

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Qtern 5 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder saksagliptinhydroklorid tilsvarende 5 mg saksagliptin og dapagliflozin-propandiol-monohydrat tilsvarende 10 mg dapagliflozin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 40 mg laktose (vannfri).

Qtern inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, dvs. så godt som «natriumfritt».

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Lysebrun til brun, bikonveks, rund filmdrasjert tablett på 0,8 cm med "5/10" trykt på den ene siden og "1122" trykt på den andre siden med blå trykkfarge.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Qtern (fast kombinasjon av saksagliptin og dapagliflozin) er indisert til voksne i alderen 18 år og eldre med diabetes mellitus type 2:

- for å bedre glykemisk kontroll når metformin og/eller sulfonyleurea (SU) og en av monokomponentene i Qtern ikke gir adekvat glykemisk kontroll,
- når pasienten allerede er behandlet med fri kombinasjon av dapagliflozin og saksagliptin.

(Se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgjengelige data om kombinasjoner som er undersøkt).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte dosen er én tablett med 5 mg saksagliptin/10 mg dapagliflozin én gang daglig (se pkt. 4.5 og 4.8).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Qtern kan brukes hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon.

Behandling med Qtern bør ikke startes opp hos pasienter med glomerulær filtrasjonsrate (GFR) < 60 ml/min og skal seponeres ved vedvarende GFR under 45 ml/min. Det bør heller ikke brukes hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dette legemidlet kan brukes hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon bør evalueres før oppstart av og under behandling. Det er ikke anbefalt for bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Eldre

Det er ingen restriksjoner basert på alder alene. Nyrefunksjon og risiko for volumdepleksjon bør imidlertid tas i betraktning hos eldre pasienter (≥ 65 år). Basert på svært begrenset erfaring hos pasienter som er 75 år og eldre er oppstart av behandling med Qtern ikke anbefalt i denne populasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av dette legemidlet hos barn og ungdom i alderen 0 til < 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Qtern tas oralt én gang daglig. Det kan tas når som helst på dagen, med eller uten mat. Tablettene skal svelges hele.

Dersom en dose er glemt, og det er ≥ 12 timer til neste dose, skal dosen tas. Dersom en dose er glemt, og det er < 12 timer til neste dose, skal den glemte dosen hoppes over og den neste dosen tas til vanlig tid.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller tidligere alvorlig overfølsomhetsreaksjon, inkludert anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk og angioødem overfor enhver dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) -hemmer eller enhver hemmer av natrium-glukose kotransportør 2 (SGLT2-hemmer) (se pkt. 4.4, 4.8 og 6.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Akutt pankreatitt

Bruk av DPP-4-hemmere har blitt assosiert med risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Pasienter bør informeres om de karakteristiske symptomene på akutt pankreatitt: vedvarende, kraftige magesmerter. Hvis det er mistanke om pankreatitt skal dette legemidlet seponeres. Ved bekreftet akutt pankreatitt skal behandlingen ikke gjenopptas. Det må utvises forsiktighet hos pasienter med tidligere pankreatitt.

Erfaring etter markedsføring av saksagliptin: akutt pankreatitt har vært spontanrapportert som bivirkning.

Overvåking av nyrefunksjon

Den glykemiske effekten av dapagliflozin avhenger av nyrefunksjonen, og effekten er redusert hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og sannsynligvis fraværende hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min) opplevde en høyere andel av personene behandlet med dapagliflozin bivirkninger som økt kreatinin, fosfor, paratyreoideahormon (PTH) og hypotensjon sammenlignet med placebo. Behandling med Qtern bør ikke startes opp hos pasienter med GFR < 60 ml/min og skal seponeres ved vedvarende GFR under 45 ml/min. Qtern er ikke undersøkt ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min) eller hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD).

Overvåking av nyrefunksjon er anbefalt som følger:

- Før oppstart med dette legemidlet og deretter minst én gang årlig (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).
- Før oppstart med samtidig administrerte legemidler som kan redusere nyrefunksjonen, og deretter periodisk.
- Ved nyrefunksjon som nærmer seg moderat nedsatt nyrefunksjon minst 2 til 4 ganger årlig. Dersom nyrefunksjonen faller vedvarende til under GFR < 45 ml/min skal behandling med Qtern seponeres.

Bruk hos pasienter med risiko for volumdepleksjon, hypotensjon og/eller elektrolyttubalanse

På grunn av virkningsmekanismen til dapagliflozin øker Qtern diuresen. Den økte diuresen er

forbundet med en liten reduksjon av blodtrykket (se pkt. 5.1), noe som kan være mer uttalt hos pasienter med svært høye blodglukosekonsentrasjoner.

Dette legemidlet er ikke anbefalt for bruk hos pasienter med risiko for volumdepleksjon (f.eks. som får slyngediuretika) (se pkt. 4.5) eller har volumdepleksjon f. eks. på grunn av akutt sykdom (slik som akutt gastrointestinal sykdom med kvalme, oppkast eller diaré).

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter der dapagliflozin-indusert fall i blodtrykket kan utgjøre en risiko, slik som pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom, pasienter som får behandling med antihypertensiva og som tidligere har hatt hypotensjon, eller eldre pasienter.

I tilfelle tilstøtende tilstander som kan medføre volumdepleksjon hos pasienter som får Qtern er det anbefalt å overvåke volumstatus (f. eks. fysisk undersøkelse, målinger av blodtrykk, laboratorietester inkludert hematokrit) og elektrolytter nøye. Hos pasienter som utvikler volumdepleksjon anbefales midlertidig seponering av behandling med dette legemidlet inntil depleksjonen er korrigert (se pkt. 4.8).

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det er begrenset erfaring fra kliniske studier med pasienter med nedsatt leverfunksjon. Eksponering av dapagliflozin og saksagliptin er økt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2). Qtern kan brukes hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon bør evalueres før oppstart av og under behandling. Dette legemidlet er ikke anbefalt for bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Diabetisk ketoacidose

Sjeldne tilfeller av diabetisk ketoacidose (DKA), inkludert livstruende og fatale tilfeller, er rapportert hos pasienter behandlet med SGLT2-hemmere, inkludert dapagliflozin. I flere tilfeller var tilstanden atypisk, med kun moderat økte blodglukoseverdier, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det er ikke kjent om høyere doser av dapagliflozin gir økt sannsynlighet for DKA.

Risikoen for diabetisk ketoacidose må vurderes ved uspesifikke symptomer, som kvalme, oppkast, anoreksi, magesmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienter skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose dersom disse symptomene oppstår, uavhengig av blodglukosenivået.

Behandling med Qtern skal avbrytes umiddelbart hos pasienter med mistenkt eller diagnostisert DKA.

Behandling skal avbrytes hos pasienter som er innlagt på sykehus for større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige medisinske sykdommer. Overvåking av ketoner er anbefalt hos disse pasientene. Måling av ketoner i blod foretrekkes fremfor måling i urin. Behandlingen med dapagliflozin kan gjenopptas når ketonverdiene er normale og pasientens tilstand er stabilisert.

Før oppstart med Qtern skal pasientens anamnese evalueres for faktorer som kan disponere for ketoacidose.

Pasienter som kan ha økt risiko for DKA inkluderer pasienter med en lav betacellefunksjonsreserve (f.eks. pasienter med diabetes type 2 med lavt C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller pasienter med pankreatitt i anamnesen), pasienter med tilstander som fører til begrenset matinntak eller alvorlig dehydrering, pasienter med redusert insulindose og pasienter med økt insulinbehov på grunn av akutt sykdom, kirurgi eller alkoholmisbruk. SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Reoppstart av behandling med SGLT2-hemmer hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer er ikke anbefalt, med mindre en annen tydelig utløsende faktor er påvist og løst.

