

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Qtern 5 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra saksagliptino hidroklorido kiekis, atitinkantis 5 mg saksagliptino, ir dapagliflozino propanediolio monohidrato kiekis, atitinkantis 10 mg dapagliflozino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 40 mg laktozės (bevandenės).

Qtern dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Nuo šviesiai rudos iki rudos spalvos, abipus išgaubta, 0,8 cm dydžio, apvali plėvele dengta tabletė, kurios viena pusė mėlynu rašalu paženklinta „5/10“, o kita – „1122“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Qtern (saksagliptino ir dapagliflozino fiksuotų dozių derinys) skiriamas suaugusiesiems (18 metų ir vyresniems), sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu:

- glikemijos kontrolei pagerinti, kai metforminas ir (arba) sulfonilkarbamidas (SK) ir vienas iš atskirų Qtern komponentų reikiamos glikemijos kontrolės neužtikrina;
- jau vartojantiems atskirus dapagliflozino ir saksagliptino preparatus.

(Turimus tirtų derinių duomenis žr. 4.2, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra viena 5 mg saksagliptino ir 10 mg dapagliflozino tabletė 1 kartą per parą (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Qtern galima vartoti pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas.

Qtern negalima pradėti vartoti pacientams, kurių glomerulų filtracijos greitis < 60 ml/min./1,73 m²). Jo vartojimą reikia nutraukti, jeigu GFG nuolat < 45 ml/min. Be to, jo negalima vartoti pacientams, sergantiems paskutinės stadijos inkstų liga (angl. *end-stage renal disease*, ESRD) (žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Šį vaistinį preparatą galima vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi. Jeigu kepenų funkcija sutrikusi vidutiniškai, reikia tirti paciento sveikatos būklę prieš pradėdant gydymą ir jo metu.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi, Qtern vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Senyvas amžius

Apribojimų vien dėl amžiaus nėra. Vis dėlto, reikia atsižvelgti į senyvų (65 metų ir vyresnių) pacientų inkstų funkciją ir kraujo tūrio sumažėjimo riziką. Atsižvelgiant į labai nedidelę Qtern vartojimo 75 metų ir vyresniems pacientams patirtį, jų pradėti gydyti šiuo vaistiniu preparatu nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Qtern geriamas 1 kartą per parą. Ji galima vartoti bet kada, valgant arba kitu laiku. Tabletetę reikia nuryti nepažeistą.

Prisiminęs užmirštą dozę, kai iki kitos dozės liko ≥ 12 val., pacientas turi ją išgerti. Jeigu iki kitos dozės laiko liko < 12 val., užmirštąją reikia praleisti, o kitą gerti įprastu laiku.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas bet kuriai veikliajai arba 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, sunki padidėjusio jautrumo reakcija (anafilaksinė reakcija, anafilaksinis šokas, angioedema), anksčiau sukelta kurio nors dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitoriaus arba natrio ir gliukozės antrojo vienakrypčio nešiklio (angl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT-2) inhibitoriaus (žr. 4.4, 4.8 ir 6.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Ūminis pankreatitas

Dpagliflozino vartojimas kelia ūminio pankreatito pavojų. Pacientus reikia informuoti apie ūminio pankreatito simptomą – nuolatinį stiprų pilvo skausmą. Įtarus pankreatitą, reikia nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą. Pasitvirtinus ūminio pankreatito diagnozę, jo daugiau vartoti negalima.

Pacientams, kurie anksčiau sirgo pankreatitu, būtinos atsargumo priemonės.

Pateikus saksagliptiną į rinką, gauta spontaninių pranešimų apie nepageidaujamą reakciją – ūminį pankreatitą.

Inkstų funkcijos stebėjimas

Dpagliflozino poveikio glikemijai veiksmingumas priklauso nuo inkstų funkcijos – jis būna mažesnis, kai inkstų funkcija sutrikusi vidutiniškai ir tikriausiai jo nebūna, kai ji sutrikusi sunkiai (žr. 4.2 skyrių). Žmonėms, kurių inkstų funkcija vidutiniškai sutrikusi (GFG < 60 ml/min.), tam tikrų nepageidaujamų reakcijų (padidėjusi kreatinino, fosforo ir parathormono koncentracija, hipotenzija) vartojant dpaglifloziną pasireiškė dažniau negu vartojant placebą. Qtern negalima pradėti vartoti pacientams, kurių glomerulų filtracijos greitis < 60 ml/min.). Jo vartojimą reikia nutraukti, jeigu GFG nuolat < 45 ml/min. Pacientams, turintiems sunkiai sutrikusią inkstų funkciją (GFG < 30 ml/min.) arba sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, Qtern poveikis netirtas.

Inkstų funkciją rekomenduojama tirti:

- prieš skiriant šio vaistinio preparato ir paskui bent kartą per metus (žr. 4.2, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius);
- prieš kartu skiriant vaistinių preparatų, kurie gali susilpninti inkstų funkciją, ir periodiškai vėliau;

- jeigu inkstų funkcijos sutrikimo laipsnis artėja prie vidutinio – bent 2-4 kartus per metus. Jeigu GFG pasidaro nuolat < 45 ml/min., Qtern vartojimą reikia nutraukti.

Vartojimas esant kraujo tūrio sumažėjimo, hipotenzijos ir (arba) elektrolitų pusiausvyros sutrikimų pavojui

Dėl dapagliflozino veikimo mechanizmo Qtern sukelia diurezės padidėjimą, susijusį su nedideliu kraujospūdžio sumažėjimu (žr. 5.1 skyrių), kuris gali būti ryškesnis pacientams, kai gliukozės koncentracija yra labai didelė.

Šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama, kai yra kraujo tūrio sumažėjimo rizika (pvz., vartojant kilpinių diuretikų, žr. 4.5 skyrių) arba kai jis sumažėjęs pvz., dėl ūminės ligos (tokios kaip ūminės virškinimo trakto ligos, pasireiškiančios pykinimu, vėmimu ar viduriavimu).

Jeigu dapagliflozino sukeltas kraujospūdžio sumažėjimas gali būti pavojingas (pvz., diagnozuota kardiovaskulinė liga, antihipertenzinių vaistinių preparatų vartojančiam pacientui yra buvusi hipotenzija arba pacientas senyvas), reikia imtis atsargumo priemonių.

Jeigu Qtern vartojantis pacientas serga gretutine liga, dėl kurios gali sumažėti kraujo tūris, jį rekomenduojama kruopščiai stebėti (pvz., matuoti kraujospūdį, daryti fizinius tyrimus ir laboratorinius tyrimus, įskaitant hematokrito) ir tirti elektrolitų koncentracijas. Sumažėjus skysčio tūriui, rekomenduojama laikinai (kol jis bus sureguliuotas) nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą (žr. 4.8 skyrių).

Vartojimas pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Klinikinių tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, patirties yra nedaug. Kai kepenų funkcija sunkiai sutrikusi, dapagliflozino ir saksagliptino ekspozicija būna didesnė (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Qtern galima vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi. Pacientų, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi, sveikatos būklę reikia tirti prieš pradedant gydyti ir gydymo metu. Pacientams, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi, šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Diabetinė ketoacidozė

Vartojant SGLT2 inhibitorių, įskaitant dapaglifloziną, užfiksuota retų diabetinės ketoacidozės (DKA) atvejų, tarp kurių buvo pavojingų gyvybei ir mirtinų. Keliais atvejais ši būklė pasireiškė netipiškai, gliukozės koncentracijai kraujyje padidėjus nedaug (ji nesiekė 14 mmol/l, t.y. 250 mg/dl), o vieną kartą užfiksuota net hipoglikemija. Ar DKA rizika padidėja vartojant didesnes dapagliflozino dozes, nėra žinoma.

Į diabetinės ketoacidozės galimybę reikia atsižvelgti pasireiškus nespecifinių simptomų, pvz., pykinimui, vėmimui, anoreksijai, pilvo skausmui, dideliu troškuliui, pasunkėjus kvėpavimui, sutrikus orientacijai, atsiradus neįprastam nuovargiui ar mieguistumui. Pasireiškus tokių simptomų, pacientą reikia nedelsiant ištirti dėl ketoacidozės (nepriklausomai nuo gliukozės koncentracijos kraujyje).

Įtarus arba nustatčius DKA, reikia nedelsiant nutraukti Qtern vartojimą.

Šio vaistinio preparato vartojimą reikia laikinai nutraukti hospitalizavus pacientą didelės apimties operacijai arba jam susirgus sunkia ūmine liga. Šiems pacientams rekomenduojama stebėti ketonų kiekį. Ketonų kiekį pageidaujama nustatyti šlapime. Dapaglifloziną galima vėl vartoti tada, kai ketonų kiekis tampa normalus ir, kai paciento sveikatos būklė stabilizuojasi.

Prieš skiriant Qtern, reikia įvertinti anamnezės faktorius, dėl kurių ketoacidozės rizika gali būti didesnė.

DKA rizika gali būti didesnė, kai beta ląstelių funkcijos rezervas yra mažas (pvz., 2 tipo diabetu su mažai C peptido sergantiems pacientams, latentiniu autoimuniniu diabetu sergantiems suaugusiesiems bei pankreatitu sirgusiems pacientams), kai dėl ligos ribojamas maisto kiekis arba pasireiškia sunki

dehidratacija, sumažinus insulino dozę, padidėjus insulino poreikiui dėl ūminės ligos, operacijos ar piktnaudžiavimo alkoholiu. Tokie pacientai SGLT2 inhibitoriais gydomi atsargiai.

Jei buvo pasireiškusi DKA vartojant SGLT2 inhibitorių, vėl jų skirti nerekomenduojama, nebent nustatoma ir pašalinama kita jos priežastis.

Qtern dapagliflozino saugumas ir veiksmingumas 1 tipo diabetu sergantiems pacientams neištirti, Qtern negalima vartoti 1 tipo diabetui gydyti. Tiriant dapagliflozino poveikį 1 tipo diabetu sergantiems pacientams, DKA pasireiškė dažnai.

Tarpvietės nekrozuojantis fascitas (Fornjė gangrena)

Po vaistinio preparato pateikimo rinkai gauta pranešimų apie SGLT2 inhibitorius vartojančioms moterims ir vyrams nustatyto tarpvietės nekrozuojančio fascito (dar vadinamo Fornjė (Fournier) gangrena) atvejus (žr. 4.8 skyrių). Tai yra retas, bet rimtas grėsmė paciento gyvybei galintis kelti reiškinys, kuriam pasireiškus būtina skubiai imtis chirurginių intervencinių priemonių ir taikyti gydymą antibiotikais.

Pacientus reikėtų informuoti, kad, tuo pat metu pasireiškus skausmui, skausmingumui, eritemai arba patinimui lyties organų arba tarpvietės srityje, taip pat pradėjus karščiuoti arba sunegalavus, reikia kreiptis į gydytoją. Turėtumėte žinoti, kad nekrozuojantis fascitas gali išsivystyti po urogenitalinės infekcijos arba susiformavus abscesui tarpvietės srityje. Įtarus Fornjė gangreną, reikėtų nutraukti gydymą Qtern ir kuo skubiau pradėti gydymą (įskaitant gydymą antibiotikais ir negyvų audinių pašalinimą chirurginiu būdu).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Jeigu kuris nors DPP-4 arba SGLT-2 inhibitorius buvo sukėlęs sunkią padidėjusio jautrumo reakciją, Qtern vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Saksagliptiną pateikus į rinką, spontaniškai ir iš klinikinių tyrimų gauta pranešimų apie jį vartojant pasireiškusias sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksiją, anafilaksinį šoką ir angioedemą. Įtarus sunkią padidėjusio jautrumo reakciją, reikia nutraukti Qtern vartojimą, įvertinti užfiksuotą reiškinį ir skirti kitokį cukrinio diabeto gydymą (žr. 4.8 skyrių).

Šlapimo takų infekcijos

Bendrais saugumo duomenimis, per 52 savaites 3 gydymo grupių pacientams dažnai užfiksuota šlapimo takų infekcijų: 5,7 % – saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio grupėje, 7,4 % – saksagliptino ir metformino derinio grupėje bei 5,6 % – dapagliflozino ir metformino derinio grupėje (žr. 4.8 skyrių). Be to, šlapimo takų infekcijų dažnai užfiksuota vykdant saksagliptino ir dapagliflozino klinikinių tyrimų programas.

Urosepsis ir pielonefritas

Pateikus į rinką dapaglifloziną ir kitus SGLT2 inhibitorius, gauta pranešimų apie sunkias šlapimo takų infekcijas (urosepsį ir pielonefritą), dėl kurių pacientus teko hospitalizuoti. SGLT2 inhibitoriai didina šlapimo takų infekcijų riziką. Jeigu pasireikštų šlapimo takų infekcijos požymių ar simptomų, pacientą reikia iširti ir prireikus neatidėliotinai gydyti (žr. 4.8 skyrių).

Senyvas amžius

Senyviems pacientams yra didesnė inkstų funkcijos sutrikimo tikimybė ir gali būti didesnė kraujo tūrio sumažėjimo rizika. Be to, daugiau jų vartoja antihipertenzinių vaistinių preparatų, kurie gali sukelti kraujo tūrio sumažėjimą ir (arba) inkstų funkcijos sutrikimą (pvz., angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių [AKFI] ar angiotenzino-II 1 tipo receptorių blokatorių [ARB]). Dėl to prieš skiriant Qtern reikia įvertinti inkstų funkciją ir kraujo tūrio sumažėjimo riziką. Senyviems pacientams taikomos tokios pačios inkstų funkcijos stebėjimo rekomendacijos kaip ir visiems kitiems (žr. 4.2, 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Su kraujo tūrio sumažėjimu, inkstų funkcijos sutrikimu ar jų nepakankamumu susijusių nepageidaujamų reakcijų patyrė daugiau dapaglifloziną vartojusių 65 metų ir vyresnių tiriamųjų negu

vartojusių placebo (žr. 4.8 skyrių). Dažniausia su inkstų funkcija susijusi nepageidaujama reakcija buvo padidėjusi kreatinino koncentracija serume, o dauguma jos atvejų – trumpalaikiai (žr. 4.8 skyrių).

