozini ekki aukinni áhættu, með tilliti til hjarta- og æðakerfis, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Áhættuhlutfall fyrir dauðsföll vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps og heilaslags var 0,77 (95 % CI: 0,54; 1,10).

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

SAVOR rannsóknin var langtímarannsókn á niðurstöðu hjarta- og æðasjúkdóma með 16.492 sjúklingum með HbA1c $\geq 6,5$ % og <12 % (12.959 með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm; 3.533 eingöngu með fleiri en einn áhættuþátt) sem var slembiraðað og fengu saxagliptin (n=8.280) eða lyfleysu (n=8.212) sem viðbót við viðtekna grunnmeðferð við HbA1c og áhættuþáttum hjarta- og æðasjúkdóma. Meðtaldir í rannsóknarþýðinu voru þátttakendur ≥ 65 ára (n=8.561) og ≥ 75 ára (n=2.330) með eðlilega eða vægt skerta nýrnastarfsemi (n=13.916) sem og miðlungsmikið skerta (n=2.240) eða verulega skerta (n=336) nýrnastarfsemi.

Aðalendapunktur öryggis (ekki lakari) og verkunar (yfirburðir) var samsettur endapunktur sem fól í sér tímann fram að fyrsta tilvikum einhverra eftirfarandi meiriháttar aukaverkana, sem tengjast hjarta- og æðasjúkdómum (MACE): Dauði af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep án dauðsfalls eða blóðþurrðarslag án dauðsfalls.

Eftir eftirfylgni í allt að 2 ár að meðaltali, náðist aðalendapunktur varðandi öryggi sem sýndi að saxagliptin eykur ekki áhættu hjarta- og æðasjúkdóma hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2, samanborið við lyfleysu, þegar það var gefið sem viðbót við grunnmeðferð.

Enginn ávinningur sást fyrir MACE eða dauða af öllum orsökum.

Tíðni annars þáttar af annars stigs samsettum endapunkti, sjúkrahúsinnlög vegna hjartabilunar, var hærri í saxagliptinhópnum (3,5 %) en hjá lyfleysuhópnum (2,8 %), með tölulega marktækni, lyfleysuhópnum í hag [HR = 1,27; (95 % CI 1,07, 1,51); P = 0,007]. Ekki var hægt með öruggum hætti að greina þá klínísku þætti sem höfðu forspárgildi hvað varðar aukna hlutfallslega áhættu við saxagliptinmeðferð. Hægt var að greina þá þátttakendur sem voru í aukinni hættu á sjúkrahúsinnlög vegna hjartabilunar, óháð meðferðarhópi, á þekktum áhættuþáttum hjartabilunar, svo sem sögu um hjartabilun við upphaf rannsóknar eða skerta nýrnastarfsemi. Þó voru þátttakendur, sem fengu saxagliptin og voru með sögu um hjartabilun eða skerta nýrnastarfsemi við upphaf rannsóknar, ekki í aukinni hættu miðað við þá sem fengu lyfleysu gagnvart samsettum aðal- eða annars stigsendapunktum eða dauða af öllum orsökum.

Annar viðbótarendapunktur, dauði af öllum orsökum, var með tíðnina 5,1 % í saxagliptinhópnum og 4,6 % í lyfleysuhópnum. Tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- eða æðasjúkdóma var svipuð í

meðferðarhópunum. Tölulegt ójafnvægi var á tíðni dauðsfalla ekki af völdum hjarta- eða æðasjúkdóma, fleiri tilvik komu fram með saxagliptini (1,8 %) en lyfleysu (1,4 %) [HR=1,27; (95 % CI 1,00, 1,62); P=0,051].

Skert nýrnastarfsemi

Miðlungsmikið skert nýrnastarfsemi, langvinnur nýrnasjúkdómur 3A (áætlaður gaukulsíunarhraði (eGFR) ≥ 45 til < 60 ml/mín./1,73 m²)

Dapagliflozin

Verkun dapagliflozins var metin í sérhæfðri rannsókn á sjúklingum með sykursýki með áætlaðan gaukulsíunarhraða ≥ 45 til < 60 ml/mín/1,73 m² með ófullnægjandi blóðsykurstjórnun með hefðbundinni meðferð. Meðferð með dapagliflozini leiddi til lækkunar á HbA1c og líkamsþyngd samanborið við lyfleysu (tafla 5).

Tafla 5. Niðurstöður í viku 24 í samanburðarrannsókn með lyfleysu á dapagliflozini hjá sjúklingum með sykursýki með áætlaðan gaukulsíunarhraða ≥ 45 til < 60 ml/mín./1,73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Lyfleysa ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Grunngildi (meðaltal)	8,35	8,03
Breyting frá grunngildi ^b	-0,37	-0,03
Mismunur frá lyfleysu ^b (95% CI)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Líkamsþyngd (kg)		
Grunngildi (meðaltal)	92,51	88,30
Breyting í prósentum frá grunngildi ^c	-3,42	-2,02
Mismunur í prósentum frá lyfleysu ^c (95% CI)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

^a Metformin eða metforminhýdróklóríð voru hluti af hefðbundinni meðferð hjá 69,4% sjúklinga sem fengu dapagliflozin og 64,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

^b Meðaltal minnstu kvaðrata aðlagð að grunngildi

^c Leitt út frá meðaltali minnstu kvaðrata aðlöguðu að grunngildi

* p \leq 0,001

Í viku 24 sýndi meðferð með dapagliflozini lækkun fastandi blóðsykurs (FPG) -1,19 mmól/l (-21,46 mg/dl) samanborið við -0,27 mmól/l (-4,87 mg/dl) fyrir lyfleysu (p \leq 0,001) og lækkun á slagbilsblóðþrýstingi í sitjandi stöðu -4,8 mmHg samanborið við -1,7 mmHg fyrir lyfleysu (p < 0,05).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Qtern hjá öllum undirhópum barna við sykursýki af tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Saxagliptin/dapagliflozin samsetning: Í heildina urðu lyfjahvörf saxagliptins og dapagliflozins ekki fyrir klínískt marktækum áhrifum við lyfjagjöf þeirra sem Qtern, borið saman við lyfjagjöf saxagliptins og dapagliflozins hvors um sig.