Sikkerhet og effekt av Qtern hos pasienter med diabetes type 1 er ikke fastslått, og Qtern skal ikke brukes til behandling av pasienter med diabetes type 1. I studier på diabetes mellitus type 1 med dapagliflozin ble DKA rapportert med frekvensen vanlig.

Nekrotiserende fasciitt i perineum (Fourniers gangren)

Tilfeller av nekrotiserende fasciitt i perineum (også kjent som Fourniers gangren) etter markedsføring, har blitt rapportert hos kvinnelige og mannlige pasienter som har brukt SGLT2-hemmere (se pkt. 4.8). Dette er en sjelden, men alvorlig og potensielt livstruende tilstand som krever umiddelbar kirurgisk intervensjon og behandling med antibiotika.

Pasienter bør rådes til å oppsøke lege dersom de opplever en kombinasjon av symptomer som smerte, ømhet, erytem, eller hevelse i genital- eller perinealområdet, med feber eller malaise. Vær oppmerksom på at enten urogenital infeksjon eller perineal abscess kan innlede nekrotiserende fasciitt. Hvis Fourniers gangren mistenkes, bør Qtern seponeres og umiddelbar behandling (inkludert antibiotika og kirurgisk debridement) igangsettes.

Overfølsomhetsreaksjoner

Qtern skal ikke brukes hos pasienter som har hatt alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor en DPP-4-hemmer eller en SGLT2-hemmer (se pkt. 4.3).

Erfaring etter markedsføring av saksagliptin, inkludert spontanrapporter og kliniske studier, har vist følgende bivirkninger ved bruk av saksagliptin: alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk og angioødem. Hvis det er mistanke om en alvorlig overfølsomhetsreaksjon skal behandling med Qtern seponeres. Hendelsen skal vurderes og alternativ diabetesbehandling bør settes i gang (se pkt. 4.8).

Urinveisinfeksjon

I de sammenslåtte sikkerhetsdataene ble urinveisinfeksjon rapportert hyppig på tvers av de 3 behandlingsgruppene ved uke 52: 5,7 % i gruppen med saksagliptin pluss dapagliflozin pluss metformin, 7,4 % i gruppen med saksagliptin pluss metformin og 5,6 % i gruppen med dapagliflozin pluss metformin (se pkt. 4.8). I tillegg ble urinveisinfeksjon rapportert hyppig i kliniske studier med saksagliptin og dapagliflozin.

Urosepsis og pyelonefritt

Etter markedsføring har det vært rapporter om alvorlige urinveisinfeksjoner, inkludert urosepsis og pyelonefritt som krever sykehusinnleggelse, hos pasienter som får dapagliflozin og andre SGLT2-hemmere. Behandling med SGLT2-hemmere øker risikoen for urinveisinfeksjon. Pasienter med tegn og symptomer på urinveisinfeksjon bør evalueres, og raskt få behandling hvis indisert (se pkt. 4.8).

Eldre

Det er mer sannsynlig at eldre pasienter har nedsatt nyrefunksjon, og de kan ha større risiko for volumdepleksjon. I tillegg er det mer sannsynlig at eldre pasienter behandles med antihypertensiver som kan forårsake volumdepleksjon og/eller forandringer i nyrefunksjon [f.eks. angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-hemmere) og angiotensin II type 1 reseptorantagonister]. Det bør derfor tas hensyn til nyrefunksjon og risikoen for volumdepleksjon før oppstart av behandling med Qtern. De samme anbefalingene om monitorering av nyrefunksjon gjelder eldre pasienter, som for alle pasienter (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Hos personer ≥ 65 år hadde en større andel av personene som ble behandlet med dapagliflozin bivirkninger relatert til volumdepleksjon og nedsatt nyrefunksjon eller nyresvikt, sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8). Den vanligste rapporterte bivirkningen relatert til nyrefunksjon var forhøyet serumkreatinin, som i de fleste tilfeller var forbigående og reversibel (se pkt. 4.8).

Klinisk erfaring med Qtern hos pasienter som er 65 år og eldre er begrenset, og svært begrenset hos pasienter som er 75 år og eldre. Oppstart av behandling med dette legemidlet i denne populasjonen (> 75 år) er ikke anbefalt (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Hudlidelser

Sår og nekrotiske hudlesjoner er rapportert på ekstremitetene hos aper i ikke-kliniske toksikologistudier med saksagliptin (se pkt. 5.3). Det ble ikke observert en økt forekomst av hudlesjoner i kliniske studier med saksagliptin. I rapporter etter markedsføring er utslett i gruppen av DPP-4-hemmere beskrevet. Utslett er også sett som en bivirkning av dette legemidlet (se pkt. 4.8). I tråd med rutinemessig oppfølging av diabetespasienter er det derfor anbefalt med monitorering av hudlidelser som blemmer, sår eller utslett.

Bulløs pemfigoid

Tilfeller av bulløs pemfigoid med behov for sykehusinnleggelse har vært rapportert etter markedsføring ved bruk av DPP4-hemmere, inkludert saksagliptin. I de rapporterte tilfellene har pasientene vanligvis respondert på topikal eller systemisk immunsuppressiv behandling og seponering av DPP4-hemmeren. Dersom en pasient utvikler blemmer eller erosjoner ved behandling med saksagliptin, og det mistenkes bulløs pemfigoid, skal dette legemidlet seponeres, og henvisning til dermatolog bør vurderes for diagnose og hensiktsmessig behandling (se pkt. 4.8).

Hjertesvikt

Erfaring med NYHA-klasse I-II er begrenset for dapagliflozin. Det finnes ingen erfaring fra kliniske studier med dapagliflozin i NYHA-klasse III-IV. Erfaring med NYHA-klasse III-IV er begrenset for saksagliptin.

I SAVOR-studien ble det sett en liten økning i antall sykehusinnleggelser på grunn av hjertesvikt hos pasienter som ble behandlet med saksagliptin sammenlignet med placebo, selv om en årsakssammenheng ikke er fastslått (se pkt. 5.1). Tilleggsanalyser tydet ikke på forskjellig effekt mellom NYHA-klasser.

Forsiktighet er påkrevd dersom Qtern brukes hos pasienter med kjente risikofaktorer for sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt, som tidligere hjertesvikt eller moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Pasientene bør informeres om de karakteristiske symptomene på hjertesvikt, og om å rapportere slike symptomer umiddelbart.

Artralgi

Leddsmerter, som kan være alvorlige, er rapportert etter markedsføring av DPP-4-hemmere (se pkt. 4.8). Pasienter opplevde at symptomene avtok etter seponering av legemidlet, og noen opplevde at symptomene kom tilbake ved gjenopptak av den samme eller en annen DPP-4-hemmer. Symptomer kan oppstå raskt etter oppstart av behandling, eller etter langtidsbehandling. Dersom en pasient har alvorlige leddsmerter bør videre behandling vurderes individuelt.

Bruk hos pasienter som behandles med pioglitazon

Selv om det ikke er en sannsynlig årsakssammenheng mellom dapagliflozin og blærekreft (se pkt. 4.8 og 5.3), så er Qtern, som en forholdsregel, ikke anbefalt for bruk hos pasienter som samtidig behandles med pioglitazon. Epidemiologiske data for pioglitazon tyder på en liten økt risiko for blærekreft hos diabetespasienter som behandles med pioglitazon.

Immunsupprimerte pasienter

Immunsupprimerte pasienter, for eksempel pasienter som har gjennomgått organtransplantasjon eller pasienter med diagnosen humant immunsviktsyndrom, har ikke blitt studert i det kliniske programmet for saksagliptin. Effekt- og sikkerhetsprofilen for Qtern hos disse pasientene er ikke fastslått.

Økt hematokrit

Hematokritøkning ble observert ved behandling med dapagliflozin (se pkt. 4.8). Forsiktighet hos pasienter som allerede har økt hematokrit er derfor påkrevd.