Qtern vartojimo patirties 65 metų ir vyresniems pacientams yra mažai, o 75 metų ir vyresniems – labai mažai. Vyresnių kaip 75 metų pacientų pradėti gydyti šiuo vaistiniu preparatu nerekomenduojama (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Odos sutrikimai

Saksagliptino ikiklinikinių toksikologijos tyrimų metu pastebėta beždžionių galūnių odos opinių ir nekrozinių žaizdų (žr. 5.3 skyrių). Saksagliptino klinikinių tyrimų metu odos pažeidimų padažnėjimo nenustatyta. Pateikus į rinką DPP-4 inhibitorių, gauta pranešimų apie išbėrimą. Apie išbėrimą taip pat pranešta kaip apie šio vaistinio preparato nepageidaujamą reakciją (žr. 4.8 skyrių). Dėl to tarp įprastinių cukriniu diabetu sergančių pacientų tyrimų rekomenduojama įtraukti stebėjimą, ar nėra odos sutrikimų, pvz., pūslių, opų ar išbėrimo.

Pūslinis pemfigoidas

Pateikus į rinką DPP 4 inhibitorių, įskaitant saksagliptiną, gauta pranešimų apie pūslinį pemfigoidą, kai buvo būtina hospitalizacija. Dauguma užfiksuotų atvejų padėjo gydymas vietinio ar sisteminio poveikio imunosupresantais ir DPP4 inhibitorių vartojimo nutraukimas. Jei gydant saksagliptinu atsiranda pūslių arba erozijų ir įtariamas pūslinis pemfigoidas, tai būtina nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą ir įvertinti dermatologo konsultacijos poreikį, kad būtų nustatyta diagnozė ir paskirtas reikiamas gydymas (žr. 4.8 skyrių).

Širdies nepakankamumas

Dapagliflozino vartojimo NYHA I-II klasės širdies nepakankamumu sergantiems pacientams patirties yra nedaug, o klinikinių tyrimų patirties sergantiesiems NYHA III-IV klasės širdies nepakankamumu – nėra. Saksagliptino vartojimo NYHA III-IV klasės širdies nepakankamumu sergantiems pacientams patirties yra nedaug.

SAVOR tyrimas parodė šiek tiek dažnesnes saksagliptino vartojusių pacientų hospitalizacijas dėl širdies nepakankamumo negu vartojusių placebo, tačiau priežastinio ryšio nenustatyta (žr. 5.1 skyrių). Papildoma analizė skirtingo poveikio tarp įvairių NYHA klasių širdies nepakankamumu sergantiems pacientams neparodė.

Pacientams, turintiems hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo rizikos faktorių, pvz., sirgusiems arba sergantiems širdies nepakankamumu ar vidutiniu arba sunkiu inkstų nepakankamumu, Qtern skiriama atsargiai. Būtina informuoti pacientus apie širdies nepakankamumo simptomus ir būtinybę nedelsiant pranešti jų pajutus.

Artralgija

Pateikus į rinką DPP-4 inhibitorių, gauta pranešimų apie sąnarių skausmą, kuris gali būti stiprus (žr. 4.8 skyrių). Simptomai palengvėdavo nutraukus vaistinio preparato vartojimą, o kai kuriems pacientams atsinaujino vėl pradėjus vartoti tą patį arba kitą DPP-4 inhibitorių. Pradėjus gydymą, sąnarių skausmas gali pasireikšti greitai arba po ilgesnio laiko. Pradėjus stipriai skaudėti sąnarius, dėl tolesnio gydymo šiuo vaistiniu preparatu reikia spręsti individualiai.

Vartojimas kartu su pioglitazonu

Priežastinis ryšys tarp dapagliflozino vartojimo ir pūslės vėžio nėra tikėtinas (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius), tačiau atsargumo dėlei Qtern kartu su pioglitazonu vartoti nerekomenduojama. Turimi epidemiologiniai pioglitazono duomenys rodo nežymų šlapimo pūslės vėžio rizikos padidėjimą jį vartojantiems diabetu sergantiems pacientams.

Pacientams, kurių imunitetas sutrikęs

Pacientų, kurių imunitetas sutrikęs (pvz., po organų persodinimo arba sergančių žmogaus imunodeficito sindromu) į saksagliptino klinikinių tyrimų programą nebuvo įtraukta. Qtern saugumas ir veiksmingumas jiems neištirti.

Padidėjęs hematokritas

Vartojant dapaglifloziną užfiksuota padidėjusio hematokrito atvejų (žr. 4.8 skyrių), todėl būtina imtis atsargumo priemonių, jeigu jis jau padidėjęs.

Kojų amputacijos

Tęsimų ilgalaikių kito SGLT2 inhibitoriaus klinikinių tyrimų metu teko dažniau amputuoti kojas ar jų dalis, ypač pirštus. Ar toks poveikis yra būdingas visai šių vaistinių preparatų grupei, nėra žinoma. Šį vaistinių preparatų vartojančius pacientus (kaip ir visus kitus sergančius diabetu) svarbu konsultuoti dėl įprastinės profilaktinės pėdų priežiūros.

Vartojimas kartu su hipoglikemiją sukeliančiais vaistiniais preparatais

Tiek saksagliptinas, tiek dapagliflozinas, vartojami kartu su insulino išskyrimą skatinančiais vaistiniais preparatais, gali padidinti hipoglikemijos riziką. Qtern vartojant kartu su insulino išskyrimą skatinančiu vaistiniu preparatu – sulfonilkarbamidų, pastarojo dozę gali tekti sumažinti, kad hipoglikemijos rizika būtų mažesnė (žr. 4.8 skyrių).

Laboratoriniai šlapimo tyrimai

Dėl Qtern veikimo mechanizmo gliukozės mėginys jį vartojančių pacientų šlapime būna teigiamas.

Vartojimas kartu su stipriai veikiančiais CYP 3A4 induktoriais

Kartu vartojami CYP3A4 induktoriai (pvz., karbamazepinas, deksametazonas, fenobarbitalis, fenitoinas, rifampicinas) gali susilpninti gliukozės koncentraciją mažinančią Qtern poveikį. Kartu su šiuo vaistiniu preparatu vartojant stipriai veikiančių CYP 3A4 ar 3A5 induktorių, reikia tirti glikemiją (žr. 4.5 skyrių).

Laktozė

Šių tablečių sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

Diuretikai

Dapagliflozino ir tiazidinių ar kilpinių diuretikų diurezinis poveikis gali sumuotis, todėl gali padidėti dehidratacijos ir hipotenzijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimas kartu su hipoglikemiją sukeliančiais vaistiniais preparatais

Qtern vartojant kartu su insulino išskyrimą skatinančiu vaistiniu preparatu – sulfonilkarbamidų, pastarojo dozę gali tekti sumažinti, kad hipoglikemijos rizika būtų mažesnė (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetinė sąveika

Saksagliptinas. Saksagliptino metabolizmą daugiausiai lemia citochromas P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozinas. Pagrindinis dapagliflozino metabolizmo būdas – konjugacija su glukuronidu, kurią katalizuoja UDP glukuronoziltransferazė 1A9 (UGT1A9).

Sąveika su kitais geriamaisiais vaistiniais preparatais nuo cukrinio diabeto bei širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais

Saksagliptinas. Saksagliptinas neturi reikšmingos įtakos dapagliflozino, metformino, glibenklamido, pioglitazono, digoksino, diltiazemo ir simvastatino farmakokinetikai. Šie vaistiniai preparatai saksagliptino ir jo aktyvaus metabolito farmakokinetikos taip pat nekeičia.

Dapagliflozinas. Dapagliflozinas neturi reikšmingos įtakos saksagliptino, metformino, pioglitazono, sitagliptino, glimepirido, voglibozės, hidrochlorotiazido, bumetanido, valsartano ir simvastatino farmakokinetikai. Šie vaistiniai preparatai dapagliflozino farmakokinetikos taip pat nekeičia.

Kitų vaistinių preparatų įtaka saksagliptino ar dapagliflozino poveikiui

Saksagliptinas. Kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4/5 inhibitoriumi diltiazemu vartojamo saksagliptino C_{max} padidėjo 63 %, AUC – 2,1 karto, o jo aktyvaus metabolito – sumažėjo atitinkamai 44 % ir 34 %. Šie farmakokinetikos pokyčiai klinikinės reikšmės neturi, dėl jų dozės koreguoti nereikia.

Kartu su stipriu CYP3A4/5 inhibitoriumi ketokonazolu vartojamo saksagliptino C_{max} padidėjo 62 %, AUC – 2,5 karto, o jo aktyvaus metabolito – sumažėjo atitinkamai 95 % ir 88 %. Šie farmakokinetikos pokyčiai klinikinės reikšmės neturi, dėl jų dozės koreguoti nereikia.

Kartu vartojant stiprų CYP3A4/5 induktorių rifampiciną, saksagliptino C_{max} sumažėjo 53 %, o AUC – 76 %. Rifampicinas neturėjo įtakos aktyvaus metabolito ekspozicijai ir plazmos DPP-4 aktyvumo slopinimui vartojimo intervalo metu (žr. 4.4 skyrių).

Saksagliptino ir CYP3A4/CYP3A5 induktorių, išskyrus rifampiciną (pvz., karbamazepino, deksametazono, fenobarbitalio, fenitoino) vartojimas kartu netirtas, bet gali sukelti saksagliptino koncentracijos plazmoje sumažėjimą ir jo pagrindinio metabolito koncentracijos plazmoje padidėjimą. Vartojant saksagliptino kartu su stipriu CYP3A4/5 induktoriumi, reikia atidžiai vertinti glikemijos kontrolę.

Sveikų žmonių tyrimų metu metforminas, glibenklamidas, pioglitazonas, digoksinas, simvastatinas, omeprazolas, antacidiniai vaistiniai preparatai ir famotidinas neturėjo reikšmingos įtakos nei saksagliptino, nei jo pagrindinio metabolito farmakokinetikai.

Dapagliflozinas. Kartu vartojant rifampiciną, kuris indukuoja įvairius aktyvius nešiklius ir vaistų metabolizmo fermentus, nustatyta 22 % sumažėjusi dapagliflozino sisteminė ekspozicija (AUC), tačiau gliukozės kiekis paros šlapime kliniškai reikšmingai nepakito. Dozės koreguoti nerekomenduojama. Kliniškai reikšmingo kitų induktorių (pvz., karbamazepino, fenitoino, fenobarbitalio) poveikio taip pat nesitikima.

Kartu su mefenamo rūgštimi, kuri slopina UGT1A9, vartojamo dapagliflozino sisteminė ekspozicija padidėjo 55 %, tačiau gliukozės kiekis paros šlapime kliniškai reikšmingai nepakito.

Saksagliptino ar dapagliflozino įtaka kitų vaistinių preparatų poveikiui

Saksagliptinas. Saksagliptinas neturėjo reikšmingos įtakos metformino, glibenklamido (CYP2C9 substrato), pioglitazono (didžiojo CYP2C8 substrato ir mažojo CYP3A4 substrato), digoksino (P gp substrato), simvastatino (CYP3A4 substrato), sudėtinių geriamųjų kontraceptikų veikliųjų medžiagų (etinilestradiolio ir norgestimato), diltiazemo ir ketokonazolo farmakokinetikai.

Dapagliflozinas. Sąveikos sveikų žmonių organizme tyrimų, kurių dauguma buvo vienkartinės dozės dizaino, metu dapagliflozinas neturėjo įtakos metformino, pioglitazono (didžiojo CYP2C8 substrato ir mažojo CYP3A4 substrato), sitagliptino, glimepirido (CYP2C9 substrato), hidrochlorotiazido, bumetanido, valsartano, digoksino (P gp substrato) ir varfarino (S varfarino – CYP2C9 substrato) farmakokinetikai bei krešėjimą slopinančiam varfarino poveikiui (INR). Kartu pavartojus vieną 20 mg dapagliflozino dozę, CYP3A4 substrato simvastatino AUC padidėjo 19 %, o simvastatino rūgšties AUC – 31 %. Šis simvastatino ir simvastatino rūgšties ekspozicijos padidėjimas kliniškai reikšmingu nelaikomas.

1,5-anhidroglucitolio (1,5-AG) mėginio duomenų iškraipymas

1,5-AG mėginys glikemijos reguliacijai tirti nerekomenduojamas, nes jis neduoda patikimų duomenų, kai vartojama SGLT2 inhibitorių. Glikemijos reguliaciją patartina tirti kitais būdais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Saksagliptino ir dapagliflozino vartojimo nėščioms moterims duomenų nėra. Gyvūnų tyrimai parodė didelių saksagliptino dozių toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Žiurkių tyrimai parodė toksinį dapagliflozino poveikį besivystantiems inkstams laikotarpiu, atitinkančiu antrą ir trečią žmogaus nėštumo trimestrus (žr. 5.3 skyrių). Dėl to nėštumo laikotarpiu Qtern vartoti negalima. Nustačius nėštumą, Qtern vartojimą reikia nutraukti.