Eftirfarandi endurspeglar lyfjahvarfafraðilega eiginleika Qtern nema tekið sé fram að gögnin sem sýnd eru séu frá lyfjagjöf saxagliptins og dapagliflozins hvors um sig.

Líffræðilegt jafngildi hefur verið staðfest milli Qtern 5 mg/10 mg taflna og stakra 5 mg saxagliptin og 10 mg dapagliflozin taflna eftir lyfjagjöf staks skammts á fastandi maga hjá heilbrigðum einstaklingum. Lyfjahvörf dapagliflozins og saxagliptins og aðalumbrotsefna þeirra voru svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Lyfjagjöf Qtern með fituríkri máltíð minnkar C_{max} dapagliflozins um allt 35 % og lengir T_{max} um u.þ.b. 1,5 klst., en breytir ekki AUC borið saman við í fastandi ástandi. Þessar breytingar eru ekki taldar vera klínískt mikilvægar. Engin áhrif fæðu sáust fyrir saxagliptin. Gefa má Qtern með eða án fæðu.

Milliverkanir við lyf:

Saxagliptin/dapagliflozin samsetning: Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjamilliverkunum Qtern og annarra lyfja. Þannig rannsóknir hafa verið gerðar á virku efnunum einum og sér.

Saxagliptin: Í rannsóknum *in vitro* hafa hvorki saxagliptin né umbrotsefni þess hamlað CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eða 3A4, né örvað CYP1A2, 2B6, 2C9 eða 3A4.

Dapagliflozin: Í rannsóknum *in vitro* hefur dapagliflozin hvorki hamlað cytocrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, né örvað CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4. Því er ekki búist við því að dapagliflozin breyti úthreinsun af völdum umbrota hjá samhliða gefnum lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma.

Frásög

Saxagliptin: Saxagliptin frásogaðist hratt eftir inntöku á fastandi maga og náðist hámarksþéttni (C_{max}) saxagliptins eftir 2 klst. og aðalumbrotsefnisins eftir 4 klst (T_{max}). C_{max} og AUC gildi saxagliptins og aðalumbrotsefnisins hækkuðu í réttu hlutfalli við aukningu saxagliptin skammtsins og þetta skammtahlutfall sást við allt að 400 mg skammta. Eftir inntöku 5 mg staks skammts af saxagliptini hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var meðalgildi AUC í plasma 78 ng·klst./ml fyrir saxagliptin og 214 ng·klst./ml fyrir aðalumbrotsefnið. Samsvarandi gildi fyrir C_{max} í plasma voru 24 ng/ml og 47 ng/ml. Breytileikastuðlar (coefficients of variation) milli einstaklinga fyrir C_{max} og AUC saxagliptins voru lægri en 12 %.

Dapagliflozin: Dapagliflozin frásogaðist hratt og vel eftir inntöku. Hámarksþéttni dapagliflozins í plasma (C_{max}) náðist yfirleitt innan 2 klst. eftir inntöku á fastandi maga. Margfeldismeðaltal (geometric mean) C_{max} fyrir dapagliflozin við jafnvægi eftir 10 mg skammta af dapagliflozini einu sinni á sólarhring var 158 ng/ml og AUC_{τ} var 628 ng klst./ml. Nýting dapagliflozins eftir inntöku 10 mg skammts er 78 %.

Dreifing

Saxagliptin: Próteinbinding saxagliptins og aðalumbrotsefnis þess *in vitro* í sermi manna er hverfandi. Því er ekki gert ráð fyrir að breytingar á próteingildum í blóði vegna sjúkdómsástands (t.d. skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi) hafi áhrif á dreifingu saxagliptins. Dreifingarrúmmál saxagliptins var 205 l.

Dapagliflozin: Dapagliflozin er um það bil 91 % próteinbundið. Próteinbinding breyttist ekki við mismunandi sjúkdómsástand (t.d. skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi). Meðal dreifingarrúmmál dapagliflozins við jafnvægi var 118 l.

Umbrot

Saxagliptin: Umbrot saxagliptins verða fyrst og fremst fyrir tilstilli cýtókróms P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Helsta virka umbrotsefni saxagliptins, 5-OH-saxagliptin, er líka sértækur, afturkræfur, DPP-4 samkeppnishemill, en með helming virkni saxagliptins.

Dapagliflozin: Dapagliflozin umbrotnar ítarlega, aðallega í umbrotsefnið dapagliflozin 3-O-glúkuroníð, sem er óvirkt umbrotsefni. Dapagliflozin 3-O-glúkuroníð eða önnur umbrotsefni stuðla ekki að lækun glúkósa. Myndun dapagliflozin 3-O-glúkuroníðs verður fyrir tilstilli UGT1A9, ensíms í lifur og nýrum, og umbrot fyrir tilstilli CYP voru minniháttar úthreinsunarleið í mönnum.