Amputasjoner av nedre ekstremitet

Det er observert en økning i tilfeller av amputasjoner av nedre ekstremiteter (hovedsakelig av tær) i pågående kliniske langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer. Det er ikke kjent om dette er en

klasseeffekt. Som for alle pasienter med diabetes er det viktig å rådgi pasienter om rutinemessig forebyggende fotpleie.

Bruk sammen med legemidler som er kjent for å forårsake hypoglykemi

Hver for seg kan både saksagliptin og dapagliflozin øke risikoen for hypoglykemi når de kombineres med et middel som stimulerer insulinutskillelsen. Dersom Qtern brukes i kombinasjon med midler som stimulerer insulinutskillelsen (sulfonylurea) kan det være nødvendig å redusere dosen av sulfonylurea for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.8).

Laboratorievurdering av urin

På grunn av virkningsmekanismen vil pasienter som bruker Qtern teste positivt på glukose i urinen.

Bruk sammen med potente CYP3A4-indusere

Bruk av CYP3A4-indusere som karbamazepin, deksametason, fenobarbital, fenytoin og rifampicin kan redusere den glukosesenkende effekten av Qtern. Glykemisk kontroll bør vurderes når det brukes i kombinasjon med en potent CYP3A4/5-induser (se pkt. 4.5).

Laktose

Tablettene inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Diuretika

Dapagliflozin kan forsterke den diuretiske effekten av tiazid og slyngediuretika og kan øke risikoen for dehydrering og hypotensjon (se pkt. 4.4).

Bruk sammen med legemidler som er kjent for å forårsake hypoglykemi

Dersom Qtern brukes i kombinasjon med midler som stimulerer insulinutskillelsen (sulfonylurea) kan det være nødvendig å redusere dosen av sulfonylurea for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Saksagliptin: Metabolismen av saksagliptin skjer primært via cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozin: Metabolismen av dapagliflozin skjer primært via glukuronidkonjugering via UDP-glukuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

Interaksjoner med andre orale antidiabetika eller kardiovaskulære legemidler

Saksagliptin: Saksagliptin endret ikke farmakokinetikken til dapagliflozin, metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoksin, diltiazem eller simvastatin i betydelig grad. Disse legemidlene endret ikke farmakokinetikken til saksagliptin eller hovedmetabolitten.

Dapagliflozin: Dapagliflozin endret ikke farmakokinetikken til saksagliptin, metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, voglibose, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan eller simvastatin i betydelig grad. Disse legemidlene endret ikke farmakokinetikken til dapagliflozin.

Effekt av andre legemidler på saksagliptin eller dapagliflozin

Saksagliptin: Bruk av saksagliptin sammen med den moderate CYP3A4/5-hemmeren diltiazem økte C_{maks} og AUC for saksagliptin med henholdsvis 63 % og 2,1 ganger, og de tilsvarende verdier for den aktive metabolitten ble redusert med henholdsvis 44 % og 34 %. Disse farmakokinetiske effektene er ikke klinisk meningsfylte og krever ikke dosejustering.

Samtidig bruk av saksagliptin med den potente CYP3A4/5-hemmeren ketokonazol økte C_{maks} og AUC for saksagliptin med henholdsvis 62 % og 2,5 ganger, og de tilsvarende verdier for den aktive

metabolitten ble redusert med henholdsvis 95 % og 88 %. Disse farmakokinetiske effektene er ikke klinisk meningsfylte og krever ikke dosejustering.

Samtidig bruk av saksagliptin med den potente CYP3A4/5-induseren rifampicin reduserte C_{maks} og AUC for saksagliptin med henholdsvis 53 % og 76 %. Eksponering av den aktive metabolitten og hemming av plasma DPP-4-aktivitet over et doseintervall ble ikke påvirket av rifampicin (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av saksagliptin og andre CYP3A4/5-indusere enn rifampicin (som karbamazepin, deksametason, fenobarbital og fenytoin) er ikke undersøkt, og kan føre til nedsatt plasmakonsentrasjon av saksagliptin og økt konsentrasjon av dets hovedmetabolitt. Glykemisk kontroll bør vurderes nøye når saksagliptin brukes samtidig med en potent CYP3A4/5-induser.

I studier hos friske personer ble ikke farmakokinetikken til verken saksagliptin eller hovedmetabolitten i betydelig grad endret av metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoksin, simvastatin, omeprazol, antacida eller famotidin.

Dapagliflozin: Etter samtidig bruk av dapagliflozin med rifampicin (en induser av forskjellige aktive transportører og legemiddelmetaboliserende enzymer) ble det observert en 22 % reduksjon i systemisk dapagliflozineksposering (AUC), men det var ingen klinisk meningsfulle effekter på 24-timers glukoseutskilling i urinen. Det er ikke anbefalt noen dosejustering. En klinisk relevant effekt med andre indusere (for eksempel karbamazepin, fenytoin, fenobarbital) er ikke forventet.

Etter samtidig bruk av dapagliflozin med mefenamsyre (en UGT1A9-hemmer) ble det sett en 55 % økning i systemisk eksponering av dapagliflozin, men det var ingen klinisk meningsfull effekt på 24-timers glukoseutskilling i urinen.

Effekt av saksagliptin eller dapagliflozin på andre legemidler

Saksagliptin: Saksagliptin endret ikke farmakokinetikken til metformin, glibenklamid (et CYP2C9-substrat), pioglitazon [et CYP2C8-substrat (hovedsubstrat) og CYP3A4-substrat (minor)], digoksin (et P-gp-substrat), simvastatin (et CYP3A4-substrat), virkestoffene i kombinasjons-p-piller (etinyløstradiol og norgestimant), diltiazem eller ketokonazol i betydelig grad.

Dapagliflozin: I interaksjonsstudier utført med friske personer, hovedsakelig ved bruk av enkeltdoser, endret ikke dapagliflozin farmakokinetikken til metformin, pioglitazon [et CYP2C8-substrat (hovedsubstrat) og CYP3A4-substrat (minor)], sitagliptin, glimepirid (et CYP2C9-substrat), hydroklortiazid, bumetanid, valsartan, digoksin (et P-gp-substrat) eller warfarin (S-warfarin, et CYP2C9-substrat) eller de antikoagulerende effektene av warfarin målt med INR. Kombinasjon av en enkeltdose dapagliflozin på 20 mg og simvastatin (et CYP3A4-substrat) førte til en 19 % økning i AUC for simvastatin og en 31 % økning i AUC for simvastatinsyre. Økningen i eksponering av simvastatin og simvastatinsyre anses ikke å være klinisk relevant.

Interferens med analyse av 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Overvåkning av glykemisk kontroll ved å analysere for 1,5-AG er ikke anbefalt, ettersom analyser av 1,5-AG er upålitelige til å vurdere glykemisk kontroll hos pasienter som tar SGLT2-hemmere. Bruk av alternative metoder for å overvåke glykemisk kontroll er anbefalt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data fra bruk av saksagliptin og dapagliflozin hos gravide kvinner. Dyrestudier med saksagliptin har vist reproduksjonstoksitet ved høye doser (se pkt. 5.3). Studier av dapagliflozin hos rotter har vist toksitet for nyrer under utvikling i tidsperioden som tilsvarer andre og tredje trimesteret av graviditet hos mennesker (se pkt. 5.3). Qtern skal derfor ikke brukes under graviditet. Behandling med Qtern skal seponeres dersom graviditet oppdages.