Žindymo laikotarpis

Ar saksagliptino, dapagliflozino ir (arba) jų metabolitų išskiriama į moters pieną, nežinoma. Gyvūnų tyrimai parodė, kad saksagliptino ir (ar) jo metabolito į pieną išskiriama. Turimi gyvūnų farmakodinamikos ir toksikologijos tyrimų duomenys rodo dapagliflozino ir (ar) jo metabolitų išskyrimą su pienu bei farmakologinius poveikius žindomiems jaunikliams (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus naujagimiui ar žindomam kūdikiui galimybės atmesti negalima. Žindymo laikotarpiu Qtern vartoti negalima.

Vaisingumas

Saksagliptino ir dapagliflozino poveikis žmonių vaisingumui netirtas. Jokia tirta dapagliflozino dozė žiurkių patinų ir patelių vaisingumo neveikė. Nustatytas pastebimai toksiškai veikiančių didelių saksagliptino dozių poveikis žiurkių patinų ir patelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Qtern gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vairuojant ar valdant mechanizmus reikia atsižvelgti į tai, kad tyrimų metu yra buvę galvos svaigimo atvejų kartu vartojant saksagliptiną ir dapaglifloziną. Be to, pacientus, kartu vartojančius kitų vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto, sukeliančių hipoglikemiją (pvz., sulfonilkarbamidų), reikia įspėti apie hipoglikemijos riziką.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saksagliptino ir dapagliflozino derinio saugumo duomenų santrauka

5 mg saksagliptino ir 10 mg dapagliflozino derinio poveikis 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiesiems (n = 1169), kurių glikemijos kontrolė vartojant metforminą buvo nepakankama, vertintas trijų 3 fazės randomizuotų dvigubai aklų aktyviai ar placebo kontroliuojamų lygiagrečių grupių tyrimų, atliktų daugelyje centrų ir trukusių iki 52 savaičių, metu (žr. 5.1 skyrių). Bendra saugumo analizė apėmė 3 grupes: saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio (492 tiriamieji), saksagliptino ir metformino derinio (336 tiriamieji) bei dapagliflozino ir metformino derinio (341 tiriamasis). Saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio saugumas (nepageidaujamos reakcijos) buvo panašus į atitinkamų atskirų šio derinio komponentų.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

1 lentelėje Qtern nepageidaujamos reakcijos pateikiamos remiantis apibendrintais saksagliptino ir dapagliflozino derinio klinikinių tyrimų saugumo duomenimis. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas pateikiamas pagal organų sistemų grupes ir dažnį. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnos (nuo $\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retos ($< 1/10\ 000$) ir nežinomos (negali būti apskaičiuotos pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Qtern nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų grupė	Labai dažnos	Dažnos^a	Nedažnos^b	Retos	Labai retos	Nežinomo dažnio
Infekcijos ir infestacijos	viršutinių kvėpavimo takų infekcija	šlapimo takų infekcija ² ; vulvovaginitas,	grybelių infekcija		tarpvietės nekrozuojant is fascitas	

	¹	balanitas ir susijusios genitalijų infekcijos ³ ; gastroenteritas ^d			(Fornjė gangrena) ^{c,f,7}	
Imuninės sistemos sutrikimai			padidėjusio jautrumo reakcijos ^c	anafilaksinės reakcijos, įskaitant anafilaksinį šoką ^c		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	hipoglikemija ^d (kartu vartojant sulfonilkarbamidą)	dislipidemija ⁴	sumažėjęs kraujo tūris ^f , troškulys	diabetinė ketoacidozė ^{f,g,7}		
Nervų sistemos sutrikimai		galvos skausmas, svaigulys				
Virškinimo trakto sutrikimai		pilvo skausmas ^c , viduriavimas, dispepsija ^d , gastritas ^d , pykinimas ^c , vėmimas ^d	vidurių užkietėjimas, sausa burna, pankreatitas ^c			
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		dizurija, poliurija ^{d,5}	nokturija, sutrikusi inkstų funkcija ^f			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		išbėrimas ⁶	dermatitas ^c , niežulys ^c , dilgėlinė ^c	angioedema ^c		pūslinis pemfigoidas ^{c,7}
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		artralgija, nugaros skausmas, mialgija ^d				
Lytinės sistemos ir krūtis sutrikimai			sutrikusi erekcija, genitalijų niežulys, vulvos ir makšties niežulys			
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		nuovargis ^d , periferinė edema ^d				
Tyrimai		sumažėjęs kreatinino inkstų klirensas ^f , padidėjęs hematokritas ^e	padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje ^f , padidėjusi šlapalo koncentracija			

			a kraujyje, sumažėjęs kūno svoris		
--	--	--	-----------------------------------	--	--

- ^a Nepageidaujamos reakcijos, bendros saugumo analizės duomenimis užfiksuotos $\geq 2\%$ saksagliptiną ir dapaglifloziną kartu vartojusių tiriamųjų (bendros saugumo analizės duomenimis pasireiškusių $< 2\%$ tiriamųjų nurodytos pagal atskirus komponentus).
- ^b Visų nedažnų nepageidaujamų reakcijų dažnis nurodytas pagal atskirų komponentų duomenis.
- ^c Nepageidaujama reakcija užfiksuota pateikus į rinką saksagliptiną arba dapaglifloziną.
- ^d Nepageidaujamos reakcijos, užfiksuotos $\geq 2\%$ kurių nors veikliąją medžiagą vartojusių tiriamųjų ir $\geq 1\%$ dažniau negu vartojusiems placebo, bet ne bendros saugumo analizės duomenimis.
- ^e Hematokritas $> 55\%$ rastas 1,3 % tiriamųjų, vartojusių 10 mg dapagliflozino, ir 0,4 % vartojusių placebo.
- ^f Dažnis nurodytas remiantis dapagliflozino klinikinių tyrimų programos duomenimis.
- ^g Užfiksuota poveikio kardiovaskulinėms komplikacijoms 2 tipo diabetu sergantiems pacientams tyrimo metu. Nurodytas dažnis per metus.
- ¹ Viršutinių kvėpavimo takų infekcija apima šiuos pasirinktinius terminus: nazofaringitas, gripas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, faringitas, rinitas, sinusitas, bakterinis faringitas, tonzilitas, ūminis tonzilitas, laringitas, virusinis faringitas, virusinė viršutinių kvėpavimo takų infekcija.
- ² Šlapimo takų infekcija apima šiuos pasirinktinius terminus: šlapimo takų infekcija, *Escherichia* sukelta šlapimo takų infekcija, pielonefritas, prostatitas.
- ³ Vulvovaginitas, balanitas ir susijusios genitalijų infekcijos apima šiuos pasirinktinius terminus: vulvos ir makšties grybelinė infekcija, balanopostitas, grybelinė genitalijų infekcija, makšties infekcija, vulvovaginitas.
- ⁴ Dislipidemija apima šiuos pasirinktinius terminus: dislipidemija, hiperlipidemija, hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija.
- ⁵ Poliurija apima šiuos pasirinktinius terminus: polakiurija, poliurija.
- ⁶ Vartojant į rinką pateiktus saksagliptiną ir dapaglifloziną, gauta pranešimų apie išbėrimą. Pasirinkti terminai, nurodyti dapagliflozino klinikinių tyrimų metu gautuose pranešimuose, buvo (dažnio tvarka): išbėrimas, išplitęs išbėrimas, niežintis išbėrimas, išbėrimas dėmelėmis, išbėrimas dėmelėmis ir mazgeliais, išbėrimas pūlinėliais, išbėrimas pūslelėmis ir eriteminis išbėrimas.
- ⁷ Žr. 4.4 skyrių.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hipoglikemija

Bendros saugumo analizės duomenimis, bendras hipoglikemijos (visų užfiksuotų reiškinių, įskaitant nustatytus centrinėje laboratorijoje, kai gliukozės koncentracija nevalgius buvo $\leq 3,9$ mmol/l) dažnis 10 mg dapagliflozino, 5 mg saksagliptino ir metformino derinio grupės tiriamiesiems buvo 2,0 %, saksagliptino ir metformino derinio grupės – 0,6 %, o dapagliflozino ir metformino derinio grupės – 2,3 %.

24 savaičių tyrimo metu saksagliptino, dapagliflozino ir metformino (su arba be SK) derinį lyginus su insulino ir metformino deriniu (su arba be SK), bendras hipoglikemijos dažnis kartu SK nevartojusiems pacientams saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio grupėje buvo 12,7 %, insulino – 33,1 %. Bendras hipoglikemijos dažnis dviejų 52 savaičių tyrimų metu lyginus sudėtinio gydymo ir glimepirido (SK) poveikį buvo: pirmojo tyrimo metu – 4,2 % saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio, 27,9 % glimepirido ir metformino derinio bei 2,9 % dapagliflozino ir metformino derinio grupėje; antrojo tyrimo metu – 18,5 % saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio bei 43,1 % glimepirido ir metformino derinio grupėje.

Sumažėjęs kraujo tūris

Saksagliptino ir dapagliflozino derinys. Su sumažėjusiu kraujo tūriu susiję reiškiniai (hipotenzija, dehidratacija ir hipovolemija) atspindi dapagliflozino nepageidaujamus reiškinius. Jų užfiksuota 2 saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio grupės tiriamiesiems (0,4 %) (vienam sinkopė – tai buvo sunkus nepageidaujamas reiškinys, kitam – sumažėjusi diurezė) bei 3 dapagliflozino ir metformino grupės tiriamiesiems (0,9 %) (dviem sinkopė ir vienam – hipotenzija).

Reiškiniai, susiję su sutrikusia inkstų funkcija

Saksagliptino ir dapagliflozino derinys. Bendrais saugumo analizės duomenimis, nepageidaujamų reiškinių, susijusių su sutrikusia inkstų funkcija, dažnis saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio grupės tiriamiesiems buvo 2 %, saksagliptino ir metformino – 1,8 %, o dapagliflozino ir metformino – 0,6 %. Tiriamųjų, kuriems kaip nepageidaujamas reiškinys užfiksuota sutrikusi inkstų funkcija, pradinis vidutinis aGFG buvo 61,8 ml/min./1,73 m², kai bendros populiacijos –

93,6 ml/min./1,73 m². Dauguma užfiksuotų reiškinių buvo laikomi nesunkiais, lengvo ar vidutinio intensyvumo ir praėjo. Saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientų vidutinis aGFG po 24 savaičių, palyginus su pradiniu, buvo sumažėjęs 1,17 ml/min./1,73 m², saksagliptino ir metformino – sumažėjęs 0,46 ml/min./1,73 m², o dapagliflozino ir metformino – padidėjęs 0,81 ml/min./1,73 m².

Dapagliflozinas. Nepageidaujamų reakcijų, susijusių su padidėjusia kreatinino koncentracija, užfiksuota vartojant vieno komponento dapagliflozino vaistinių preparatų. Dažniausiai kreatinino koncentracija greitai sunormalėdavo tęsiant gydymą arba jį nutraukus.

Vulvovaginitas, balanitas ir susijusios genitalijų infekcijos

Saksagliptino ir dapagliflozino derinys. Atliekant bendrą saugumo analizę užfiksuoti vulvovaginito, balanito ir susijusių genitalijų infekcijų nepageidaujami reiškiniai atspindi dapagliflozino saugumo duomenis. Genitalijų infekcija kaip nepageidaujamas reiškinys užfiksuota 3,0 % saksagliptino, dapagliflozino ir metformino, 0,9 % saksagliptino ir metformino bei 5,9 % dapagliflozino ir metformino derinio grupės tiriamųjų. Dažniausiai (84 %) genitalijų infekcija kaip nepageidaujamas reiškinys nustatyta moterims, ji būdavo lengvo ar vidutinio intensyvumo, pasireiškėdavo vieną kartą, dauguma pacientų tęsė gydymą toliau.

Tarpvietės nekrozuojantis fascitas (Fournier gangrena)

Vartojant į rinką SGLT2 pateiktų inhibitorių, įskaitant dapaglifloziną, gauta pranešimų apie tarpvietės nekrozuojančio fascito (dar vadinamo Fornjė (Fournier) gangrena) atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Dapagliflozino poveikio kardiovaskulinėms baigtims tyrime dalyvavo 17 160 pacientų, sirgusių 2 tipo cukriniu diabetu. Ekspozicijos trukmės mediana buvo 48 mėn., iš viso užfiksuoti 6 Fornjė gangrenos atvejai (1 dapagliflozino grupėje ir 5 – placebo).

Diabetinė ketoacidozė

Dapagliflozino poveikio kardiovaskulinėms komplikacijoms tyrimo metu (vartojimo laikotarpio mediana buvo 48 mėn.) DKA reiškinių užfiksuota 27 dapagliflozino 10 mg ir 12 placebo grupės pacientų. Užfiksuoti reiškiniai tolygiai pasiskirstė tyrimo laikotarpiu. 22 iš 27 dapagliflozino grupės pacientų, patyrusių DKA reiškinių, tuo metu vartojo insuliną. DKA pasireiškimą skatino tokie faktoriai, kokių ir reikėtų tikėtis 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Šlapimo takų infekcijos

Saksagliptino ir dapagliflozino derinys. Bendros saugumo analizės duomenimis, šlapimo takų infekcijų skaičius tarp 3 grupių buvo subalansuotas: jų pasireiškė 5,7 % saksagliptino, dapagliflozino ir metformino, 7,4 % saksagliptino ir metformino bei 5,6 % dapagliflozino ir metformino derinio grupės tiriamųjų. Vienam saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientui užfiksuotas sunkus nepageidaujamas reiškinys – pielonefritas (gydymas buvo nutrauktas). Dažniausiai (81 % atvejų) su šlapimo takų infekcija susijusių nepageidaujamų reiškinių užfiksuota moterims, jie būdavo lengvo arba vidutinio intensyvumo, pasireiškėdavo vieną kartą, dauguma pacientų gydėsi toliau.