Brotthvarf

Saxagliptin: Meðalhelmingunartími saxagliptins og helsta umbrotsefnis þess í plasma ($t_{1/2}$) eru 2,5 klst og 3,1 klst. í sömu röð, og meðalgildi $t_{1/2}$ fyrir DPP-4 hömlun í plasma var 26,9 klst. Saxagliptin útskilst bæði um nýru og lifur. Eftir stakan 50 mg skammt af ^{14}C -saxagliptini, voru 24 % af skammtinum útskilin í þvagi sem saxagliptin, 36 % sem aðalumbrotsefni þess og 75 % útskildust af

heildargeislavirkninni. Meðalnýrnaúthreinsun saxagliptins (~230 ml/mín.) var meiri en áætlaður gauksliunarhraði (~120 ml/mín.) var að meðaltali, sem bendir til einhvers virks útskilnaðar um nýru.

Dapagliflozin: Meðalhelmingunartími ($t_{1/2}$) dapagliflozins í plasma var 12,9 klst. eftir inntöku staks skammts af dapagliflozini 10 mg hjá heilbrigðum einstaklingum. Meðaltal heildar altækrar úthreinsunar dapagliflozins eftir gjöf í æð var 207 ml/mín. Dapagliflozin og skyld umbrotsefni skiljast aðallega út með þvagi og minna en 2 % skiljast út sem óbreytt dapagliflozin.

Línulegt samband

Saxagliptin: C_{max} og AUC saxagliptins og helsta umbrotsefnis þess jókst í réttu hlutfalli við skammt saxagliptins. Ekki sást veruleg uppsöfnun saxagliptins eða helsta umbrotsefnis þess við endurtekna skammta einu sinni á sólarhring við neinar skammtastærðir. Úthreinsun saxagliptins og helsta umbrotsefnis þess var hvorki skammta- né tímaháð yfir 14 daga tímabil þar sem saxagliptin var gefið einu sinni á sólarhring í skömmtum á bilinu 2,5 mg til 400 mg.

Dapagliflozin: Útsetning fyrir dapagliflozini jókst í réttu hlutfalli við aukinn dapagliflozin skammt, á skammtabilinu 0,1 til 500 mg og lyfjahvörf breyttust ekki með tíma við endurtekna daglega skammta í allt að 24 vikur.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Saxagliptin: Eftir gjöf staks skammts af saxagliptini hjá einstaklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerta nýrnastarfsemi (eða ESRD), flokkað eftir kreatínin úthreinsun, var meðaltalsgildi AUC fyrir saxagliptin 1,2 og allt að 2,1- og 4,5-falt hærra, í sömu röð, en gildi AUC hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Gildi AUC fyrir 5-OH-saxagliptin hækkuðu einnig. Stig skerðingar nýrnastarfsemi hafði ekki áhrif á C_{max} fyrir saxagliptin eða aðalumbrotsefni þess.

Dapagliflozin: Við jafnvægi (20 mg af dapagliflozini einu sinni á sólarhring í 7 daga), var meðalútsetning fyrir dapagliflozini, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og vægt, miðlungsmikið eða verulega skerta nýrnastarfsemi (ákvarðað með úthreinsun íohexols úr plasma), 32 %, 60 %, og 87 % hærra, talið í sömu röð, en hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 2 og eðlilega nýrnastarfsemi. Útskilnaður glúkósa í þvagi eftir 24-klst. við jafnvægi var mjög háður nýrnastarfsemi og 85, 52, 18 og 11 g af glúkósa/sólarhring voru skilin út hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 2 og eðlilega, vægt skerta, miðlungsmikið skerta og verulega skerta nýrnastarfsemi, talið í sömu röð. Áhrif blóðskilunar á útsetningu fyrir dapagliflozini eru ekki þekkt.

Skert lifrarstarfsemi

Saxagliptin: Hjá sjúklingum með vægt (Child-Pugh class A), í meðallagi mikið (Child-Pugh class B) eða verulega (Child-Pugh class C) skerta lifrarstarfsemi var útsetning fyrir saxagliptini 1,1, 1,4 og 1,8 sinnum meiri, talið í sömu röð, og útsetning fyrir BMS-510849 (umbrotsefni saxagliptins) var 22 %, 7 % og 33 % minni, talið í sömu röð, en hjá heilbrigðum einstaklingum.

Dapagliflozin: Hjá einstaklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkar A og B) var meðal C_{max} dapagliflozins allt að 12 % hærra og meðal AUC dapagliflozins allt að 36 % hærra, samanborið við sambærilega heilbrigða einstaklinga í viðmiðunarhóp. Þessi munur var ekki talinn hafa klíniska þýðingu. Hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) var meðal C_{max} dapagliflozins 40 % hærra og meðal AUC dapagliflozins 67 % hærra en hjá sambærilegum heilbrigðum einstaklingum í viðmiðunarhóp.

Aldraðir

Saxagliptin: AUC gildi saxagliptins var um 60 % hærra hjá öldruðum sjúklingum (65-80 ára) en hjá ungum sjúklingum (18-40 ára). Þetta er ekki talið hafa klíniska þýðingu og er því ekki mælt með aðlögun skammta saxagliptins á grundvelli aldurs eingöngu.

Dapagliflozin: Engin klínískt mikilvæg aukning er á útsetningu, byggt eingöngu á aldri, hjá einstaklingum allt að 70 ára. Hins vegar má búast við aukinni útsetningu vegna aldurstengdrar

skerðingar á nýrnastarfsemi. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að draga ályktanir varðandi útsetningu hjá sjúklingum >70 ára.