Amming

Det er ikke kjent om saksagliptin og dapagliflozin og/eller dets metabolitter skilles ut i morsmelk hos

mennesker. Dyrestudier har vist at saksagliptin og/eller metabolitten skilles ut i melk. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av dapagliflozin/metabolitter i melk, samt farmakologisk medierte effekter hos diende avkom (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Qtern skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Effekten av saksagliptin og dapagliflozin på human fertilitet er ikke studert. Hos hannrotter og hunnrotter viste dapagliflozin ingen effekt på fertilitet ved de dosene som ble testet. Effekter på fertilitet ble observert ved bruk av saksagliptin hos hannrotter og hunnrotter ved høye doser som ga synlige tegn på toksisitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Qtern har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring eller bruk av maskiner bør det tas hensyn til at det er rapportert om svimmelhet i studier med kombinert bruk av saksagliptin og dapagliflozin. I tillegg bør pasienter gjøres oppmerksom på risikoen for hypoglykemi dersom det brukes i kombinasjon med andre antidiabetika som er kjent for å forårsake hypoglykemi (f.eks. sulfonylureapreparater).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen for saksagliptin pluss dapagliflozin

Kombinasjonen av saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg hos 1169 voksne med diabetes mellitus type 2 (T2DM) og utilstrekkelig glykemisk kontroll med metformin er evaluert i tre randomiserte, dobbeltblindede, aktiv-/placebokontrollerte, parallellgruppe, multisenter kliniske fase 3-studier i opptil 52 uker (se pkt. 5.1). Den samlede sikkerhetsanalysen omfattet 3 behandlingsgrupper: saksagliptin pluss dapagliflozin pluss metformin (492 personer), saksagliptin pluss metformin (336 personer) og dapagliflozin pluss metformin (341 personer). Sikkerhetsprofilen til den kombinerte bruken av saksagliptin pluss dapagliflozin pluss metformin var sammenlignbar med bivirkningene som ble identifisert for de respektive enkeltkomponentene.

Bivirkningstabell

Bivirkningene av Qtern som er vist i tabell 1 er basert på sammenfattede data fra samlede sikkerhetsdata fra kliniske kombinasjonsstudier med saksagliptin/dapagliflozin. Bivirkningene er listet opp etter organklassesystem (SOC) og frekvens. Frekvenskategoriene ble definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Samling av bivirkninger rapportert for Qtern

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige ^A	Mindre vanlige ^B	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon ¹	Urinveisinfeksjon ² , vulvovaginitt, balanitt og relaterte genitale infeksjoner ³ , gastroenteritt ^D	Soppinfeksjon		Nekrotiserende fasciitt i perineum (Fourniers gangren) ^{C,F,7}	
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhetsreaksjoner ^C	Anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk ^C		
Stoffskifte- og	Hypoglykemi ^D	Dyslipidemi ⁴	Volumdeplejsjo	Diabetisk		

Organklassesy stem	Svært vanlige	Vanlige ^A	Mindre vanlige ^B	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
ernæringsbeti ngede sykdommer	(når brukt med SU)		n ^F , tørste	ketoacidose ^F , G,7		
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, svimmelhet				
Gastrointestinale sykdommer		Magesmerte ^C , diaré, dyspepsi ^D , gastritt ^D , kvalme ^C , oppkast ^D	Forstoppelse, munntørrehet, pankreatitt ^C			
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri, polyuri ^{D,5}	Nokturi, nedsatt nyrefunksjon ^F			
Hud- og underhudssykdommer		Utslett ⁶	Dermatitt ^C , pruritus ^C , urtikaria ^C	Angioødem ^C		Bulløs pemfigoid ^{C,7}
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi, rygg smerter, myalgi ^D				
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Erekttil dysfunksjon, genital pruritus, vulvovaginal pruritus			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue ^D , perifert ødem ^D				
Undersøkelser		Nedsatt renal kreatininclearance ^F , økt hematokrit ^F	Forhøyet kreatinin i blod ^F , økt blodurea, redusert vekt			

^A Bivirkninger rapportert hos $\geq 2\%$ av personene behandlet med kombinasjonen av saksagliptin + dapagliflozin i den samlede sikkerhetsanalysen, eller hvis rapportert hos $< 2\%$ i den samlede sikkerhetsanalysen var de basert på de individuelle enkeltkomponentdataene.

^B Frekvenser for alle mindre vanlige bivirkninger var basert på de individuelle enkeltkomponentdataene.

^C Bivirkninger som stammer fra overvåkningsdata av saksagliptin eller dapagliflozin etter markedsføring.

^D Bivirkninger rapportert hos $\geq 2\%$ av personene med én av enkeltkomponentene, $\geq 1\%$ enn placebo, men ikke i den samlede analysen.

^E Hematokritverdier $> 55\%$ ble rapportert hos $1,3\%$ av personene som ble behandlet med dapagliflozin 10 mg sammenlignet med $0,4\%$ for personer som fikk placebo.

^F Frekvens er basert på hendelser i det kliniske programmet med dapagliflozin.

^G Rapportert i studier på kardiovaskulære utfall ved behandling med dapagliflozin hos pasienter med diabetes type 2. Frekvensen er basert på årlig forekomst.

¹ Øvre luftveisinfeksjoner omfatter følgende foretrukne termer: nasofaryngitt, influensa, øvre luftveisinfeksjoner, faryngitt, rhinitt, sinusitt, bakteriell faryngitt, tonsillitt, akutt tonsillitt, laryngitt, viral faryngitt og viral øvre luftveisinfeksjon.

² Urinveisinfeksjon omfatter følgende foretrukne termer: urinveisinfeksjon, Escherichia urinveisinfeksjon, pyelonefritt og prostatitt.

³ Vulvovaginit, balanitt og relaterte genitale infeksjoner omfatter følgende foretrukne termer: vulvovaginal mykotisk infeksjon, balanopostitt, genital soppinfeksjon, vaginalinfeksjon og vulvovaginit.

- ⁴ Dyslipidemi omfatter følgende foretrukne termer: dyslipidemi, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi og hypertriglyseridemi.
- ⁵ Polyuri omfatter følgende foretrukne termer: polyuri og pollakisuri.
- ⁶ Utslett ble rapportert under bruk etter markedsføring av saksagliptin og dapagliflozin. Foretrukken terminologi rapportert i kliniske studier med dapagliflozin, nevnt etter frekvens, inkluderte: utslett, generalisert utslett, kløende utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, pustulært utslett, vesikulært utslett og erytematøst utslett.
- ⁷ Se pkt. 4.4.
- SU = sulfonylurea

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypoglykemi

I den samlede sikkerhetsanalysen var den totale forekomsten av hypoglykemi (alle rapporterte hendelser, inkludert de med FPG ved sentralt laboratorium på $\leq 3,9$ mmol/l) 2,0 % hos pasienter behandlet med dapagliflozin 10 mg pluss saksagliptin 5 mg pluss metformin (kombinasjonsbehandling), 0,6 % i gruppen med saksagliptin pluss metformin og 2,3 % i gruppen med dapagliflozin pluss metformin.

I en 24-ukers studie som sammenlignet kombinasjonen av saksagliptin og dapagliflozin pluss metformin, med eller uten SU, med insulin pluss metformin med eller uten SU, var den totale forekomststraten av hypoglykemi hos pasienter uten en bakgrunnsbehandling med SU 12,7 % for kombinasjonen sammenlignet med 33,1 % for insulin. Den totale forekomststraten av hypoglykemi i to 52-ukers studier som sammenlignet kombinasjonsbehandlingen med glimepirid (SU) var for den 1. studien 4,2 % for kombinasjonsbehandlingen versus 27,9 % for glimepirid pluss metformin versus 2,9 % for dapagliflozin pluss metformin, og for den 2. studien 18,5 % for kombinasjonsbehandlingen versus 43,1 % for glimepirid pluss metformin.