Saugumas kardiovaskulinei sistemai

Saksagliptino ir dapagliflozino derinys. Reiškinių, kurie buvo išnagrinėti ir patvirtinti kaip kardiovaskuliniai (KV), iš viso užfiksuota 1 % saksagliptino, dapagliflozino ir metformino, 0,6 % saksagliptino ir metformino bei 0,9 % dapagliflozino ir metformino derinio grupės tiriamųjų.

Piktybiniai navikai

Saksagliptino ir dapagliflozino derinys. Piktybinių ir nepatikslintų navikų rasta 3 į bendrą saugumo duomenų bazę įtrauktiems tiriamiesiems. Tarp jų buvo skrandžio navikas, kasos vėžys su metastazėmis kepenyse bei invazinė krūties latakų karcinoma saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio grupėje. Atsižvelgiant į trumpą latentinį periodą nuo pirmosios vaistinio preparato dozės iki naviko diagnozavimo, priežastinis ryšys su bet kuriuo naviku nelaikomas tikėtiniu.

Dapagliflozinas. 21 aktyviai ir placebo kontroliuoto tyrimo metu bendras procentas pacientų, kuriems diagnozuotas piktybinis arba nepatikslintas navikas, dapagliflozino ir placebo ar lyginamojo vaistinio preparato grupėse buvo panašus (po 1,5 %), kancerogeniškumo ar mutageniškumo signalų taip pat negauta tiriant gyvūnus (žr. 5.3 skyrių). Vertinant skirtingų organų sistemų navikų dažnį nustatyta, kad vienių navikų (pūslės, prostatos ir krūties) santykinė rizika, susijusi su dapaglifloziniu, buvo didesnė už 1, o kitų (pvz., kraujo ir limfos, kiaušidžių, šlapimo takų) – mažesnė už 1, bendro su dapaglifloziniu susijusios navikų rizikos padidėjimo nenustatyta. Nė vienos organų sistemos navikų rizikos padidėjimas ar sumažėjimas nebuvo statistiškai reikšmingas. Atsižvelgiant į su navikais susijusių radinių nebuvimą ikiklinikinių tyrimų metu ir trumpą latentinį periodą nuo pirmosios vaistinio preparato dozės iki naviko diagnozės nustatymo manoma, kad priežastinis ryšys nėra tikėtinas. Pakitusią krūties, pūslės ir prostatos navikų kiekio pusiausvyrą reikia vertinti atsargiai, šis klausimas bus toliau nagrinėjamas poregistracinių tyrimų metu.

Laboratoriniai duomenys

Sumažėjęs limfocitų skaičius

Saksagliptinas. 5 placebo kontroliuojamų tyrimų bendrais duomenimis, nežymiai (maždaug 100 ląstelių mikrolitre palyginus su placebo grupe) sumažėjo absoliutus limfocitų skaičius. Vaistinį preparatą kasdien vartojus iki 102 savaičių, vidutinis absoliutus limfocitų skaičius išliko stabilus. Minėtas vidutinio absoliutaus limfocitų skaičiaus sumažėjimas nebuvo susijęs su kliniškai reikšmingomis nepageidaujamos reakcijomis.

Lipidai

Saksagliptino ir dapagliflozino derinys. Trys 3 fazės tyrimai parodė saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio grupių pacientų vidutinių bendrojo, MTL ir DTL cholesterolio koncentracijų, palyginus su pradinėmis, padidėjimo (atitinkamai 0,4-3,8 %, 2,1-6,9 % ir 2,3-5,2 %) bei vidutinės trigliceridų koncentracijos, palyginus su pradine, sumažėjimo (3-10,8 %) tendencijas (suapvalinta iki dešimtųjų).

Ypatingos populiacijos

Senyvas amžius

Saksagliptino ir dapagliflozino derinys. Iš 1169 tiriamųjų, įtrauktų į bendrą 3 klinikinių tyrimų duomenų bazę, 1007 (86,1 %) buvo jaunesni kaip 65 metų, 162 (13,9 %) – 65 metų ar vyresni ir 9 (0,8 %) – 75 metų ar vyresni. Paprastai 65 metų ir vyresniems tiriamiesiems dažniausiai užfiksuoti nepageidaujami reiškiniai buvo panašūs kaip tiriamiesiems iki 65 metų. Vartojimo 65 metų ir vyresniems pacientams patirties yra mažai, o 75 metų ir vyresniems – labai mažai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Saksagliptino ir dapagliflozino derinys. Informacijos apie Qtern perdozavimą nėra. Perdozavus būtina pradėti tinkamą palaikomąjį gydymą pagal poreikį atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę. Saksagliptinas ir jo pagrindinis metabolitas pašalinami hemodializuojant (23 % dozės per 4 val.). Dapagliflozino šalinimas hemodializės būdu netirtas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo cukrinio diabeto, geriamųjų gliukozės koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų deriniai, ATC kodas – A10BD21

Otern veikimo mechanizmas

Otern sudėtyje yra saksagliptinas ir dapagliflozinas, kurie turi vienas kitą papildančius veikimo mechanizmus, skirtus glikemijos kontrolei pagerinti. Saksagliptinas selektyviai slopina ketvirtąją dipeptidilpeptidazę (DPP-4), todėl didina gliukozės sukeliama insulino sekreciją (sukelia inkretininį poveikį). Dapagliflozinas yra selektyvus natrio ir gliukozės antrojo vienakrypčio nešiklio (angl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT-2) inhibitorius, kuris nepriklausomai nuo insulino slopina gliukozės reabsorbciją. Šių abiejų veikliųjų medžiagų poveikis priklauso nuo gliukozės koncentracijos plazmoje.

Saksagliptino veikimo mechanizmas

Saksagliptinas yra labai stipraus (K_i : 1.3 nM), selektyvus, laikino konkurencinio veikimo DPP-4 inhibitorius (DPP-4 – tai fermentas, skaidantis inkretininius hormonus). Veikiant saksagliptinui ir priklausomai nuo gliukozės padidėja insulino sekrecija, todėl sumažėja gliukozės koncentracija prieš valgį ir po jo.

Dapagliflozino veikimo mechanizmas

Dapagliflozinas yra labai stipraus (K_i – 0,55 nM), selektyvus ir laikino veikimo SGLT-2 inhibitorius, kuris blokuoja išfiltruotos gliukozės reabsorbciją inkstų kanalėlių S1 segmente, todėl veiksmingai mažina gliukozės koncentraciją kraujyje priklausomai nuo gliukozės ir nepriklausomai nuo insulino. Dapagliflozinas slopina gliukozės reabsorbciją inkstuose ir sukelia jos išskyrimą, todėl mažina jos koncentraciją plazmoje nevalgius ir po valgio. Dėl slopinant SGLT-2 padidėjusio gliukozės išskyrimo su šlapimu pasireiškia osmosinė diurezė ir gali sumažėti sistolinis kraujospūdis.

Farmakodinaminis poveikis

2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams saksagliptinas sumažino fermento DPP-4 aktyvumą 24 val. Saksagliptino sukeliama plazmos DPP-4 slopinimas, jo išgėrus trunkantis bent 24 val., priklauso nuo stipraus ir ilgalaikio didelio afiniteto prisijungimo prie šio fermento aktyviojo centro. Išgėrus gliukozės, kraujyje susidaro 2-3 kartus didesnės panašaus į gliukagoną peptido-1 (angl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) ir nuo gliukozės priklausomo insulintropinio polipeptido (angl. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*, GIP) koncentracijos, sumažėja gliukagono koncentracija bei padidėja beta ląstelių reaktyvumas, o tai nulemia insulino ir C baltymo koncentracijų padidėjimą. Kasos beta ląstelėms atpalaiduojant daugiau insulino, o kasos alfa ląstelėms – mažiau gliukagono, sumažėja gliukozės koncentracija nevalgius ir jos pokyčiai suvalgius gliukozės arba pavalgis.

Gliukozės išskyrimą su šlapimu didinantis dapagliflozino poveikis pasireiškia po pirmosios dozės bei išlieka visą 24 val. vartojimo intervalą visą gydymo laikotarpį. Padidėjęs gliukozės kiekis rastas sveikų ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių tiriamųjų, pavartojusių dapagliflozino, šlapime. 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems asmenims 12 savaičių vartojus 10 mg dapagliflozino per parą, kasdien su šlapimu buvo išskiriama maždaug po 70 g gliukozės (atitinka 280 kcal). Įrodytas ilgalaikis (iki 2 metų) gliukozės išskyrimas su 2 tipo cukriniu diabetu sergančių asmenų, vartojančių 10 mg dapagliflozino per parą, šlapimu. Be to, trumpam (3-7 paroms) padidėjo šlapimo rūgšties išskyrimas ir ilgam sumažėjo jos koncentracija serume. Po 24 savaičių šlapimo rūgšties koncentracija serume buvo sumažėjusi nuo 48,3 iki 18,3 mikromolių litre (nuo 0,87 iki 0,33 mg/dl).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

5 mg saksagliptino ir 10 mg dapagliflozino fiksuotų dozių derinio saugumui ir veiksmingumui įvertinti atlikti 3 trečios fazės randomizuoti dvigubai akli aktyviai ar placebo kontroliuojami klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo 1169 suaugę pacientai, sirgę 2 tipo cukriniu diabetu. Vieno 24 savaičių trukmės tyrimo metu gydymas metforminu papildytas saksagliptino ir dapagliflozino deriniu. Vieno iš kitų 2 papildomo gydymo tyrimų metu gydymas saksagliptino ir metformino deriniu buvo papildomas dapaglifloziniu, o kito – gydymas dapagliflozino ir metformino deriniu buvo papildomas saksagliptinu (vėliau gydymas tęstas dar 28 savaites). Šių iki 52 savaites trukusių tyrimų duomenimis, saksagliptino ir dapagliflozino derinio saugumas yra panašus kaip jo atskirų komponentų.

Glikemijos kontrolė

Papildomas gydymas saksagliptinu ir dapaglifloziniu, kai metforminas reikiamos kontrolės neužtikrina

24 savaičių randomizuotame dvigubai aklame aktyviai kontroliuotame geresnio poveikio tyrime iš viso dalyvavo 534 antro tipo cukriniu diabetu sirgę suaugę pacientai, kuriems vien metforminas reikiamos glikemijos kontrolės neužtikrino ($HbA1c \geq 8\%$ ir $\leq 12\%$). Jo metu lygintas gydymo metforminu papildymas saksagliptino ir dapagliflozino deriniu, vien saksagliptinu (DDP-4 inhibitoriumi) ir vien dapaglifloziniu (SGLT-2 inhibitoriumi). Pacientai buvo randomizuoti į 1 iš 3 dvigubai aklo gydymo grupių kartu su metforminu papildomai vartoti 5 mg saksagliptino ir 10 mg dapagliflozino, 5 mg saksagliptino ir placebo arba 10 mg dapagliflozino ir placebo.

Po 24 savaičių saksagliptino ir dapagliflozino derinio grupės pacientų HbA1c koncentracija buvo sumažėjusi reikšmingai labiau negu vien saksagliptino ar vien dapagliflozino grupės (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. HbA1c po 24 aktyviai kontroliuoto tyrimo savaičių (lyginant gydymo metforminu papildymą saksagliptino ir dapagliflozino deriniu, vien saksagliptinu ir vien dapaglifloziniu)

Veiksmingumo rodiklis	Saksagliptinas (5 mg), dapagliflozinas (10 mg) ir metforminas N=179 ²	Saksagliptinas (5 mg) ir metforminas N=176 ²	Dapagliflozinas (10 mg) ir metforminas N=179 ²
HbA1c (%) po 24 savaičių¹			
Pradinė (vidurkis)	8,93	9,03	8,87
Pokytis, palyginus su pradine (koreguotas vidurkis ³) (95 % pasikliautinis intervalas [PI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Skirtumas nuo saksagliptino ir metformino derinio (koreguotas vidurkis ³) (95 % PI)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Skirtumas nuo dapagliflozino ir metformino derinio (koreguotas vidurkis ³) (95 % PI)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

1. LRM (angl. *longitudinal repeated measures*) – longitudinaliniai kartotų matavimų duomenys (iki gelbstimojo gydymo)

2. Randomizuoti ir gydyti pacientai, kuriems atliktas pradinis ir bent vienas vėlesnis veiksmingumo rodiklio matavimas

3. Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal pradinį dydį

4. $p < 0,0001$

5. $p = 0,0166$

Daugumos į šį tyrimą įtrauktų pacientų pradinė HbA1c koncentracija buvo $> 8\%$ (žr. 3 lentelę). Saksagliptino ir dapagliflozino derinys, kuriuo buvo papildytas gydymas metforminu, nuosekliai ir nepriklausomai nuo pradinės HbA1c koncentracijos sukėlė didesnę HbA1c koncentracijos sumažėjimą negu papildomai vartotas saksagliptinas arba dapagliflozinas atskirai. Atskira iš anksto numatytų pogrupių analizė parodė ryškesnę vidutinės HbA1c koncentracijos, palyginus su pradine, sumažėjimą pacientams, kurių pradinė HbA1c koncentracija buvo didesnė.