Kyn

Saxagliptin: Gildi útsetningar fyrir saxagliptin voru u.þ.b. 25 % hærrí hjá konum. Enginn klínískt mikilvægur munur sást á lyfjahlvörfum saxagliptins milli karla og kvenna.

Dapagliflozin: Meðal AUC_{ss} fyrir dapagliflozin hjá konum var metið vera um 22 % hærra en hjá körlum.

Kynþáttur

Saxagliptin: Kynþáttur var ekki skilgreind tölfraðilega mikilvæg breyta varðandi úthreinsun saxagliptins og umbrotsefna.

Dapagliflozin: Enginn munur sem hafði klíníska þýðingu var á altækri útsetningu milli hvíttra, þeldökkra og Asíubúa.

Líkamsþyngd

Dapagliflozin: Útsetning fyrir dapagliflozini minnkaði með aukinni líkamsþyngd. Því getur útsetning hjá léttum sjúklingum verið nokkuð meiri og útsetning hjá þyngri sjúklingum verið nokkuð minni. Hins vegar var munur á útsetningu ekki talinn hafa klíníska þýðingu.

Saxagliptin: Líkamsþyngd hafði lítil áhrif á útsetningu fyrir saxagliptini og eru þau ekki talin hafa klíníska þýðingu. Konur vorum með u.þ.b. 25 % hærrí gildi altæktrar útsetninguar fyrir saxagliptini, þessi munur er ekki talinn hafa klíníska þýðingu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar um bæði saxagliptin og dapagliflozin benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðaeefni eða krabbameinsvaldandi áhrifum.

Saxagliptin olli afturkræfum breytingum á húð (hrúðri, sármyndunum og/eða drepri) hjá öpum (cynomolgus monkeys) á útlimum (skotti, tám, pung og/eða nefi). Mörk þess að húðbreytingarnar komi ekki fram (no effect level [NOEL]) eru 1 til 2 sinnum útsetning í mönnum fyrir saxagliptini og helsta umbrotsefnis þess, talið í sömu röð, við ráðlagðan 5 mg/sólarhring skammt (recommended human dose, RHD). Klínískt mikilvægi húðbreytinga er ekki þekkt og húðbreytingar hafa ekki sést hjá mönnum.

Skýrt hefur verið frá ónæmistengdum atburðum, þ.e. minniháttar vefjastækkun í eitlavef án íferðar, í milta, eitlum og beinmerg án afleiðinga, hjá öllum tegundum þar sem útsetning, frá 7 sinnum meiri en RHD, hefur verið prófuð.

Saxagliptin olli eiturverkunum í meltingarfærum hunda, þ.m.t. blóðugum/slímugum saur og garnakvilla við stærri skammta þar sem NOEL var 4 og 2 sinnum útsetning í mönnum fyrir saxagliptini og helsta umbrotsefni við RHD, talið í sömu röð. Áhrif á líkamsþunga afkvæma sáust fram á dag 92 eftir fæðingu hjá kvendýrum og dag 120 hjá karldýrum.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Saxagliptin hafði eiturverkanir á frjósemi hjá karlkyns og kvenkyns rottum við stóra skammta sem ollu greinilegum eiturverkunum. Engar vanskapanir áttu sér stað af völdum saxagliptins hjá rottum og kaninum, óháð skammti. Við stóra skammta hjá rottum olli saxagliptin minnkaðri beinmyndun (þroskunarleg seinkun) í mjaðmagrind hjá rottufóstrum og minnkaðri þyngd fósturs (þar sem móðir varð fyrir eiturverkunum), þar sem NOEL var 303 og 30 sinnum útsetning fyrir saxagliptini og helsta umbrotsefnis þess í mönnum, talið í sömu röð, við RHD. Hjá kaninum voru áhrif saxagliptins takmörkuð við minniháttar breytingar á beinagrind sem greindust aðeins eftir skammta sem höfðu eiturverkanir á móðurina (NOEL 158 og 224 sinnum útsetning fyrir saxagliptini og helsta

umbrotsefnis þess í mönnum, talið í sömu röð, við RHD). Í rannsókn á rottufóstrum fyrir og eftir fæðingu olli saxagliptin skertri fæðingarþyngd unga við skammta sem höfðu eiturverkanir á móðurina, þar sem NOEL var 488 og 45 sinnum útsetning fyrir saxagliptini og helsta umbrotsefnis þess í mönnum, talið í sömu röð, við RHD. Áhrif á líkamspunga afkvæma sáust fram á dag 92 eftir fæðingu hjá kvendýrum og dag 120 hjá karldýrum.

Bein lyfjagjöf dapagliflozins hjá ungum rottum sem eru nýhættar á spena og óbein útsetning á síðari hluta meðgöngu (tímabil sem svarar til annars og síðasta þriðjungs meðgöngu hvað varðar nýrnaþroska hjá mönnum) og þegar ungar eru á spena, tengjast hvert fyrir sig aukinni tíðni og/eða umfangi útvíkkana á nýrnaskjöldum og nýrnapiplum hjá afkvæmum.

Í rannsókn á ungum rottum, þegar dapagliflozin var gefið ungum rottum frá aldrinum 21 daga til 90 daga, var greint frá útvíkkunum á nýrnaskjöldum og nýrnapiplum (með skammtaháða aukningu í þyngd nýrna og greinanlega nýrnastækkun) við allar skammtastærðir; útsetning í rottuungum við lægsta skammt sem prófaður var, var ≥ 15 sinnum hærri en ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn. Útvíkkunar á nýrnaskjöldum og nýrnapiplum sem komu fram hjá ungum rottum voru ekki gengnar að fullu til baka 1 mánuði eftir að lyfjagjöf var hætt.