Volumdepleksjon

Kombinasjon av saksagliptin/dapagliflozin: Hendelser knyttet til volumdepleksjon (hypotensjon, dehydrering og hypovolemi) reflekterte bivirkningene til dapagliflozin, og ble rapportert hos to personer (0,4 %) i gruppen med saksagliptin pluss dapagliflozin pluss metformin (en alvorlig bivirkning [SAE] med synkope og en bivirkning med redusert urinproduksjon) og hos 3 personer (0,9 %) i gruppen med dapagliflozin pluss metformin (2 bivirkninger med synkope og 1 med hypotensjon).

Hendelser relatert til redusert nyrefunksjon

Kombinasjon av saksagliptin/dapagliflozin: I den samlede sikkerhetsanalysen var forekomsten av bivirkninger relatert til redusert nyrefunksjon 2,0 % av personene i gruppen med saksagliptin pluss dapagliflozin pluss metformin, 1,8 % av personene i gruppen med saksagliptin pluss metformin og 0,6 % av personene i gruppen med dapagliflozin pluss metformin. Personer med bivirkninger i form av redusert nyrefunksjon hadde lavere gjennomsnittlige eGFR-verdier ved baseline, 61,8 ml/min/1,73 m², sammenlignet med 93,6 ml/min/1,73 m² i den generelle studiepopulasjon. De fleste hendelsene ble ansett som ikke alvorlige, milde eller moderate i intensitet, og gikk over. Endringen i gjennomsnittlig eGFR fra baseline ved uke 24 var -1,17 ml/min/1,73 m² i gruppen med saksagliptin pluss dapagliflozin pluss metformin, -0,46 ml/min/1,73 m² med saksagliptin pluss metformin og 0,81 ml/min/1,73 m² med dapagliflozin pluss metformin.

Dapagliflozin: Bivirkninger relatert til økt kreatinin er rapportert for dapagliflozin som monoterapi. Økningene i kreatinin var generelt forbigående ved kontinuerlig behandling eller reversible etter seponering av behandling.

Vulvovaginitt, balanitt og relaterte genitale infeksjoner

Kombinasjon av saksagliptin/dapagliflozin: Bivirkningene som er rapportert i form av vulvovaginitt, balanitt og relaterte genitale infeksjoner fra samlede sikkerhetsanalyser reflekterer sikkerhetsprofilen til dapagliflozin. Bivirkninger i form av genitale infeksjoner ble rapportert hos 3,0 % i gruppen med saksagliptin pluss dapagliflozin pluss metformin, hos 0,9 % i gruppen med saksagliptin pluss metformin og hos 5,9 % av personene i gruppen med dapagliflozin pluss metformin. De fleste bivirkningene i form av genital infeksjon ble rapportert hos kvinner (84 % av personene med en

genital infeksjon). De fleste hendelsene var milde eller moderate i intensitet, forekom én gang, og de fleste pasientene fortsatte med behandlingen.

Nekrotiserende fasciitt i perineum (Fourniers gangren)

Tilfeller av Fourniers gangren er rapportert etter markedsføring hos pasienter som behandles med SGLT2-hemmere, inkludert dapagliflozin (se pkt. 4.4).

I studien på dapagliflozin og kardiovaskulære utfall, med 17 160 pasienter med diabetes mellitus type 2 og en median eksponeringstid på 48 måneder, ble det rapportert totalt 6 tilfeller av Fourniers gangren. Ett i dapagliflozin-gruppen og 5 i placebogruppen.

Diabetisk ketoacidose

I studien på dapagliflozin og kardiovaskulære utfall med en median eksponeringstid på 48 måneder, ble tilfeller av DKA rapportert hos 27 pasienter i gruppen som fikk 10 mg dapagliflozin og hos 12 pasienter i placebogruppen. Hendelsene inntraff jevnt fordelt utover i studieperioden. Av de 27 pasientene som fikk DKA i dapagliflozin-gruppen, ble 22 samtidig behandlet med insulin da hendelsen inntraff. Utløsende faktorer for DKA var som forventet i en diabetes mellitus type 2-populasjon (se pkt. 4.4).

Urinveisinfeksjoner

Kombinasjon av saksagliptin/dapagliflozin: I de samlede sikkerhetsanalysene var urinveisinfeksjon (UVI) jevnt fordelt mellom de 3 behandlingsgruppene: 5,7 % i gruppen med saksagliptin pluss dapagliflozin pluss metformin, 7,4 % i gruppen med saksagliptin pluss metformin og 5,6 % i gruppen med dapagliflozin pluss metformin. Én pasient i gruppen med saksagliptin pluss dapagliflozin pluss metformin fikk en alvorlig bivirkning i form av pyelonefritt og seponerte behandlingen. De fleste bivirkningene med urinveisinfeksjon ble rapportert hos kvinner (81 % av personene med UVI), alle var milde eller moderate i intensitet, forekom én gang og de fleste pasientene fortsatte med behandlingen.

Kardiovaskulær sikkerhet

Kombinasjon av saksagliptin/dapagliflozin: Kardiovaskulære hendelser som var avgjort og bekreftet som kardiovaskulære hendelser ble rapportert hos totalt 1,0 % av personene i gruppen med saksagliptin pluss dapagliflozin pluss metformin, 0,6 % i gruppen med saksagliptin pluss metformin og 0,9 % i gruppen med dapagliflozin pluss metformin.

Maligniteter

Kombinasjon av saksagliptin/dapagliflozin: Maligne og uspesifiserte tumorer rapportert hos 3 individer inkludert i de samlede sikkerhetsdataene. Dette inkluderte bivirkninger i form av gastrisk tumor, kreft i bukspyttkjertelen med levermetastaser og invasivt ductalt brystkarsinom i gruppen med saksagliptin pluss dapagliflozin pluss metformin. Tatt i betraktning den korte latenstiden mellom første legemiddeleksponering og tumordiagnosen er en årsakssammenheng med en spesifikk tumortype ansett som lite sannsynlig.

Dapagliflozin: I sammenslutningen av 21 aktiv- og placebokontrollerte studier var den totale andelen personer med maligne eller uspesifiserte tumorer tilsvarende hos de som ble behandlet med dapagliflozin (1,50 %) og placebo/komparator (1,50 %), og det var ingen tegn på karsinogenisitet eller mutagenisitet i data fra dyr (se pkt. 5.3). Ved vurdering av tumortilfellene som oppsto i ulike organsystemer var den relative risikoen assosiert med dapagliflozin over 1 for enkelte tumorer (blære, prostata, bryst) og under 1 for andre (f.eks. blod og lymfe, ovarie, urinveier) og resulterte ikke i en overordnet økt tumorrisiko forbundet med dapagliflozin. Den økte/reduerte risikoen var ikke statistisk signifikante for noe organsystem. Tatt i betraktning manglende tumorfunn i prekliniske studier så vel som den korte latenstiden mellom første legemiddeleksponering og tumordiagnosen er en årsakssammenheng ansett som lite sannsynlig. Den numeriske ubalansen i bryst-, blære- og prostatatumorer må vurderes med forsiktighet, og vil bli undersøkt videre i studier etter markedsføring.

Laboratoriefunn

Reduksjon i antall lymfocytter

Saksagliptin: I en sammenslutning av 5 placebokontrollerte studier ble det observert en liten reduksjon i absolutt antall lymfocytter, ca. 100 celler/mikroliter sammenlignet med placebo. Gjennomsnittlig absolutt antall lymfocytter forble stabilt ved daglig dosering med en varighet på opptil 102 uker. Denne reduksjonen i gjennomsnittlig absolutt antall lymfocytter var ikke forbundet med klinisk relevante bivirkninger.

Lipider

Kombinasjon av saksagliptin/dapagliflozin: Data fra behandlingsarmene med saksagliptin pluss dapagliflozin pluss metformin i 3 fase 3-studier viste tendenser til gjennomsnittlig prosentvis økning fra baseline (avrundet til nærmeste tittel) i totalkolesterol (total-C) (varierer fra 0,4 % til 3,8 %), LDL-C (varierer fra 2,1 % til 6,9 %) og HDL-C (varierer fra 2,3 % til 5,2 %) sammen med gjennomsnittlig prosentvis reduksjon fra baseline i triglyserider (varierer fra -3,0 % til -10,8 %).