3 lentelė. Randomizuotų tiriamųjų pogrupių, sudarytų pagal pradinę HbA1c koncentraciją, analizė po 24 savaitių

Gydymas	Koreguotas vidutinis HbA1c pokytis pagal pradinę HbA1c koncentraciją		
	< 8 %	nuo ≥ 8 % iki < 9 %	≥ 9 %
Saksagliptinas, dapagliflozinas ir metforminas Koreguotas vidutinis pokytis, palyginus su pradine (95 % PI)	-0,80 (n = 37) (nuo -1,12 iki -0,47)	-1,17 (n = 56) (nuo -1,44 iki -0,90)	-2,03 (n = 65) (nuo -2,27 iki -1,80)
Saksagliptinas ir metforminas Koreguotas vidutinis pokytis, palyginus su pradine (95 % PI)	-0,69 (n = 29) (nuo -1,06 iki -0,33)	-0,51 (n = 51) (nuo -0,78 iki -0,25)	-1,32 (n = 63) (nuo -1,56 iki -1,09)
Dapagliflozinas ir metforminas Koreguotas vidutinis pokytis, palyginus su pradine (95 % PI)	-0,45 (n = 37) (nuo -0,77 iki -0,13)	-0,84 (n = 52) (nuo -1,11 iki -0,57)	-1,87 (n = 62) (nuo -2,11 iki -1,63)

n – skaičius tiriamųjų, kuriems koncentracija išmatuota bent iš pradžių ir po 24 savaitių

Dalis pacientų, pasiekusių HbA1c < 7 %

Mažesnę kaip 7 % HbA1c koncentraciją pasiekė 41,4 % (95 % PI – nuo 34,5 iki 48,2) saksagliptino ir dapagliflozino derinio grupės, 18,3 % (95 % PI – nuo 13,0 iki 23,5) saksagliptino grupės ir 22,2 % (95 % PI – nuo 16,1 iki 28,3) dapagliflozino grupės pacientų.

Papildomas gydymas dapagliflozinu, kai saksagliptinas ir metforminas reikiamos kontrolės neužtikrina

24 savaitių randomizuoto dvigubai aklo placebo kontroliuojamo tyrimo metu lygintas 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, kurių glikemijos kontrolė vartojant 5 mg saksagliptino ir metforminą buvo nepakankama (HbA1c ≥ 7 % ir ≤ 10,5 %), gydymo papildymas dapagliflozinu (10 mg) ir placebo. 320 saksagliptino ir metformino derinio grupės tiriamųjų buvo randomizuoti lygiomis dalimis papildomai vartoti dapaglifloziną arba placebo. Pradinį 24 savaitių tyrimo periodą baigę pacientai galėjo būti įtraukti į kontroliuojamą 28 savaitių tyrimo tęsinį (bendra vartojimo trukmė – 52 savaitės).

Dapagliflozino, vartoto saksagliptino ir metformino derinio poveikiui papildyti, grupės pacientų HbA1c koncentracija po 24 savaitių buvo sumažėjusi statistiškai reikšmingai ($p < 0,0001$) labiau negu placebo, vartoto saksagliptino ir metformino derinio poveikiui papildyti (žr. 4 lentelę). Po 24 savaitių nustatytas poveikis HbA1c koncentracijai išliko ir po 52 savaitių.

Papildomas gydymas saksagliptinu, kai dapagliflozino ir metformino derinys reikiamos kontrolės neužtikrina

24 savaitių randomizuoto dvigubai aklo placebo kontroliuojamo tyrimo metu lygintas 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, kurių glikemijos kontrolė vartojant metforminą ir 10 mg dapagliflozino buvo nepakankama (HbA1c ≥ 7 % ir ≤ 10,5 %), gydymo papildymas saksagliptinu (5 mg) ir placebo. 153 pacientai buvo randomizuoti gydymui dapagliflozinu ir metforminu papildyti saksagliptinu ir 162 – tokiam gydymui papildyti placebo. Pradinį 24 savaitių tyrimo periodą baigę pacientai galėjo būti įtraukti į kontroliuojamą 28 savaitių tyrimo tęsinį (bendra vartojimo trukmė – 52 savaitės). Saksagliptino, vartoto dapagliflozino ir metformino derinio poveikiui papildyti, saugumo pobūdis

ilgalaikio gydymo metu atitiko anksčiau nustatytą sudėtinio gydymo klinikinį tyrimų metu ir gydžius 24 savaites šio tyrimo metu.

Saksagliptino, vartoto dapagliflozino ir metformino derinio poveikiui papildyti, grupės pacientų HbA1c koncentracija po 24 savaičių buvo sumažėjusi statistiškai reikšmingai ($p < 0,0001$) labiau negu placebo, vartoto saksagliptino ir metformino derinio poveikiui papildyti (žr. 4 lentelę). Po 24 savaičių nustatytas poveikis HbA1c koncentracijai išliko ir po 52 savaičių.

4 lentelė. HbA1c koncentracijos, palyginus su pradine, pokytis po 24 savaičių į MB102129 ir CV181168 tyrimus randomizuotiems tiriamiesiems, išskyrus tuos, kuriems taikytas gelbstimasis gydymas

Veiksmingumo rodiklis	Papildomo gydymo klinikiniai tyrimai			
	Tyrimas MB102129		Tyrimas CV181168	
	Dapagliflozinas (10 mg) – gydymui saksagliptinu (5 mg) ir metforminu papildyti (N=160) [†]	Placebas, saksagliptinas (5 mg) ir metforminas (N=160) [†]	Saksagliptinas (5 mg) – gydymui dapaglifloziniu (10 mg) ir metforminu papildyti (N=153) [†]	Placebas, dapagliflozinas (10 mg) ir metforminas (N=162) [†]
HbA1c koncentracija (%) po 24 savaičių*				
Pradinė (vidurkis)	8,24	8,16	7,95	7,85
Koreguotas vidutinis pokytis, palyginus su pradine ‡ (95 % PI)	-0,82 (nuo -0,96 iki 0,69)	-0,10 (nuo -0,24 iki 0,04)	-0,51 (nuo -0,63 iki -0,39)	-0,16 (nuo -0,28 iki -0,04)
Poveikio HbA1c skirtumas (koreguotas vidurkis ir 95 % PI) p reikšmė	-0,72 (nuo -0,91 iki -0,53) < 0,0001		-0,35 (nuo -0,52 iki -0,18) < 0,0001	

* LRM (angl. *longitudinal repeated measures*) – longitudinaliniai kartotų matavimų duomenys (iki gelbstimojo gydymo)

† N – randomizuotų ir gydytų pacientų, kuriems atliktas pradinis ir bent vienas vėlesnis veiksmingumo rodiklio matavimas, skaičius

‡ Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal pradinį dydį.

Dalis pacientų, pasiekusių HbA1c < 7 %

Tiriant dapagliflozino, vartojamo gydymui saksagliptino ir metformino deriniu papildyti, poveikį, mažesnę kaip 7 % HbA1c koncentraciją po 24 savaičių dapagliflozino, saksagliptino ir metformino derinio grupėje buvo pasiekusi didesnė pacientų dalis (38 %, 95 % PI – nuo 30,9 iki 45,1) negu placebo, saksagliptino ir metformino derinio (12,4 %, 95 % PI – nuo 7,0 iki 17,9). Po 24 savaičių nustatytas poveikis HbA1c išliko ir po 52 savaičių. Tiriant saksagliptino, vartojamo gydymui dapagliflozino ir metformino deriniu papildyti, poveikį, mažesnę kaip 7 % HbA1c koncentraciją po 24 savaičių saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio grupėje buvo pasiekusi didesnė pacientų dalis (35,3 %, 95 % PI – nuo 28,2 iki 42,2) negu placebo, dapagliflozino ir metformino derinio (23,1 %, 95 % PI – nuo 16,9 iki 29,3). Po 24 savaičių nustatytas poveikis HbA1c koncentracijai išliko ir po 52 savaičių.

Kūno svoris

Sudėtinio gydymo tyrimo metu koreguotas vidutinis 5 mg saksagliptino, 10 mg dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientų (išskyrus gavusius gelbstimąjį gydymą) kūno svorio, palyginus su pradiniu, pokytis po 24 savaičių buvo –2,05 kg (95 % PI nuo –2,52 iki –1,58), o 10 mg dapagliflozino ir metformino derinio grupės –2,39 kg (95 % PI nuo –2,87 iki –1,91). 5 mg saksagliptino ir metformino derinio grupės pacientų kūno svoris nepakito: 0,00 kg (95 % PI nuo –0,48 iki 0,49).

Kraujospūdis

Dėl silpno diurezinio Qtern poveikio sistolinis kraujospūdis, palyginus su pradiniu, sumažėjo nuo 1,3 iki 2,2 mm Hg, o diastolinis – nuo 0,5 iki 1,2 mm Hg. Nestiprus kraujospūdį mažinantis poveikis laikui bėgant išliko panašus, po 24 savaičių sistolinį kraujospūdį < 130 mm Hg ir diastolinį < 80 mm Hg turėjo panašus visų grupių tiriamųjų skaičius.

Kardiovaskulinis saugumas

Dapagliflozinas. Atlikta kardiovaskulinių įvykių, užfiksuotų vykdant klinikinių tyrimų programą, metaanalizė. 34,4 % tiriamųjų įtraukimo į klinikinių tyrimų programą metu turėjo anamnezėje užfiksuotą kardiovaskulinę ligą, išskyrus hipertenziją, o 67,9 % sirgo hipertenzija. Šios analizės duomenimis, kardiovaskulinės rizikos vartojant dapaglifloziną ir lyginamąjį vaistinį preparatą santykis buvo 0,79 (95 % PI – nuo 0,58 iki 1,07), t.y. 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų kardiovaskulinės rizikos dapagliflozinas nedidina. Kardiovaskulinės mirties, MI ir insulto santykinė rizika buvo 0,77 (95 % PI – nuo 0,54 iki 1,10).

Saksagliptino įtakos cukrinio diabeto kraujagyslinėms komplikacijoms ir trombolizės po miokardo infarkto tyrimas (angl. Myocardial Infarction Saksagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction, toliau – SAVOR)

Kardiovaskulinių komplikacijų tyrime SAVOR dalyvavo 16 492 pacientai, kurių HbA1c buvo nuo $\geq 6,5$ % iki < 12 %. 12 959 iš jų jau buvo diagnozuota kardiovaskulinė liga, 3 533 tik turėjo kelis rizikos faktorius. Tiriamieji buvo randomizuoti papildomai vartoti saksagliptino (n = 8 280) arba placebo (n = 8 212) kartu taikant atitinkamame regione įprastas priemones dėl padidėjusios HbA1c koncentracijos ir kardiovaskulinės rizikos faktorių. 8 561 tiriamasis buvo 65 metų arba vyresnis, 2 330 – 75 metų arba vyresni. 13 916 tiriamųjų inkstų funkcija buvo normali arba lengvai sutrikusi, 2240 – vidutiniškai sutrikusi, 336 – sunkiai sutrikusi.

Pagrindinė (ne prastesnio) saugumo ir (geresnio) veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo sudėtinė. Ją sudarė laikas iki bet kurios iš šių didžiųjų kardiovaskulinių komplikacijų (angl. *major adverse CV events*, toliau – MACE): kardiovaskulinės mirties, nemirtino miokardo infarkto arba nemirtino išeminio insulto.

Po vidutiniškai 2 metus trukusio stebėjimo buvo pasiekta pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis, t.y. nustatyta, kad kitų vaistinių preparatų poveikiui papildyti vartojamas saksagliptinas, palyginus su placebo, nedidina 2 tipo diabetu sergančių pacientų kardiovaskulinės rizikos.

Palankaus poveikio vertinant pagal MACE ir mirštamumą dėl visų priežasčių nenustatyta.

Vienas sudėtinės antrinės vertinamosios baigties komponentas (hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo) saksagliptino grupės pacientams užfiksuotas dažniau (3,5 %) negu placebo (2,8 %); nominali statistinio reikšmingumo reikšmė rodo palankesnę placebo poveikį: santykinė rizika yra 1,27 (95 % PI – nuo 1,07 iki 1,51, p = 0,007). Kliniškai reikšmingų faktorių, leidžiančių numatyti didesnę santykinę riziką vartojant saksagliptiną, tiksliai neidentifikuota. Didesnę hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo riziką, nepriklausomai nuo patekimo į vieną ar kitą grupę, galima nustatyti pagal žinomus jo rizikos faktorius, pvz., įtraukimo į tyrimą dieną anamnezėje buvus širdies nepakankamumui ir kai sutrikusi inkstų funkcija. Vis dėlto tokiems tiriamiesiems, vartojusiems saksagliptiną (palyginus su vartojusiais placebo), nenustatyta nei didesnės pirminės ar antrinių sudėtinių vertinamųjų baigčių rizikos, nei didesnės mirties dėl bet kokios priežasties rizikos.

Kita antrinė vertinamoji baigtis (mirtis dėl bet kurios priežasties) užfiksuota 5,1 % saksagliptino ir 4,6 % placebo grupės pacientų. Tarp kardiovaskulinių mirčių skaičiaus skirtingose grupėse buvo pusiausvyra. Nekardiovaskulinių mirčių skaičiaus pusiausvyra buvo pakitusi, saksagliptiną vartojusių pacientų mirė daugiau (1,8 %) negu vartojusių placebo (1,4 %) (HR = 1,27, 95 % PI – nuo 1,00 iki 1,62, P = 0,051).

Sutrikusi inkstų funkcija

Vidutiniškai sutrikusi inkstų funkcija, 3A stadijos LIN (aGFR nuo ≥ 45 iki < 60 ml/min/1,73 m²)

Dapagliflozinas

Dapagliflozino veiksmingumui įvertinti atliktas specialus tyrimas, į kurį įtraukti diabetu sirgę pacientai, turėję aGFR nuo ≥ 45 iki < 60 ml/min/1,73 m² ir nesureguliuotą glikemiją taikant įprastinį gydymą. Po gydymo dapagliflozinu HbA1c koncentracija ir kūno svoris buvo mažesni negu vartojus placebo (5 lentelė).