Dapagliflozin var gefið ungafullum rottum frá og með 6. degi meðgöngu fram á 21. dag eftir got, og ungar voru óbeint útsettir í legi (*in utero*) og meðan þeir voru á spena. Aukin tíðni eða alvarleiki útvíkkana á nýrnaskjöldum kom fram hjá fullorðnum afkvæmum mæðra sem fengu lyfið, þó aðeins við stærsta skammtinn sem var prófaður (við útsetningu fyrir dapagliflozini hjá mæðrum og ungum sem var 1.415 falt og 137 falt, talið í sömu röð, það gildi sem sést við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum). Frekari eiturverkanir á þroska takmörkuðust við skammtaháða lækun á þyngd unga, og komu einungis fram við skammta ≥ 15 mg/kg/sólarhring (útsetning hjá ungum sem er ≥ 29 sinnum meiri en það sem sést við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum). Eiturverkanir hjá móður komu einungis fram við stærsta skammtinn sem var prófaður, og takmörkuðust við skammvinna lækun líkamspýngdar og skerta fæðuneyslu við skammtagjöf. Mörk þess að engar aukaverkanir á þroska koma fram (NOAEL), eru tengd altækri útsetningu hjá móður sem er um það bil 19 sinnum hærri en sést við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum.

Í rannsóknunum á þroska fósturvísis og fósturs hjá kaninum olli dapagliflozin hvorki eiturverkunum hjá móður né á þroska við alla skammta sem prófaðir voru; við stærsta skammtinn sem var prófaður var útsetning 1.191-falt hærri en sést við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum. Hjá rottum hafði dapagliflozin hvorki banvæn áhrif á fóstur né vanskapandi áhrif við útsetningu sem var allt að 1.441-falt sú útsetning sem sést við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460i)

Kroskarmellósanatríum (E468)

Vatnsfrír laktósi

Magnesiumsterat (E470b)

Kísiltvíoxíð af þeirri tegund sem notuð er við tannlækningar (dental type) (E551)

Filmuhúð

Pólývínýl alkóhól (E1203)

Makrógól 3350

Títantvíoxíð (E171)

Talkúm (E553b)

Gult járnnoxíð (E172)

Rautt járnnoxíð (E172)

Prentblek
Shellac
Indigo karmín ál lake (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PA/Ál/PVC-ál þynnur
Pakkningar með 14, 28 og 98 filmuhúðuðum töflum í dagatalsþynnum.
Pakkningar með 30 filmuhúðuðum töflum í þynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. júlí 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

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

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmerkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Qtern 5 mg/10 mg filmhúðaðar töflur
saxagliptin/dapagliflozin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur saxagliptin hýdróklóríð sem jafngildir 5 mg saxagliptin og dapagliflozin
propanediol einhýdrat sem jafngildir 10 mg dapagliflozin.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmhúðaðar töflur
28 filmhúðaðar töflur
98 filmhúðaðar töflur
30 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

qtern 5 mg/10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Qtern 5 mg/10 mg töflur
saxagliptin/dapagliflozin

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
DAGATALSPYNNUR**

1. HEITI LYFS

Qtern 5 mg/10 mg töflur
saxagliptin/dapagliflozin

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Má Þri Mi Fi Fö Lau Su

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Qtern 5 mg/10 mg filmhúðaðar töflur saxagliptin/dapagliflozin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Qtern og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Qtern
3. Hvernig nota á Qtern
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Qtern
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Qtern og við hverju það er notað

Qtern inniheldur virku efnin saxagliptin og dapagliflozin. Hvort um sig tilheyrir flokki lyfja sem kallast sykursýkilyf til inntöku.

- Þetta lyf er tekið inn um munn við sykursýki.
- Þetta lyf er notað ef ekki er hægt að ná stjórn á sykursýkinni með öðrum sykursýkilyfjum, ásamt sérstöku matarræði og hreyfingu.

Qtern er notað við sykursýki af tegund 2 hjá fullorðnum sjúklingum (18 ára og eldri). Sykursýki af tegund 2 er sú tegund sykursýki sem kemur yfirleitt fram á fullorðinsaldri. Ef þú ert með sykursýki af tegund 2 framleiðir brisið ekki nóg af insúlíni eða líkaminn getur ekki notað almennilega það insúlín sem hann framleiðir. Þetta veldur miklu magni af sykri í blóði. Virku efnin tvö í Qtern verka á mismunandi hátt til að hjálpa við að ná stjórn á blóðsykursmagni og fjarlægja umframsykur úr líkamanum í þvagi.

Mikilvægt er að fylgja áfram þeim ráðleggingum varðandi matarræði og hreyfingu sem þú hefur fengið hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

2. Áður en byrjað er að nota Qtern

Ekki má nota Qtern:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir saxagliptini, dapagliflozini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú hefur fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð við einhverju öðru svipuðu lyfi (t.d. DPP-4 hemlum eins og sitagliptini, linagliptini, alogliptini eða SGLT-2 hemlum eins og canagliflozini, empagliflozini) sem þú notar til að stjórna blóðsykrinum.