Spesielle populasjoner

Eldre

Kombinasjon av saksagliptin/dapagliflozin: Av de 1169 personene som er behandlet i de samlede sikkerhetsdataene fra de 3 kliniske studiene var 1007 personer (86,1 %) i alderen < 65 år, 162 personer (13,9 %) var i alderen ≥ 65 år og 9 personer (0,8 %) var i alderen ≥ 75 år. Generelt var de vanligst rapporterte bivirkningene hos de som var ≥ 65 år tilsvarende bivirkningene hos de som var < 65 år. Terapeutisk erfaring hos pasienter som er 65 år og eldre er begrenset og svært begrenset hos pasienter som er 75 år og eldre.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Kombinasjon av saksagliptin/dapagliflozin: Det er ingen tilgjengelig informasjon om overdosering med Qtern. Ved overdosering skal hensiktsmessig støttebehandling initieres basert på pasientens kliniske tilstand. Saksagliptin og dets hovedmetabolitt fjernes ved hemodialyse (23 % av dosen i løpet av fire timer). Fjerning av dapagliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, kombinasjoner av orale blodglukosesenkende midler, ATC-kode: A10BD21

Virkningsmekanismen til Qtern

Qtern kombinerer saksagliptin og dapagliflozin med komplementære virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll. Saksagliptin forsterker glukosemediert insulinsekresjon (inkretineffekt) gjennom selektiv hemming av dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Dapagliflozin, en selektiv hemmer av natriumglukose kotransportør 2 (SGLT2), hemmer renal reabsorpsjon av glukose, uavhengig av insulin. Virkningen av begge legemidlene reguleres av glukosenivået i plasma.

Virkningsmekanismen til saksagliptin

Saksagliptin er en svært potent (K_i : 1,3 nM), selektiv, reversibel, kompetitiv hemmer av DPP-4, et enzym som er ansvarlig for å bryte ned inkretinhormoner. Dette resulterer i en glukoseavhengig økt insulinsekresjon, noe som reduserer fastende og postprandiale glukosekonsentrasjoner i blodet.

Virkningsmekanismen til dapagliflozin

Dapagliflozin er en svært potent (K_i : 0,55 nM), selektiv og reversibel hemmer av natriumglukose kotransportør 2 (SGLT2). Dapagliflozin blokkerer reabsorpsjon av filtrert glukose fra S1-segmentet i nyretubuli, og reduserer effektivt blodglukosen på en glukoseavhengig og insulinuavhengig måte. Dapagliflozin forbedrer både fastende og postprandiale nivåer av plasmaglukose ved å redusere renal reabsorpsjon av glukose som fører til utskillelse av glukose gjennom urinen. Den økte utskillelsen av glukose gjennom urinen ved hemming av SGLT2 produserer en osmotisk diurese, og kan resultere i en reduksjon av systolisk blodtrykk.

Farmakodynamiske effekter

Hos pasienter med type 2 diabetes førte administrasjon av saksagliptin til hemming av DPP-4 enzymaktiviteten i en 24-timers periode. Hemming av DPP-4-aktivitet i plasma ved saksagliptin i minst 24 timer etter oral administrering av saksagliptin, skyldes høy potens, høy affinitet og forlenget binding til det aktive bindingsstedet. Etter oral glukosebelastning resulterte dette i en 2-3 ganger økning i sirkulerende nivåer av glukagonlignende peptid 1 (GLP-1) og glukoseavhengig insulinotrop polypeptid (GIP), reduserte glukagonkonsentrasjoner og økt respons fra betaceller, med høyere konsentrasjoner av insulin og C-peptid som resultat. Økningen i insulin fra betaceller i pankreas og reduksjonen av glukagon fra alfaceller i pankreas var forbundet med lavere fastende glukosekonsentrasjoner og redusert glukoseutslag etter en oral glukosebelastning eller et måltid.

Glukuretisk effekt av dapagliflozin er observert etter den første dosen, er vedvarende i hele doseringsintervallet på 24 timer, og er opprettholdt gjennom hele behandlingsperioden. Det ble observert økninger i mengden glukose utskilt i urinen hos friske personer og hos personer med diabetes mellitus type 2 etter administrasjon av dapagliflozin. Det ble skilt ut ca. 70 g glukose i urinen per dag (tilsvarende 280 kcal/dag) i 12 uker ved en dapagliflozin dose på 10 mg/dag hos personer med diabetes mellitus type 2. Det ble funnet tegn på vedvarende glukoseekskresjon hos personer med diabetes mellitus type 2 som fikk dapagliflozin 10 mg/dag i opptil 2 år. Urinsyreekskresjon i urin økte også midlertidig (i 3-7 dager) og ble ledsaget av en vedvarende reduksjon i serumkonsentrasjonen av urinsyre. Ved 24 uker varierte reduksjonen i serumkonsentrasjonen av urinsyre fra -48,3 til -18,3 mikromol/l (-0,87 til -0,33 mg/dl).

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av den faste dosekombinasjonen saksagliptin 5 mg/dapagliflozin 10 mg ble evaluert i tre randomiserte, dobbeltblindede, aktiv-/placebokontrollerte kliniske fase 3-studier med 1169 voksne personer med diabetes mellitus type 2. En studie der saksagliptin og dapagliflozin samtidig ble lagt til metformin hadde en varighet på 24 uker. To studier med tilleggsbehandling, hvor enten dapagliflozin ble lagt til saksagliptin pluss metformin eller saksagliptin ble lagt til dapagliflozin pluss metformin, hadde også en varighet på 24 uker, etterfulgt av en utvidet behandlingsperiode på 28 uker. Sikkerhetsprofilen til den kombinerte bruken av saksagliptin pluss dapagliflozin i disse studiene på inntil 52 uker var sammenlignbar med sikkerhetsprofilen til enkeltkomponentene.

Glykemisk kontroll

Samtidig behandling med saksagliptin og dapagliflozin hos pasienter med utilstrekkelig kontroll med metformin

Totalt 534 voksne pasienter med diabetes mellitus type 2, og med utilstrekkelig glykemisk kontroll med kun metformin ($HbA1c \geq 8\%$ og $\leq 12\%$) deltok i denne randomiserte, dobbeltblindede, aktiv-komparatorkontrollerte superiority studien på 24 uker for å sammenligne kombinasjonen av saksagliptin og dapagliflozin lagt til samtidig til metformin, versus saksagliptin (DPP-4-hemmer) eller dapagliflozin (SGLT2-hemmer) som tillegg til metformin. Pasientene ble randomisert til én av tre dobbeltblindede behandlingsgrupper hvor de enten fikk saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg i tillegg til metformin, saksagliptin 5 mg og placebo i tillegg til metformin eller dapagliflozin 10 mg og placebo som tillegg til metformin.

Gruppen med saksagliptin og dapagliflozin oppnådde signifikant større reduksjon i HbA1c versus gruppen med saksagliptin eller gruppen med dapagliflozin ved 24 uker (se tabell 2).

Tabell 2. HbA1c ved uke 24 i aktivt kontrollert studie som sammenligner kombinasjonen av saksagliptin og dapagliflozin samtidig lagt til metformin med enten saksagliptin eller dapagliflozin lagt til metformin

Effektparameter	Saksagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin n=179 ²	Saksagliptin 5 mg + metformin n=176 ²	Dapagliflozin 10 mg + metformin n=179 ²
HbA1c (%) ved uke 24¹			
Baseline (gjennomsnitt)	8,93	9,03	8,87
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt ³) (95 % konfidensintervall [KI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Forskjell fra saksagliptin + metformin (justert gjennomsnitt ³) (95 % KI)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Forskjell fra dapagliflozin + metformin (justert gjennomsnitt ³) (95 % KI)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

1. LRM = Gjentatte langsgående målinger (Longitudinal repeated measures) (ved bruk av verdier før tilleggsbehandling (rescue)).
2. Randomiserte og behandlede pasienter med effektmål ved baseline og minst 1 etter baseline.
3. Minste kvadraters gjennomsnitt justert for baselineverdi.
4. p-verdi < 0,0001.
5. p-verdi = 0,0166.