5 lentelė. Placebu kontroliuoto dapagliflozino tyrimo, į kurį įtraukti diabetu sirgę pacientai, turėję aGFR nuo ≥ 45 iki < 60 ml/min/1,73 m², duomenys po 24 savaičių

	Dapagliflozinas ^a 10 mg	Placebas ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Pradinė (vidurkis)	8,35	8,03
Pokytis palyginus su pradine ^b	-0,37	-0,03
Skirtumas nuo placebo ^b (95 % PI)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Kūno svoris (kg)		
Pradinis (vidurkis)	92,51	88,30
Pokytis palyginus su pradiniu ^c	-3,42	-2,02
Skirtumas nuo placebo ^c (95 % PI)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metforminas arba metformino hidrochloridas buvo įprastinio gydymo dalis 69,4 % dapagliflozino ir 64,0 % placebo grupės pacientų.

^b Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal pradinius duomenis.

^c Nustatyta pagal gautą iš mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotą vidurkį, koreguotą pagal pradinius duomenis.

* p \leq 0,001

Po 24 savaičių gliukozės koncentracija dapagliflozino ir placebo grupės pacientų plazmoje nevalgius buvo sumažėjusi atitinkamai 1,19 mmol/l (21,46 mg/dl) ir 0,27 mmol/L (4,87 mg/dl) (p \leq 0,001), o sistolinis kraujospūdis sėdint – atitinkamai 4,8 mm Hg ir 1,7 mm Hg (p < 0,05).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Qtern tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais 2 tipo cukriniam diabetui gydyti duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Saksagliptino ir dapagliflozino derinys. Apskritai vartojant Qtern, saksagliptino ir dapagliflozino farmakokinetika kliniškai reikšmingai nesiskiria nuo jų, vartojamų atskirai, farmakokinetikos.

Žemiau pateikiama informacija atspindi Qtern farmakokinetines savybes, išskyrus atvejus, kai nurodyta, jog duomenys gauti vartojant saksagliptiną arba dapaglifloziną.

Irodytas biologinis ekvivalentiškumas tarp Qtern 5 mg/10 mg tablečių bei atskirų 5 mg saksagliptino ir 10 mg dapagliflozino tablečių sveikiems tiriamiesiems pavartojus vieną dozę nevalgius.

Dapagliflozino, saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito farmakokinetika sveikų tiriamųjų ir 2 tipo diabetu sergančių pacientų organizme yra panaši.

Vartojant Qtern su riebiu maistu (palyginus su vartojimu nevalgus), dapagliflozino C_{max} būna iki 35 % mažesnė, T_{max} susidaro maždaug 1,5 val. vėliau, tačiau AUC nepakinta. Šie pokyčiai nelaikomi kliniškai reikšmingais. Maisto įtakos saksagliptino farmakokinetikai nenustatyta. Qtern galima vartoti valgant arba kitu laiku.

Vaistinių preparatų sąveika

Saksagliptino ir dapagliflozino derinys. Qtern sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta. Jie atlikti tik su atskiromis veikliosiomis medžiagomis.

Saksagliptinas. Tyrimų *in vitro* metu saksagliptinas ir jo pagrindinis metabolitas neslopino CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A4 bei neindukavo CYP1A2, 2B6, 2C9 ir 3A4.

Dapagliflozinas. Tyrimų *in vitro* metu dapagliflozinas neslopino citochromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4 bei neindukavo CYP1A2, CYP2B6 ir CYP3A4. Dėl to nereikėtų tikėtis dapagliflozino įtakos kartu vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja šie fermentai, metaboliniam klirensui.

Absorbcija

Saksagliptinas. Nevalgus išgertas saksagliptinas greitai absorbuojamas, didžiausia saksagliptino koncentracija plazmoje (C_{max}) susidaro per (T_{max}) 2 val., o jo pagrindinio metabolito – per 4 val. Saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito C_{max} ir AUC didėjo proporcingai saksagliptino dozei iki 400 mg. Sveikiems asmenims išgėrus vieną 5 mg saksagliptino dozę, vidutiniai saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito AUC plazmoje buvo atitinkamai 78 ng×val./ml ir 214 ng×val./ml, C_{max} – atitinkamai 24 ng/ml ir 47 ng/ml. Saksagliptino C_{max} ir AUC variacijos to paties paciento organizme koeficientai buvo mažesni kaip 12 %.

Dapagliflozinas. Per burną pavartotas dapagliflozinas absorbuojamas greitai ir gerai. Didžiausia nevalgus pavartoto dapagliflozino koncentracija plazmoje (C_{max}) paprastai susidaro per 2 val. Vartojant 10 mg dapagliflozino 1 kartą per parą geometrinis jo pusiausvyros C_{max} vidurkis buvo 158 ng/ml, AUC_{τ} – 628 ng×val./ml. Absoliutus dapagliflozino biologinis prieinamumas pavartojus 10 mg dozę per burną yra 78 %.

Pasiskirstymas

Saksagliptinas. *In vitro* prie žmogaus serumo baltymų prisijungia nereikšmingas saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito kiekis. Dėl to kraujo baltymų koncentracijos pokyčiai sergant įvairiomis ligomis (pvz., esant sutrikusiai inkstų ar kepenų funkcijai) neturėtų veikti saksagliptino dispozicijos. Saksagliptino pasiskirstymo tūris yra 205 litrai.

Dapagliflozinas. Maždaug 91% dapagliflozino būna prisijungusio prie plazmos baltymų. Sergant įvairiomis ligomis (pvz., sutrikus inkstų ar kepenų funkcijai), prie baltymų prisijungęs jo kiekis nepakinta. Vidutinis dapagliflozino pusiausvyros pasiskirstymo tūris yra 118 litrų.

Biotransformacija

Saksagliptinas. Saksagliptino biotransformaciją daugiausiai lemia citochromas P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Saksagliptino pagrindinis aktyvus metabolitas (5-OH-saksagliptinas) yra selektyvus laikino ir konkurencinio veikimo DPP-4 inhibitorius, kuris veikia dvigubai silpniau už saksagliptiną.

Dapagliflozinas. Dapagliflozinas ekstensyviai metabolizuojamas, daugiausiai į neaktyvų metabolitą – 3-O-gliukuronidą. Dapagliflozino 3-O-gliukuronidas ir kiti metabolitai neturi įtakos gliukozės koncentraciją mažinančiam poveikiui. Dapagliflozino 3-O-gliukuronido susidarymą katalizuoja fermentas UGT1A9, kurio yra kepenyse ir inkstuose, o nuo CYP priklausomo metabolizmo žmogaus organizme klirensas yra nedidelis.

Eliminacija

Saksagliptinas. Saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito vidutinis galutinis pusinis eliminacijos laikas plazmoje ($t_{1/2}$) yra atitinkamai 2,5 val. ir 3,1 val., o DPP-4 plazmoje slopinimo vidutinis $t_{1/2}$ – 26,9 val. Saksagliptinas šalinamas per inkstus ir kepenis. Išgėrus vieną 50 mg ^{14}C -saksagliptino dozę,

šlapime rasta 24 saksagliptino, 36 % – jo pagrindinio metabolito ir 75 % bendrojo radioaktyvumo. Vidutinis saksagliptino inkstų klirensas (apie 230 ml/min.) buvo didesnis negu vidutinis apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (apie 120 ml/min.), todėl manytina, kad dalis saksagliptino per inkstus išskiriama aktyviai.

Dapagliflozinas. Dapagliflozino vidutinis terminalinis pusinis periodas sveikų asmenų, pavartojusių vieną 10 mg dozę per burną, plazmoje ($t_{1/2}$) yra 12,9 val. Į veną pavartoto dapagliflozino vidutinis bendras sisteminis klirensas yra 207 ml/min. Daugiausia dapagliflozino ir su juo susijusių metabolitų eliminuojama su šlapimu, nepakitęs dapagliflozinas jame sudaro mažiau kaip 2 %.

Tiesinis pobūdis

Saksagliptinas. Saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito C_{max} ir AUC didėjo proporcingai saksagliptino dozei. Pastebimos saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito akumuliacijos kartotinai vartojant 1 kartą per parą bet kokią dozę nenustatyta. 14 dienų vartojus 2,5-400 mg saksagliptino 1 kartą per parą, saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito klirenso priklausomybės nuo dozės ir laiko nenustatyta.

Dapagliflozinas. Dapagliflozino ekspozicija didėjo proporcingai dozei 0,1-500 mg ribose. Kartotinai jo vartojant iki 24 savaičių, farmakokinetika nepakito.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Saksagliptinas. Vieną saksagliptino dozę pavartojusiems tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija lengvai, vidutiniškai arba sunkiai sutrikusi (įskaitant ESRD, o inkstų funkcijos sutrikimo laipsnius klasifikuojant pagal kreatinino klirensą), saksagliptino vidutinis AUC buvo atitinkamai 1,2, iki 2,1 ir 4,5 karto didesnis negu turintiems normalią inkstų funkciją. 5-OH-saksagliptino AUC taip pat buvo didesnis. Inkstų funkcijos sutrikimo laipsnis neturėjo įtakos saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito C_{max} .

Dapagliflozinas. Esant pusiausvyros būklei (vartojus 20 mg dapagliflozino 1 kartą per parą 7 paras) 2 tipo cukriniu diabetu sirgusių tiriamųjų, kurių inkstų funkcija buvo lengvai, vidutiniškai arba sunkiai sutrikusi (pagal joheksolio plazmos klirensą), vidutinė sisteminė dapagliflozino ekspozicija buvo atitinkamai 32 %, 60 % ir 87 % didesnė negu sirgusių 2 tipo cukriniu diabetu ir turėjusių normalią inkstų funkciją. Gliukozės kiekis paros šlapime esant pusiausvyros koncentracijai labai priklausė nuo inkstų funkcijos: 2 tipo cukriniu diabetu sirgusių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali, lengvai, vidutiniškai ar sunkiai sutrikusi, paros šlapime rasta atitinkamai 85 g, 52 g, 18 g ir 11 g gliukozės. Hemodializės įtaka dapagliflozino ekspozicijai nežinoma.

Sutrikusi kepenų funkcija

Saksagliptinas. Žmonėms, kurių kepenų funkcija lengvai (Child-Pugh A klasė), vidutiniškai (Child-Pugh B klasė) ir sunkiai (Child-Pugh C klasė) sutrikusi, saksagliptino ekspozicija buvo atitinkamai 1,1, 1,4 ir 1,8 karto didesnė, o jo metabolito BMS-510849 – atitinkamai 22 %, 7 % ir 33 % mažesnė negu sveikiems.

Dapagliflozinas. Žmonėms, kurių kepenų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi (Child-Pugh A ir B klasės), dapagliflozino vidutinis C_{max} buvo iki 12 %, o AUC – iki 36 % didesnis negu atitinkamiems sveikiems kontrolinės grupės. Šie skirtumai kliniškai reikšmingais nelaikomi. Žmonėms, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi (Child-Pugh C klasės), dapagliflozino vidutinis C_{max} buvo 40 %, o AUC – 67 % didesnis negu atitinkamiems sveikiems kontrolinės grupės.

Senyvas amžius

Saksagliptinas. Saksagliptino AUC senyviems (65-80 metų) pacientams yra maždaug 60 % didesnis negu jaunesniems (18-40 metų). Šis skirtumas nelaikomas reikšmingu kliniškai, todėl koreguoti saksagliptino dozės vien dėl amžiaus nerekomenduojama.

Dapagliflozinas. Vien dėl amžiaus asmenų iki 70 metų ekspozicija kliniškai reikšmingai nepadidėja, tačiau galima tikėtis didesnės ekspozicijos dėl su amžiumi susijusio inkstų funkcijos susilpnėjimo. Duomenų išvadoms dėl vyresnių kaip 70 metų pacientų ekspozicijos nepakanka.

Lytis

Saksagliptinas. Moterims saksagliptino sisteminė ekspozicija buvo maždaug 25 % didesnė. Kliniškai reikšmingų farmakokinetikos vyrų ir moterų organizme skirtumų nenustatyta.

Dapagliflozinas. Apskaičiuota, vidutinis dapagliflozino AUC esant pusiausvyros koncentracijai moterims yra maždaug 22 % didesnis negu vyrams.

Rasė

Saksagliptinas. Statistikai reikšmingos rasės įtakos apskaičiuotam saksagliptino ir jo metabolito klirensui nenustatyta.

Dapagliflozinas. Kliniškai reikšmingų sisteminės ekspozicijos skirtumų baltaodžiams, juodaodžiams ir azijiečiams nenustatyta.

Kūno svoris

Dapagliflozinas. Nustatyta, kad didėjant kūno svoriui dapagliflozino ekspozicija mažėja, todėl mažo svorio pacientų ekspozicija gali būti šiek tiek didesnė, o didelio – šiek tiek mažesnė. Vis dėlto šie skirtumai kliniškai reikšmingais nelaikomi.

Saksagliptinas. Kūno svorio įtaka saksagliptino ekspozicijai yra maža ir kliniškai nereikšminga. Saksagliptino sisteminė ekspozicija moterims buvo maždaug 25 % didesnė, tačiau šis skirtumas nelaikomas kliniškai reikšmingu.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Saksagliptino ir dapagliflozino įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo ir kancerogeniškumo iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Saksagliptinas sukėlė *Cynomolgus* beždžionių galūnių (uodegos, pirštų, kapšelio ir / ar nosies) odos laikinų pažeidimų (šašų, išopėjimą ir nekrozę). Jų nesukelianti saksagliptino ekspozicija atitinka susidarančią vartojant rekomenduojamą dozę žmogui (angl. *recommended human dose*, RHD) (5 mg per parą) ir dvigubai viršija atitinkamą pagrindinio jo metabolito ekspoziciją. Šių odos pažeidimų klinikinė reikšmė nežinoma, žmonėms jų nerasta.