Ekki taka Qtern ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þú tekur Qtern.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en og meðan Qtern er notað:

- ef þú ert með sykursýki af tegund 1 (sú tegund sykursýki sem yfirleitt kemur fram á unga aldri þegar líkaminn framleiðir ekki insúlín).
- ef þú ert með eða hefur verið með sjúkdóm í brisi.
- ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi.
- ef þú ert með kvilla sem veldur minnkaðri mótstöðu gegn sýkingum, t.d. sjúkdóm eins og alnæmi eða vegna lyfja sem notuð eru eftir líffæraflutning.
- ef þú ert með miðlungsmikla eða verulega lifrarkvilla.
- ef fram koma hratt þyngdartap, ógleði eða uppköst, kviðverkur, mikill þorsti, hröð og djúp öndun, ringlun, óvanaleg syfja eða þreyta, sæt lykt af andardrætti, sætt eða málmkennt bragð í munni eða breytt lykt af þvagi eða svita, hafðu strax samband við lækni eða næsta sjúkrahús. Þessi einkenni geta verið merki um ketónblóðsýringu af völdum sykursýki - mjög sjaldgæfur en alvarlegur, stundum lífshættulegur kvilli sem getur komið fram við sykursýki vegna aukins magns ketóna í þvagi eða blóði, sem kemur fram í rannsóknum. Hætta á að ketónblóðsýring komi fram getur aukist við langvarandi föstu, mikla áfengisneyslu, ofþornun, ef insúlínkammtar eru minnkaðir skyndilega eða ef insúlínþörf eykst vegna stórrar skurðaðgerðar eða alvarlegra veikinda.
- ef þú ert með eða hefur fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð, eða grunur leikur á um slíkt.
- ef þú hefur áður fengið alvarlegan hjartasjúkdóm.
- ef þú ert með hjartabilun eða ef þú ert með aðra áhættuþætti hjartabilunar, t.d. nýrnakvilla. Læknirinn segir þér frá einkennum hjartabilunar. Einkennin geta verið, en takmarkast ekki við, aukin mæði, hröð þyngdaraukning og bjúgur á fótum. Ef einhver einkennanna koma fram skaltu hafa strax samband við læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.
- ef þú notar blóðþrýstingslækkandi lyf og ert með sögu um lágan blóðþrýsting. Frekari upplýsingar má finna hér fyrir neðan í „Notkun annarra lyfja samhliða Qtern“.
- ef þú ert með mjög mikinn sykurla í blóði sem getur valdið vökvaskorti (mikið vökvatap). Hugsanleg einkenni vökvaskorts eru talin upp fremst í kafla 4. Segðu læknum frá því, áður en þú tekur Qtern, ef þú ert með eitthvert þessara einkenna.
- ef þú ert með eða færð ógleði, uppköst eða hita eða ef þú getur ekki borðað eða drukkið. Þetta getur valdið vökvaskorti. Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að taka Qtern þangað til þér batnar, til að koma í veg fyrir vökvaskort.
- ef þú færð oft þvagfærasýkingar eða ert með alvarlega sýkingu í þvagfærum, þar á meðal þvagsýklasótt eða nýra- og nýraskjöldubólgu, sem getur valdið hita og/eða kuldahrolli, sviðatilfinningu við þvaglát, blóði í þvagi, verk í baki eða síðu. Ef einhver einkennanna koma fram skaltu hafa strax samband við læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.
- ef þú ert 75 ára eða eldri.
- ef þú tekur lyf til að lækka blóðsykurinn, eins og insúlín eða sulfonylurea.
- ef þú tekur annað lyf við sykursýki sem inniheldur pioglitazon.
- ef þú ert með aukinn fjölda rauðra blóðkorna, kemur fram í rannsóknum.

Ef eitthvað af ofantöldu á við þig (eða ef þú ert ekki viss), skaltu ræða við læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þú tekur Qtern.

Sykursýkitengdar húðbreytingar (húðskemmdir eins og sár) eru algengur fylgikvilli sykursýki. Útbrot hafa komið fyrir við notkun bæði saxagliptins og dapagliflozins þegar þau voru gefin hvort í sínu lagi (sjá kafla 4). Ráðlagt er að þú fylgir þeim fyrirmælum sem lækur eða hjúkrunarfræðingar hafa gefið þér varðandi umhirðu húðar. Hafðu samband við læknum ef þú færð húðblöðrur, þar sem slíkt gæti verið einkenni kvilla sem kallast bólublöðrusóttarlíki. Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að nota Qtern.

Eins og á við fyrir alla sykursýkisjúklinga er mikilvægt að skoða fætuna reglulega og fylgja öllum öðrum ráðleggingum varðandi umhirðu fóta sem heilbrigðisstarfsmaðurinn hefur gefið þér.

Hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú finnur fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða á svæðinu milli kynfæra og endaparms ásamt hita eða almennum lasleika. Þetta gætu verið einkenni mjög sjaldgæfrar en alvarlegrar eða jafnvel lífshættulegrar sýkingar sem kallast

drepmýndandi fellsbólga í spöng eða Fourniers drep, sem eyðileggur vefinn undir húðinni. Drepmýndandi fellsbólgu verður að meðhöndla tafarlaust.

Nýrnastarfsemi

Rannsaka skal nýrnastarfsemi áður en þú byrjar að taka lyfið inn og meðan þú tekur lyfið.

Þvagprufur

Vegna verkunarmáta Qtern mælist þvag jákvætt fyrir sykri meðan þú tekur lyfið.