Majoriteten av pasientene i denne studien hadde en baseline HbA1c på > 8 % (se tabell 3). Kombinasjonen av saksagliptin og dapagliflozin i tillegg til metformin viste konsekvent større reduksjon i HbA1c uavhengig av baseline HbA1c sammenlignet med kun saksagliptin eller dapagliflozin lagt til metformin. I en separat prespesifisert subgruppeanalyse var gjennomsnittlig reduksjon i HbA1c fra baseline generelt større hos pasienter med høyere HbA1c-verdier ved baseline.

Tabell 3. HbA1c subgruppeanalyse av baseline HbA1c ved uke 24 hos randomiserte personer

Behandling	Justert gjennomsnittlig endring fra baseline av baseline HbA1c		
	< 8,0 %	≥ 8 % til < 9,0 %	≥ 9,0 %
Saksagliptin + Dapagliflozin + Metformin Justert gjennomsnittlig endring fra baseline (95 % KI)	-0,80 (n=37) (-1,12, -0,47)	-1,17 (n=56) (-1,44, -0,90)	-2,03 (n=65) (-2,27, -1,80)
Saksagliptin + Metformin Justert gjennomsnittlig endring fra baseline (95 % KI)	-0,69 (n=29) (-1,06, -0,33)	-0,51 (n=51) (-0,78, -0,25)	-1,32 (n=63) (-1,56, -1,09)
Dapagliflozin + Metformin Justert gjennomsnittlig endring	-0,45	-0,84	-1,87

fra baseline (95 % KI)	(n=37) (-0,77, -0,13)	(n=52) (-1,11, -0,57)	(n=62) (-2,11, -1,63)
---------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

n = antall personer uten manglende (non-missing) verdier ved baseline og ved uke 24.

Andel av pasientene som oppnådde HbA1c < 7 %

I kombinasjonsgruppen med saksagliptin og dapagliflozin oppnådde 41,4 % (95 % KI [34,5, 48,2]) av pasientene HbA1c-nivåer på under 7 %, sammenlignet med 18,3 % (95 % KI [13,0, 23,5]) av pasientene i saksagliptin gruppen og 22,2 % (95 % KI [16,1, 28,3]) av pasientene i dapagliflozin gruppen.

Tilleggsbehandling med dapagliflozin hos pasienter utilstrekkelig kontrollert med saksagliptin pluss metformin

En 24 ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie sammenlignet sekvensiell tillegg av 10 mg dapagliflozin til 5 mg saksagliptin og metformin med tillegg av placebo til 5 mg saksagliptin (DPP-4-hemmer) og metformin hos pasienter med diabetes mellitus type 2 og utilstrekkelig glykemisk kontroll (HbA1c \geq 7 % og \leq 10,5 %). Trehundreogtyve (320) personer ble randomisert jevnt til enten behandlingsgruppen med dapagliflozin i tillegg til saksagliptin pluss metformin eller til behandlingsgruppen med placebo pluss saksagliptin pluss metformin. Pasienter som fullførte den innledende studieperioden på 24 uker var kvalifisert til å gå inn i en kontrollert forlengelse av studien på 28 uker (52 uker).

Gruppen med dapagliflozin sekvensielt lagt til saksagliptin og metformin oppnådde statistisk signifikant (p-verdi < 0,0001) større reduksjon i HbA1c versus gruppen med placebo sekvensielt lagt til saksagliptin pluss metformin ved uke 24 (se tabell 4). Effekten på HbA1c observert ved uke 24 var vedvarende ved uke 52.

Tilleggsbehandling med saksagliptin hos pasienter utilstrekkelig kontrollert med dapagliflozin pluss metformin

En 24 ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie, utført hos pasienter med diabetes mellitus type 2 og utilstrekkelig glykemisk kontroll (HbA1c \geq 7 % og \leq 10,5 %) på kun metformin og dapagliflozin, sammenlignet sekvensiell tilførsel av 5 mg saksagliptin til 10 mg dapagliflozin og metformin med tilførsel av placebo til 10 mg dapagliflozin og metformin. 153 pasienter ble randomisert til behandlingsgruppen med saksagliptin i tillegg til dapagliflozin pluss metformin og 162 pasienter ble randomisert til behandlingsgruppen med placebo i tillegg til dapagliflozin pluss metformin. Pasienter som fullførte den innledende studieperioden på 24 uker var kvalifisert til å gå inn i en kontrollert forlengelse av studien på 28 uker (52 uker). Sikkerhetsprofilen til saksagliptin lagt til dapagliflozin pluss metformin i den langvarige behandlingsperioden var i overensstemmelse med det som tidligere er observert i kliniske studier med samtidig behandling, og det som ble observert i behandlingsperioden på 24 uker i denne studien.

Gruppen med saksagliptin sekvensielt lagt til dapagliflozin og metformin oppnådde statistisk signifikant (p-verdi < 0,0001) større reduksjon i HbA1c versus gruppen med placebo sekvensielt lagt til dapagliflozin pluss metformin ved uke 24 (se tabell 4). Effekten på HbA1c observert ved uke 24 var vedvarende ved uke 52.

Tabell 4. Endring i HbA1c fra baseline ved uke 24, ekskludert data etter tilleggsbehandling (rescue) for randomiserte personer – studiene MB102129 og CV181168

Effektparameter	Kliniske studier med sekvensiell tilførsel			
	Studie MB102129		Studie CV181168	
	Dapagliflozin 10 mg i tillegg til saksagliptin 5 mg + metformin (n=160) [†]	Placebo + saksagliptin 5 mg + metformin (n=160) [†]	Saksagliptin 5 mg i tillegg til dapagliflozin 10 mg + metformin (n=153) [†]	Placebo + dapagliflozin 10 mg + metformin (n=162) [†]
HbA1c (%) ved uke 24*				
Baseline (gjennomsnitt)	8,24	8,16	7,95	7,85
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt [‡]) (95 % KI)	-0,82 (-0,96, 0,69)	-0,10 (-0,24, 0,04)	-0,51 (-0,63, -0,39)	-0,16 (-0,28, -0,04)
Forskjell i HbA1c-effekt				
Justert gjennomsnitt (95 % KI)	-0,72 (-0,91, -0,53)		-0,35 (-0,52, -0,18)	
p-verdi	< 0,0001		< 0,0001	

* LRM = Gjentatte langsgående målinger (Longitudinal repeated measures) (bruk av verdier før tilleggsbehandling (rescue)).

[†] N er antall randomiserte og behandlede pasienter med effektmål ved baseline og minst 1 etter baseline.

[‡] Minste kvadraters gjennomsnitt justert for baselineverdi.

Andel pasienter som oppnådde HbA1c < 7 %

Andelen pasienter som oppnådde HbA1c < 7,0 % ved uke 24 i studien med tilleggsbehandling med dapagliflozin lagt til saksagliptin pluss metformin var høyere, 38,0 % (95 % KI [30,9, 45,1]), i gruppen med dapagliflozin pluss saksagliptin pluss metformin, sammenlignet med 12,4 % (95 % KI [7,0, 17,9]) i gruppen med placebo pluss saksagliptin pluss metformin. Effekten på HbA1c observert ved uke 24 var vedvarende ved uke 52. Andelen pasienter som oppnådde HbA1c < 7 % ved uke 24 i studien med tilleggsbehandling med saksagliptin lagt til dapagliflozin pluss metformin var høyere i gruppen med saksagliptin pluss dapagliflozin pluss metformin 35,3 % (95 % KI [28,2, 42,2]) sammenlignet med gruppen med placebo pluss dapagliflozin pluss metformin 23,1 % (95 % KI [16,9, 29,3]). Effekten på HbA1c observert ved uke 24 var vedvarende ved uke 52.