Ekspozicijai 7 ar daugiau kartų viršijus susidarančią vartojant RHD, visoms tirtoms rūšims rasta su imunine sistema susijusių pokyčių (minimali neprogresuojanti blužnies, limfmazgių ir kaulų čiulpų limfoidinio audinio hiperplazija be kenksmingų pasekmių).

Didesnės saksagliptino dozės sukėlė toksinį poveikį šunų virškinimo traktui: išmatos pasidarė kraujingos ar gleivėtos, pasireiškė enteropatija. Poveikio nesukelianti saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito ekspozicija atitinkamai 4 ir 2 kartus viršijo susidarančią vartojant RHD. Poveikis palikuonių kūno svoriui užfiksuotas iki 92-os (patelems) ir 120-os dienos (patinėliams) po atsivedimo.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Didelės saksagliptino dozės, sukeliančios aiškių toksinio poveikio požymių, veikia žiurkių patinų ir patelių vaisingumą. Jokia tirta saksagliptino dozė teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams nesukėlė. Didelės saksagliptino dozės sulėtino žiurkių vaisių dubenų kaulėjimą (sulėtino vystymąsi) bei (kai pasireiškė toksinis poveikis vaikingai patelei) sukėlė vaisių kūno svorio sumažėjimą; poveikio nesukelianti saksagliptino ekspozicija buvo 303 kartus, o jo pagrindinio metabolito – 30 kartų didesnė už susidarančią rekomenduojamą dozę vartojančiam žmogui. Triušiams saksagliptinas sukėlė tik nedidelių griaučių pokyčių (variantų) ir tik kai pasireiškė toksinis poveikis vaikingai patelei (poveikio nesukelianti saksagliptino ekspozicija buvo 158 kartus, o jo pagrindinio metabolito – 224 kartus didesnė už susidarančią rekomenduojamą dozę vartojančiam žmogui). Tiriant poveikį žiurkių

prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi, saksagliptino dozės, sukėlusios toksinį poveikį vaikingoms patelėms, taip pat sumažino jauniklių kūno svorį (tokio poveikio nesukelianti saksagliptino ekspozicija buvo 488 kartus, o jo pagrindinio metabolito – 45 kartus didesnė už susidarančią rekomenduojamą dozę vartojančiam žmogui). Poveikis moteriškos lyties palikuonių kūno svoriui išliko 92 dienas, o vyriškos – 120 dienų po atsivedimo.

Tiesioginis dapagliflozino skyrimas nujunkomiems žiurkių jaunikliams bei netiesioginė jo ekspozicija tiek vaikingumo laikotarpio pabaigoje (antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrus žmogaus inkstų vystymąsi atitinkančiu laiku), tiek žindymo laikotarpiu sukėlė palikuonių inkstų geldelių ir kanalėlių išsiplėtimo padažnėjimą ir (arba) pasunkėjimą.

Jauniklių tyrimo metu dapagliflozino skiriant žiurkių jaunikliams nuo 21-os iki 90-os jų gyvenimo dienos, visų dozių grupių gyvūnams rasta išsiplėtusių inkstų geldelių ir kanalėlių, padidėjęs inkstų svoris (priklausomai nuo dozės) ir makroskopiškai padidėję inkstai. Mažiausios tirtos dozės sukelta jauniklių ekspozicija 15 ar daugiau kartų viršijo susidarančią vartojant didžiausią RHD. Paskui maždaug 1 mėn. vaistinio preparato nedavus, jauniklių inkstų kanalėlių ir geldelių išsiplėtimas pilnutinai nepraėjo.

Vaikingoms žiurkių patelėms duota dapagliflozino nuo 6-os vaikingumo dienos iki 21-os dienos po atsivedimo – tokiu būdu sukelta netiesioginė jų palikuonių ekspozicija *in utero* ir žindymo laikotarpiu. Dapagliflozino gavusių patelių palikuonims suaugus, jiems inkstų geldelių išsiplėtimas pasitaikė dažniau ir (ar) buvo sunkesnio laipsnio, tačiau tik didžiausios tirtos dozės grupėje (kai dapagliflozino ekspozicija patelėms 1415 kartų, o jų palikuonims – 137 kartus viršijo susidarančią vartojant didžiausią RHD). Kitoks toksinis poveikis vystymuisi pasireiškė tik su doze susijusiu palikuonių kūno svorio sumažėjimu, pasireiškusiu nuo ≥ 15 mg/kg paros dozių (kai palikuonių ekspozicija ≥ 29 kartus viršijo susidarančią vartojant RHD). Toksinis poveikis vaikingoms ar atsivedusioms patelėms nustatytas tik tiriant didžiausią dozę ir pasireiškė tik trumpalaikiu kūno svorio ir maisto suvartojimo sumažėjimu. Toksinio poveikio vystymuisi požiūriu mažiausios kenksmingo poveikio nesukėlusios dozės (NOAEL, *angl. no observed adverse effect level*) sukelta sisteminė ekspozicija vaikingai ar atsivedusiai patelei maždaug 19 kartų viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę.

Tiriant poveikį triušų embrionų ir vaisių vystymuisi, jokia dapagliflozino dozė nesukėlė toksinio poveikio vaikingoms patelėms ar jų atsivestų jauniklių vystymuisi (didžiausios dozės sukelta sisteminė ekspozicija 1191 kartą viršijo susidarančią vartojant didžiausią RHD). Žiurkių ekspozicijai iki 1441 karto viršijus susidarančią vartojant didžiausią dapagliflozino RHD, embrionų žuvimo ar teratogeninio poveikio nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė (E460i)
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Laktozė, bevandenė
Magnio stearatas (E470b)
Silicio dioksidas dantims (E551)

Plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)
Makrogolis 3350
Titano dioksidas (E171)
Talkas (E553b)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Ženklinimo rašalas

Šelakas

Indigokarmino aliumininis dažiklis (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PA / aliuminio / PVC-aliuminio lizdinės plokštelės

Pakuotėje yra 14, 28 arba 98 plėvele dengtos tabletės kalendorinėse lizdinėse plokštelėse.

Pakuotėje yra 30 plėvele dengtų tablečių lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1108/001 – 14 plėvele dengtų tablečių

EU/1/16/1108/002 – 28 plėvele dengtos tabletės

EU/1/16/1108/003 – 98 plėvele dengtos tabletės

EU/1/16/1108/004 – 30 plėvele dengtų tablečių

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. liepos 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedija

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

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyttame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė) su visais atnaujinimais, kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Qtern 5 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės
saksagliptinas/dapagliflozinas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje tabletėje yra saksagliptino hidroklorido kiekis, atitinkantis 5 mg saksagliptino, ir dapagliflozino propanediolio monohidrato kiekis, atitinkantis 10 mg dapagliflozino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
98 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJAS PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/16/1108/001 – 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1108/002 – 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1108/003 – 98 plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1108/004 – 30 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

qtern 5 mg/10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Qtern 5 mg/10 mg tabletės
saksagliptinas/dapagliflozinas

2. REGISTRUOTOJAS PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

KALENDORINĖS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Qtern 5 mg/10 mg tabletės
saksagliptinas/dapagliflozinas

2. REGISTRUOTOJAS PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P. A. T. K. Pn. Š. S.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Qtern 5 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės saksagliptinas/dapagliflozinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Qtern ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Qtern
3. Kaip vartoti Qtern
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Qtern
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Qtern ir kam jis vartojamas

Qtern veikliosios medžiagos yra saksagliptinas ir dapagliflozinas. Jos abi priklauso geriamųjų vaistų nuo cukrinio diabeto grupei.

- Šis vaistas vartojamas per burną diabetui gydyti.
- Šis vaistas vartojamas tada, kai diabeto nepavyksta sureguliuoti kitais geriamaisiais vaistais nuo diabeto, dieta ir fiziniu krūviu.

Qtern vartojamas 2 tipo cukriniam diabetui gydyti suaugusiems pacientams (nuo 18 metų). 2 tipo cukriniu diabetu paprastai susergama vyresniame amžiuje. Sergant 2 tipo diabetu, kasa negamina pakankamai insulino arba organizmas nesugeba jo tinkamai panaudoti, todėl cukraus kiekis kraujyje padidėja. Dvi Qtern veikliosios medžiagos skirtingais būdais padeda sureguliuoti cukraus kiekį ir šalina jo perteklių iš organizmo su šlapimu.

Svarbu toliau laikytis gydytojo, vaistininko arba slaugytojos nurodymų dėl dietos ir fizinio krūvio.

2. Kas žinotina prieš vartojant Qtern

Qtern vartoti negalima:

- jeigu yra alergija saksagliptinui, dapagliflozinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu panašus vaistas cukraus kiekiui kraujyje reguliuoti (pvz., DPP-4 inhibitorius – sitagliptinas, linagliptinas, alogliptinas arba SGLT-2 inhibitorius – kanagliflozinas, empagliflozinas) anksčiau buvo sukėlęs sunkią alerginę reakciją.

Aukščiau išvardytais atvejais Qtern Jums vartoti negalima. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Qtern.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytojai prieš pradėdami vartoti Qtern ir gydymo metu:

- jeigu sergate 1 tipo diabetu (juo dažniausiai susergama jauname amžiuje, kai organizmas visai negamina insulino);
- jeigu Jūs dabar sergate arba anksčiau sirgote kasos liga;
- jeigu susilpnėjusi Jūsų inkstų funkcija;
- jeigu Jūs sergate liga, dėl kurios sumažėja organizmo gebėjimas kovoti su infekcijoms (pvz., AIDS), arba vartojate atsparumą joms mažinantį vaistą (pvz., persodinus organą);
- jeigu vidutiniškai arba sunkiai sutrikusi Jūsų kepenų funkcija;
- jeigu greitai mažėtų Jūsų svoris, pradėtų pykinti, vemtumėte, skaudėtų pilvą, atsirastų didelis troškulys, kvėpavimas pasidarytų dažnas ir gilus, sutriktų orientacija, jaustumėte neįprastą mieguistumą ar nuovargį, atsirastų saldus kvapas iš burnos arba saldus ar metalo skonis joje, pakistų šlapimo ar prakaito kvapas, iš karto kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę. Šie simptomai gali rodyti diabetinę ketoacidozę – retą, bet sunkią ir kartais pavojingą gyvybei būklę, kuri gali pasireikšti sergant diabetu padidėjus ketoninių kūnų kiekiui šlapime ir kraujyje (jis nustatomas tiriant kraują). Diabetinės ketoacidozės rizika gali padidėti ilgai badavus, piktnaudžiaujant alkoholiniais gėrimais, netekus skysčių, greitai sumažinus insulino dozę arba padidėjus jo poreikiui dėl didelės apimties operacijos arba sunkios ligos;
- jeigu Jums pasireiškė ar buvo pasireiškusi padidėjusio jautrumo reakcija arba ją įtartumėte;
- jeigu Jūs sergate arba anksčiau sirgote sunkia širdies liga;
- jeigu Jūs sergate širdies nepakankamumu arba yra jo rizikos faktorių, pvz., sutrikusi inkstų funkcija. Kokie yra širdies nepakankamumo požymiai ir simptomai, pasakys gydytojas. Galimi širdies nepakankamumo simptomai yra, pvz., sustiprėjęs dusulys, greitas kūno svorio prieaugis ir pėdų patinimas (edema). Pasireiškus bet kuriam iš jų, nedelsdami kvieskite gydytoją, vaistininką arba slaugytoją;
- jeigu Jūs vartojate kraujospūdį mažinančių (antihipertenzinių) vaistų arba Jūsų kraujospūdis buvo ar yra sumažėjęs (ši būklė vadinama hipotenzija). Daugiau informacijos pateikiama žemiau, skyriuje „Kiti vaistai ir Qtern“;
- jeigu cukraus kiekis Jūsų kraujyje yra labai didelis (dėl jo gali pasireikšti dehidratacija – per didelio skysčio kiekio netekimas). Galimi dehidratacijos požymiai išvardyti 4 skyriaus pradžioje. Jeigu jaučiate bent vieną iš ten išvardytų sutrikimų, apie tai pasakykite gydytojui, prieš pradėdami vartoti Qtern;
- jeigu pykina, vemiate, karščiujate arba negalite valgyti ar gerti. Šios būklės gali sukelti dehidrataciją (skysčių netekimą). Tokiu atveju gydytojas gali patarti Jums laikinai (kol šie sutrikimai praeis) nutraukti Qtern vartojimą, kad organizmas neprarastų per daug skysčių;
- jeigu Jums dažnai kartojasi šlapimo takų infekcijos arba sergate sunkia šlapimo takų infekcine liga (urosepsiu arba pielonefritu), dėl kurios gali pasireikšti karščiavimas ir (ar) šaltkrėtis, deginimo šlapinantis pojūtis, atsirasti kraujo šlapime, skaudėti nugarą ar šoną. Pasireiškus bet kuriam iš šių simptomų, nedelsdami kvieskite gydytoją, vaistininką arba slaugytoją;
- jeigu Jūs esate 75 metų ar vyresnio amžiaus;
- jeigu Jūs vartojate cukraus kiekį kraujyje mažinantį vaistą, pvz., insuliną arba sulfonilkarbamidą;
- jeigu Jūs vartojate kitą vaistą nuo diabeto, kurio sudėtyje yra pioglitazono;
- jeigu Jūsų kraujyje padidėjęs raudonųjų kūnelių kiekis (nustatomas laboratoriniais tyrimais).

Jeigu turite kurią nors iš aukščiau išvardytų problemų arba dėl to abejojate, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai, prieš pradėdami vartoti Qtern.