Börn og unglingar

Notkun Qtern er ekki ráðlögð hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára, þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Qtern

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Segðu læknum sérstaklega frá því:

- ef þú tekur lyf sem eykur magn vatns sem þú losar úr líkamanum (þvagræsilyf). Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að taka Qtern. Hugsanleg einkenni of mikils vökvataps eru talin upp fremst í kafla 4.
- ef þú tekur önnur lyf sem innihalda einhver af eftirtöldum virkum efnum:
 - Carbamazepin, phenobarbital eða phenytoin. Þau geta verið notuð til að draga úr köstum (flog) eða við langvarandi verkjum.
 - Dexametason – steralyf. Lyfið getur verið notað til að draga úr bólgum víðs vegar um líkamann og í ýmsum líffærum.
 - Rifampicin. Þetta er sýklalyf við sýkingum eins og t.d. berklum.
 - Ketoconazol. Þetta er notað við sveppasýkingum.
 - Diltiazem. Þetta er lyf sem notað er til að meðhöndla hjartaöng (brjóstverk) og lækka blóðþrýsting.

Ef eitthvað af ofantöldu á við þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn áður en þú tekur Qtern.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Notkun Qtern er ekki ráðlögð á meðgöngu og læknirinn mun biðja þig um að hætta að taka lyfið ef þú verður þunguð. Ráðfærðu þig við lækinn um hvernig best er að hafa stjórn á blóðsykri á meðgöngu.

Ekki nota Qtern ef þú ert með barn á brjósti. Ekki er vitað hvort lyfið skilst út í brjóstamjólk. Talaðu við lækinn ef þú vilt gefa brjóst eða ert með barn á brjósti áður en þú tekur lyfið.

Akstur og notkun véla

Ekki er talið að Qtern hafi áhrif á hæfni þína til að aka eða nota verkfæri eða vélar. Ef þig sundlar meðan þú ert á meðferð með Qtern áttu ekki að aka eða nota vélar. Notkun lyfsins getur valdið því að blóðsykur verði of lágur (blóðsykursfall), sem getur valdið einkennum eins og skjálfta, svitamyndun og breytingum á sjón, og getur haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Qtern inniheldur laktósa

Qtern inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækinn áður en lyfið er tekið inn.

Qtern inniheldur natríum

Qtern inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Qtern

Notið lyfið alltaf eins og lækningin hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningunni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Hve mikið á að taka

- Ráðlagður skammtur er ein tafla á sólarhring.

Taka lyfsins

- Gleyptu töfluna í heilu lagi með hálfu glasi af vatni.
- Hægt er að taka töfluna með eða án matar.
- Taka má töfluna hvenær dagsins sem er. Hins vegar skaltu reyna að taka töfluna alltaf á sama tíma dags. Það auðveldar þér að muna eftir að taka hana.

Lækningin gæti ávísað öðrum lyfjum til að lækka magn sykurs í blóði hjá þér. Mundu eftir að taka önnur lyf eins og lækningin hefur mælt fyrir um. Þetta hjálpar til við að ná sem bestum heilsufarslegum árangri.

Mataræði og hreyfing

Til að hafa stjórn á sykursýkinni þarftu áfram að fylgja réttu mataræði og stunda hreyfingu, jafnvel þótt þú takir þetta lyf. Því er mikilvægt að þú fylgir áfram þeim ráðleggingum varðandi mataræði og hreyfingu sem þú hefur fengið hjá lækningunni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi. Sérstaklega, ef þú fylgir sérstöku mataræði fyrir sykursjúka sem stuðlar að þyngdarstjórnun, skaltu fylgja því áfram meðan þú tekur Qtern.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fleiri töflur af Qtern en þú átt að gera, skaltu hafa samband við lækni eða fara á sjúkrahús án tafar. Hafðu lyfjapakkinguna meðferðis.

Ef gleymist að taka Qtern

Hvað gera á ef þú gleymir að taka töflu.

- Ef minna en 12 klst. eru liðnar síðan þú áttir að taka skammt, skaltu taka skammt af Qtern um leið og þú manst eftir því. Síðan skaltu taka næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ef meira en 12 klst. eru síðan þú áttir að taka skammt, skaltu sleppa skammtinum sem þú gleymdir. Síðan skaltu taka næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt af Qtern til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Qtern

Ekki hætta að taka Qtern án þess að ráðfæra þig við lækningu fyrst. Blóðsykurinn gæti hækkað án þessa lyfs.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sum einkenni krefjast læknisaðstoðar samstundis:

Hættu að taka Qtern og leitaðu til læknis tafarlaust ef þú verður vör/var við einhverja af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

- Einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða, sem eru mjög sjaldgæf (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum), geta verið:
 - Útbrot
 - Upphleypir rauðir flekkir í húð (ofsakláði)

- Proti í andliti, vörum, tungu og hálsi sem getur valdið erfiðleikum við að anda eða kyngja.

Læknirinn gæti ávísað lyfi við ofnæmisviðbrögðunum og öðru lyfi við sykursýkinni.