Dažna cukrinio diabeto komplikacija yra diabetiniai odos pažeidimai, pvz., opelės. Gauta pranešimų apie išbėrimą, pasireiškusį atskirai vartojant tiek saksagliptiną, tiek dapaglifloziną (žr. 4 skyrių). Vartojant šį vaistą, patartina laikytis gydytojo ar slaugytojos rekomendacijų dėl odos priežiūros. Pastebėję, kad odoje atsirado pūslių, kreipkitės į gydytoją, nes jos gali rodyti ligą, vadinamą pūsliu pemfigoidu. Gydytojas gali patarti Jums nutraukti Qtern vartojimą.

Jums (kaip ir visiems diabetu sergantiems pacientams) svarbu reguliariai tikrinti pėdas ir laikytis visų kitų sveikatos priežiūros specialistų patarimų dėl jų priežiūros.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jeigu Jums tuo pat metu pasireikštų skausmas lyties organų srityje arba srityje tarp lyties organų ir išangės arba tos vietos taptų skausmingos, jos paraustų arba

patintų, taip pat pradėtumėte karščiuoti arba pasijustumėte blogai. Šie simptomai gali būti retos, bet rimtos ar net grėsmę gyvybei keliančios infekcijos, vadinamos tarpvietės nekrozuojančiu fascitu arba Fornjė gangrena, kuri sunaikina poodinį audinį, požymis. Fornjė gangreną būtina nedelsiant gydyti.

Inkstų funkcija

Prieš pradėdant vartoti šį vaistą ir jį vartojant reikia tikrinti inkstus.

Šlapimo tyrimai

Dėl Qtern veikimo pobūdžio vartojant šį vaistą cukraus (gliukozės) šlapime mėginys bus teigiamas.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams iki 18 metų Qtern vartoti nerekomenduojama, nes šio vaisto poveikis jiems netirtas.

Kiti vaistai ir Qtern

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Gydytojui pasakyti ypač svarbu:

- jeigu Jūs vartojate vaistų, skatinančių vandens šalinimą iš organizmo (diuretikų). Tokiu atveju gydytojas gali patarti nutraukti Qtern vartojimą. Galimi per didelio skysčio kiekio netekimo požymiai išvardyti 4 skyriaus pradžioje;
- jeigu gydotės vaistais, kurių sudėtyje yra:
 - karbamazepino, fenobarbitalio arba fenitoino, kurie gali būti vartojami nuo traukulių ar lėtinio skausmo;
 - deksametazono (steroidinio vaisto), kuris gali būti vartojamas įvairių kūno dalių ir organų uždegimui gydyti;
 - rifampicino (antibiotiko infekcinėms ligoms, pvz., tuberkuliozei gydyti);
 - ketokonazolo, kuris gali būti vartojamas grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti;
 - diltiazemo (vaisto krūtinės anginai gydyti, t.y. krūtinės skausmui malšinti ir kraujospūdžiui mažinti).

Jeigu vartojate kurį nors iš aukščiau išvardytų vaistų arba dėl to abejojate, apie tai pasakykite gydytojui, prieš pradėdami vartoti Qtern.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Nėštumo metu Qtern vartoti nerekomenduojama. Jeigu pastotumėte, gydytojas Jums nutraukti šio vaisto vartojimą. Kaip geriausia reguliuoti cukraus kiekį kraujyje nėštumo laikotarpiu, klauskite gydytojo.

Žindymo laikotarpiu Qtern vartoti negalima. Ar šio vaisto patenka į moters pieną, nežinoma. Jeigu norite žindyti arba žindote kūdikį, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Qtern poveikio gebėjimui vairuoti automobilį arba valdyti mechanizmus ar įrengimus nereikėtų tikėtis. Jeigu, vartojant Qtern, svaigtų galva, tai vairuoti, dirbti su prietaisais ir valdyti mechanizmų negalima. Vartojant šį vaistą, gali per daug sumažėti cukraus kiekis kraujyje (pasireikšti hipoglikemija) ir atsirasti tokių simptomų (drebulys, prakaitavimas, regos sutrikimų), dėl kurių gali sutrikti Jūsų gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Qtern sudėtyje yra laktozės

Qtern sudėtyje yra laktozės (pieno cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Natrio kiekis

Qtern dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Qtern

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kiek šio vaisto vartoti?

- Rekomenduojama dozė yra viena tabletė per parą.

Šio vaisto vartojimas

- Tabletę reikia nuryti nepažeistą, užgeriant puse stiklinės vandens.
- Šias tabletes galima gerti valgant arba kitu laiku.
- Šias tabletes galima gerti bet kada, tačiau stenkitės tą daryti kasdien tuo pačiu laiku – tai padės prisiminti.

Jūsų gydytojas gali nurodyti kartu vartoti kitų vaistų cukraus kiekiui kraujyje mažinti. Neužmirškite, kad ir kitus vaistus būtina vartoti pagal jo nurodymus – tai padės užtikrinti geriausią poveikį Jūsų sveikatai.

Dieta ir fizinis krūvis

Diabetui kontroliuoti yra būtini dieta ir fizinis krūvis, net ir vartojant šį vaistą. Dėl to svarbu toliau laikytis gydytojo, vaistininko ar slaugytojos patarimų dėl dietos ir fizinio krūvio. Ypač pažymėtina, kad jei laikėtės dietos, skirtos diabetu sergančių pacientų svoriui mažinti, tai vartojant Qtern jos reikia laikytis ir toliau.

Pavartojus per didelę Qtern dozę

Jeigu išgėrėte daugiau Qtern tablečių negu reikia, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę. Pasiimkite vaisto pakuotę.

Pamiršus pavartoti Qtern

Užmiršus išgerti tabletę:

- jeigu po praleistos dozės praėjo 12 val. arba mažiau, tai praleistą Qtern dozę išgerkite iš karto prisiminę, o kitą – įprastu laiku;
- jeigu po praleistos dozės praėjo daugiau kaip 12 val., tai užmirštąją praleiskite, o kitą gerkite įprastu laiku;
- negalima vartoti dvigubos Qtern dozės norint kompensuoti praleistąją.

Nustojus vartoti Qtern

Nenutraukite Qtern vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju. Nevartojant šio vaisto, gali padidėti cukraus kiekis Jūsų kraujyje.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojos.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie simptomai, dėl kurių reikia skubios gydytojo pagalbos, nurodyti žemiau.

Nedelsdami nutraukite Qtern vartojimą ir kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėtumėte kurį nors iš šių sunkių šalutinių poveikių:

- Sunkios alerginės reakcijos simptomų (pasireiškia retai, t.y. iki 1 iš 1000 žmonių), tarp kurių gali būti:
 - išbėrimas;
 - raudoni odos iškilimai (dilgėlinė);

- veido, lūpų, liežuvio ir gerklės patinimas, dėl kurio gali pasunkėti kvėpavimas ar rijimas.

Tokiu atveju gydytojas gali paskirti vaistą alerginei reakcijai gydyti ir pakeisti Qtern kitu vaistu nuo diabeto.

- **Pankreatitas** – kasos uždegimas (pasireiškia nedažnai, t.y. iki 1 iš 100 žmonių). Jam būdingas stiprus nuolatinis pilvo (skrandžio srities) skausmas, kuris gali plisti į nugarą, pykinimas ir vėmimas.
- **Dehidratacija – per didelio skysčio kiekio netekimas** (pasireiškia nedažnai – t.y. iki 1 iš 100 žmonių).
Dehidratacijos požymiai yra šie:
 - labai sausa ar lipni burna, didelis troškulys;
 - labai didelis mieguistumas ar nuovargis;
 - mažas šlapimo kiekis arba nesišlapinimas;
 - dažni širdies susitraukimai.
- **Šlapimo takų infekcija** (pasireiškia dažnai, t.y. iki 1 iš 10 žmonių).
Sunkios šlapimo takų infekcijos požymiai yra šie:
 - karščiavimas ir (arba) šalkrėtis;
 - deginimo pojūtis šlapinantis;
 - nugaros ar šono skausmas.Nedažnai atvejais šlapime gali atsirasti kraujo. Jei jo pastebėtumėte, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- **Sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje – hipoglikemija** (pasireiškia labai dažnai, daugiau kaip iki 1 iš 10 žmonių kartu vartojant kitų hipoglikemiją sukeliančių vaistų nuo diabeto).
Sumažėjusio cukraus kiekio kraujyje požymiai yra šie:
 - drebulys, prakaitavimas, didelis nerimas, dažni širdies susitraukimai;
 - alkis, galvos skausmas, pakitęs matymas;
 - pakitusi nuotaika ar sutrikusi orientacija.Ką daryti sumažėjus cukraus kiekiui kraujyje arba pastebėjus kurį nors iš aukščiau išvardytų požymių, pasakys gydytojas.
- **Diabetinė ketoacidozė** (pasireiškia retai, t.y. iki 1 iš 1000 žmonių).
Diabetinės ketoacidozės požymiai išvardyti žemiau (taip žr. Įspėjimus ir atsargumo priemones 2 skyriuje):
 - padidėjęs ketoninių kūnų kiekis šlapime ir kraujyje;
 - greitas kūno svorio mažėjimas;
 - pykinimas ar vėmimas;
 - pilvo skausmas;
 - labai didelis troškulys;
 - dažnas ir gilus kvėpavimas;
 - sutrikusi orientacija;
 - neįprastas mieguistumas ar nuovargis;
 - saldus kvapas iš burnos, saldus ar metalo skonis joje arba pakitęs šlapimo ar prakaito kvapas.Diabetinė ketoacidozė gali pasireikšti nepriklausomai nuo gliukozės kiekio kraujyje. Tuomet gydytojas gali nuspręsti, kad reikia laikinai arba visam laikui nutraukti Qtern vartojimą.
- **Tarpvietės nekrozuojantis fascitas** arba Fornjė gangrena, rimta genitalijų arba srities tarp lyties organų ir išangės minkštųjų audinių infekcija (pasireiškia labai retai, t.y. iki 1 iš 10 000 žmonių).

Jeigu pastebėtumėte kurį nors aukščiau nurodytą sunkų šalutinį poveikį, nedelsdami nutraukite Qtern vartojimą ir kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vartojant Qtern atskirai arba kartu su metforminu:

Dažnas:

- lytinių organų (varpos ar makšties) infekcija (pienligė) (galimi jos požymiai yra suerzinimas, niežulys, neįprastos išskyros ar kvapas);
- nugaros skausmas;
- padidėjęs šlapimo kiekis ar padažnėjęs šlapinimasis;
- pakitęs cholesterolio ar riebalų kiekis kraujyje (nustatomas tyrimais);
- padidėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis (nustatomas tyrimais);
- sumažėjęs inkstų kreatinino klirensas (nustatomas tyrimais);
- galvos svaigimas;
- nuovargis;
- skrandžio skausmas;
- stiprus sąnarių skausmas (artralgija);
- viršutinės krūtinės dalies ar plaučių infekcija;
- pridėtinių nosies ančių infekcija, kuri pasireiškia skausmu ir pilnumo pojūčiu už skruostų ir akių (sinusitas);
- burnos ir gerklės uždegimas (nazofaringitas) (galimi jo požymiai yra peršalimas ir gerklės skausmas);
- skrandžio skausmas ir nevirškinimas (dispepsija);
- pykinimas;
- viduriavimas;
- skrandžio ar žarnų uždegimas, dažniausiai dėl infekcijos (gastroenterito);
- galvos skausmas, raumenų skausmas (mialgija);
- vėmimas, skrandžio uždegimas (gastritas);
- pakitę laboratoriniai duomenys (pvz., sumažėjęs inkstų kreatinino klirensas arba padidėjęs hematokrito rodiklis);
- išbėrimas.

Nedažnas:

- troškulys;
- vidurių užkietėjimas;
- naktiniai prabudimai šlapintis;
- sausa burna;
- sumažėjęs kūno svoris;
- padidėjęs kreatinino ar šlapalo kiekis (nustatomas laboratoriniais tyrimais);
- susilpnėjusi inkstų funkcija;
- odos išbėrimas (gali atsirasti iškilimų, odos suerzinimas ar nemalonus niežulys);
- sutrikusi erekcija (sunkiau ją pasiekti ir išlaikyti);
- grybelių infekcija;
- padidėjusio jautrumo reakcijos;
- niežulys lytinių organų srityje ar nemalonūs pojūčiai šlapinantis.

Nežinomo dažnio (jo negalima nustatyti iš turimų duomenų):

- odos pūslių susidarymas (pūslinis pemfigoidas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Qtern

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Qtern sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra saksagliptinas ir dapagliflozinas. Kiekvienoje tabletėje yra saksagliptino hidrochlorido kiekis, atitinkantis 5 mg saksagliptino, ir dapagliflozino propanediolio monohidrato kiekis, atitinkantis 10 mg dapagliflozino.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - tabletės šerdyje: mikrokristalinė celiuliozė (E460i), kroskarmeliozės natrio druska (E468, žr. „Natrio kiekis“ 2 skyriuje), bevandenė laktozė (žr. skyrių „Qtern sudėtyje yra laktozės“), magnio stearatas (E470b) ir silicio dioksidas dantims (E551);
 - plėvelėje: polivinilo alkoholis (E1203), makrogolis 3350, titano dioksidas (E171), talkas (E553b), geltonasis geležies oksidas (E172) ir raudonasis geležies oksidas (E172);
 - ženklavimo rašale: šelakas ir indigokarmino aliuminio dažiklis (E132).

Qtern išvaizda ir kiekis pakuotėje

Qtern 5 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės yra nuo šviesiai rudos iki rudos spalvos, abipus išgaubtos, apvalios, vienoje pusėje mėlynu rašalu paženklintos „5/10“, o kitoje – „1122“.

Qtern 5 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos aliumininėse lizdinėse plokštelėse po 14, 28 arba 98 (kalendorinėse lizdinėse plokštelėse) ir po 30 (lizdinėse plokštelėse).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

Gamintojas

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedija

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

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>