- **Brisbólga**, sést sjaldan (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): miklir og viðvarandi verkir í kvið (maga) sem gætu leitt yfir í bak, sem og ógleði og uppköst, þar sem þetta gætu verið einkenni brisbólgu.
- **Vökvaskortur, (of mikið vökvatap úr líkamanum)**, sjaldgæf (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
Þetta eru einkenni vökvaskorts:
 - mikill munnþurrkur eða klisturstilfinning í munni, mikill þorsti
 - mikil syfja eða þreyta
 - lítil eða engin þvaglát
 - hraður hjartsláttur.
- **Þvagfærasýking**, algeng (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
Þetta eru einkenni alvarlegrar þvagfærasýkingar:
 - hiti og/eða kuldahrollur
 - sviðatilfinning við þvaglát
 - verkur í baki eða síðu.Leitaðu til læknis strax ef þú tekur eftir blóði í þvagi, þó slíkt sé sjaldgæft.
- **Lágt blóðsykursmagn (blóðsykursfall)**, mjög algeng (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) þegar lyfið er tekið með öðrum sykursýkilyfjum sem þekkt er að valda blóðsykursfalli.
Þetta eru einkenni lágs blóðsykurs:
 - skjálfti, svitamyndun, mikill kvíði, hraður hjartsláttur
 - hungurtilfinning, höfuðverkur, sjónbreytingar
 - skapbreytingar eða ringl.Læknirinn mun segja þér hvernig á að meðhöndla lágt blóðsykursmagn og hvað á að gera ef einhver ofantalinna einkenna koma fram.
- **Ketónblóðsýring af völdum sykursýki**, mjög sjaldgæf (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)
Þetta eru einkenni ketónblóðsýringar (sjá einnig kafla 2 Varnarorð og varúðarreglur):
 - aukið magn „ketóna“ í þvagi eða blóði
 - hratt þyngdartap
 - ógleði eða uppköst
 - magaverkur
 - mikill þorsti
 - hröð og djúp öndun
 - ringlun
 - óvenjuleg syfja eða þreyta
 - sæt lykt af andadrættinum, sætt eða málmbragð í munni eða önnur lykt af þvagi eða svita.Þetta getur gerst óháð blóðsykursmagni. Læknirinn gæti ákveðið að stöðva meðferð með Qtern tímabundið eða varanlega.
- **Drepmyndandi fellbólga í spöng** eða Fourniers drep, alvarleg mjúkvæfssýking kynfæra eða á svæðinu milli kynfæra og endaparms, kemur örsjaldan fyrir (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum).

Þú skalt stöðva notkun Qtern og leita tafarlaust til læknis eða hjúkrunarfræðings ef þú tekur eftir einhverjum af ofangreindum alvarlegum aukaverkunum.

Aðrar aukaverkanir við töku Qtern eingöngu eða samhliða metformini:

Algengar

- kynfærasýking (þruska) í lim eða leggöngum (meðal einkenna eru erting, kláði, óvenjuleg útferð eða ólykt)
- bakverkur
- meiri eða tíðari þvaglát en venjulega
- breytingar á magni kólesteróls eða fitu í blóði (kemur fram í rannsóknum)
- aukinn fjöldi rauðra blóðkorna (kemur fram í rannsóknum)
- minni kreatínínhreinsun í nýrum (kemur fram í rannsóknum)
- sundl
- þreyta
- kviðverkur
- miklir liðverkir
- sýking í efri hluta brjósthols eða lungum
- sýking í ennis- og kinnholum ásamt eymslum og þrýstingi aftan við kinnbein og augu (skútabólga)
- bólga í nefi eða koki (nefkoksbólga) (einkenni þessa geta m.a. verið kvef eða hálssærindi)
- kviðverkur og meltingartruflanir
- ógleði
- niðurgangur
- maga- eða þarmabólga, yfirleitt vegna sýkingar (maga- og garnabólga)
- höfuðverkur, vöðvaverkir
- uppköst, magabólga
- breytingar í rannsóknarstofufuprófum (til dæmis minnkuð kreatínínúthreinsun nýrna eða aukin blóðkornaskil)
- útbrot

Sjaldgæfar

- þorsti
- hægðatregða
- þvaglát að nóttu til
- munnþurrkur
- þyngdartap
- aukning kreatíníns eða þvagsýru (kemur fram í blóðrannsóknum)
- skert nýrnastarfsemi
- húðútbrot sem geta falið í sér upphleyptar bólur, húðertingu eða óþægilegan kláða
- erfiðleikar við að ná eða viðhalda stinningu (stinningarvandamál)
- sveppasýkingar
- ofnæmisviðbrögð
- kláði í kynfærum (kláði í kynfærum, sköpum eða leggöngum) eða óþægindi við þvaglát.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- blöðrumyndun í húð (bólublöðrusóttarlíki)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Qtern

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Qtern inniheldur

- Virku innihaldsefni eru saxagliptin og dapagliflozin.
Hver Qtern tafla inniheldur saxagliptin hýdróklóríð sem jafngildir 5 mg saxagliptin og dapagliflozin propanediól einhýdrat sem jafngildir 10 mg dapagliflozin.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - töflukjarni: örkristallaður sellulósi (E460i), kroskarmellósanatríum (E468) (sjá kafla 2 „Qtern inniheldur natríum“), vatnsfrír laktósi (sjá kafla 2 „Qtern inniheldur laktósa“), magnesíumsterat (E470b), kísilvíoxíð af þeirri tegund sem notuð er við tannlækningar (dental type) (E551).
 - filmuhúð: pólývínýl alkóhól (E1203), makrógól 3350, títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), gult járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172).
 - prentblek: shellac, indigokarminállake (E132).

Lýsing á útliti Qtern og pakkningastærðir

Qtern 5 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósbrúnar til brúnar, tvíkúptar, kringlóttar, filmuhúðaðar töflur með „5/10“ prentað á aðra hliðina og „1122“ á hina hliðina, með bláu bleki.

Qtern 5 mg/10 mg töflur fást í álpynnum í pakkningastærðum með 14, 28 og 98 filmuhúðuðum töflum í dagatalspynnum og 30 filmuhúðuðum töflum í þynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

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

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel: +32 2 370 48 11

България

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 2 4455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S

Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 2 106871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>