Kroppsvekt

I den samtidige studien var justert gjennomsnittlig endring fra baseline for kroppsvekt ved uke 24 (ekskludert data etter tilleggsbehandling (rescue)) -2,05 kg (95 % KI [-2,52, -1,58]) i gruppen med saksagliptin 5 mg pluss dapagliflozin 10 mg pluss metformin, -2,39 kg (95 % KI [-2,87, -1,91]) i gruppen med dapagliflozin 10 mg pluss metformin, mens det var ingen endring (0,00 kg) (95 % KI [-0,48, 0,49]) i gruppen med saksagliptin 5 mg pluss metformin.

Blodtrykk

Behandling med Qtern resulterte i en endring fra baseline for systolisk blodtrykk fra -1,3 til -2,2 mmHg og for diastolisk blodtrykk fra -0,5 til -1,2 mmHg på grunn av mild diuretisk effekt av Qtern. Den beskjedne effekten på reduksjon av blodtrykket var vedvarende over tid, og et tilsvarende antall

pasienter hadde systolisk blodtrykk < 130 mmHg eller diastolisk blodtrykk < 80 mmHg ved uke 24, på tvers av behandlingsgruppene.

Kardiovaskulær sikkerhet

Dapagliflozin: Det ble utført en metaanalyse av kardiovaskulære hendelser i det kliniske programmet. I det kliniske programmet hadde 34,4 % av personene tidligere hatt kardiovaskulær sykdom (unntatt hypertensjon) ved baseline og 67,9 % hadde hypertensjon. Hazard-ratio ved sammenligning av dapagliflozin med komparator var 0,79 (95 % KI [0,58, 1,07]), noe som indikerer at i denne analysen er dapagliflozin ikke assosiert med en økning i kardiovaskulær risiko hos pasienter med diabetes mellitus type 2. Kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag ble observert med en hazard-ratio på 0,77 (95 % KI [0,54, 1,10]).

Saksagliptin vurdering av vaskulære resultater registrert hos pasienter med diabetes mellitus – trombolyse ved hjerteinfarkt (SAVOR) studien

SAVOR var en studie på kardiovaskulære hendelser med 16 492 pasienter med HbA1c \geq 6,5 % og < 12 % (12 959 med etablert kardiovaskulær sykdom, 3533 med kun multiple risikofaktorer) som ble randomisert til å få saksagliptin (n=8280) eller placebo (n=8212) i tillegg til regionale standardbehandlinger av HbA1c og kardiovaskulære risikofaktorer. Studiepopulasjonen bestod av de \geq 65 år (n=8561) og \geq 75 år (n=2330), med normal eller lett nedsatt nyrefunksjon (n=13 916) i tillegg til moderat (n=2240) eller alvorlig (n=336) nedsatt nyrefunksjon.

Det primære sikkerhets- (non-inferiority) og effektendepunktet (superiority) var et sammensatt endepunkt som bestod av tid-til-første forekomst av en av de følgende alvorlige kardiovaskulære hendelsene (MACE): kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt eller ikke-fatal iskemisk slag.

Etter en oppfølging som varte i gjennomsnitt i 2 år nådde studien det primære sikkerhetsendepunktet som viste at saksagliptin ikke øker den kardiovaskulære risikoen hos pasienter med diabetes mellitus type 2 sammenlignet med placebo når det legges til allerede eksisterende behandling.

Ingen nytte ble sett for MACE eller for mortalitet uansett årsak.

En del av det sekundære sammensatte endepunktet, sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt, hadde en høyere forekomst i saksagliptin gruppen (3,5 %) sammenlignet med placebo (2,8 %), med nominell statistisk signifikans til fordel for placebo [HR = 1,27; (95 % KI 1,07, 1,51), p=0,007]. Klinisk relevante faktorer som kunne forutsi økt relativ risiko ved saksagliptin behandling kunne ikke identifiseres med sikkerhet. Personer med en høyere risiko for sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt, uavhengig av hvilken behandling de sto på, kunne identifiseres basert på kjente risikofaktorer for hjertesvikt, som hjertesvikt i anamnesen ved baseline eller nedsatt nyrefunksjon. Pasienter som fikk saksagliptin og som hadde hjertesvikt eller nedsatt nyrefunksjon i anamnesen ved baseline, hadde imidlertid ingen økt risiko for de primære eller sekundære sammensatte endepunktene eller mortalitet uansett årsak i forhold til placebo.

Et annet sekundært endepunkt, mortalitet uansett årsak, forekom med en rate på 5,1 % i saksagliptin-gruppen og på 4,6 % i placebo-gruppen. Kardiovaskulær død var jevnt fordelt på tvers av gruppene. Det var en numerisk ubalanse i ikke-kardiovaskulær død, med flere tilfeller med saksagliptin (1,8 %) enn med placebo (1,4 %) [HR=1,27; (95 % KI 1,00, 1,62); p=0,051].

Nedsatt nyrefunksjon

Moderat nedsatt nyrefunksjon CKD 3A (eGFR \geq 45 til < 60 ml/min/1,73 m²)

Dapagliflozin

Effekten av dapagliflozin ble evaluert i en dedikert studie på diabetespasienter med eGFR \geq 45 til < 60 ml/min/1,73 m² som hadde utilstrekkelig glykemisk kontroll med standard behandling. Behandling med dapagliflozin førte til reduksjon i HbA1c og kroppsvekt sammenlignet med placebo (tabell 5).

Tabell 5. Resultater ved uke 24 i en placebokontrollert studie på dapagliflozin hos diabetespasienter med eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Baseline (gjennomsnitt)	8,35	8,03
Endring fra baseline ^b	-0,37	-0,03
Forskjell fra placebo ^b (95 % KI)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Kroppsvekt (kg)		
Baseline (gjennomsnitt)	92,51	88,30
Prosentvis endring fra baseline ^c	-3,42	-2,02
Forskjell i prosentvis endring fra placebo ^c (95 % KI)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metformin eller metforminhydroklorid var en del av standard behandling hos 69,4 % og 64,0 % av pasientene i henholdsvis dapagliflozin- og placebogruppene.

^b Minste kvadraters gjennomsnitt justert for baselineverdi

^c Utleddet fra minste kvadraters gjennomsnitt justert for baselineverdi

* $p \leq 0,001$

Ved uke 24 viste behandling med dapagliflozin en reduksjon i fastende plasmaglukose (FPG) på -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) sammenlignet med -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) for placebo ($p \leq 0,001$), og reduksjon i sittende systolisk blodtrykk (SBT) på -4,8 mmHg sammenlignet med -1,7 mmHg for placebo ($p < 0,05$).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Qtern i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av diabetes type 2 (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Kombinasjon av saksagliptin/dapagliflozin: Farmakokinetikken til saksagliptin og dapagliflozin ble generelt ikke påvirket på en klinisk relevant måte når de ble administrert som Qtern, sammenlignet med uavhengige doser av saksagliptin og dapagliflozin.

Det følgende reflekterer de farmakokinetiske egenskapene til Qtern, med mindre det er oppgitt at de presenterte dataene kommer fra administrasjon av saksagliptin eller dapagliflozin.

Det er bekreftet bioekvivalens mellom Qtern 5 mg/10 mg tablett og individuelle tabletter med saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg etter enkeltdoseadministrasjon til fastende, friske personer. Farmakokinetikken til dapagliflozin og saksagliptin og dets hovedmetabolitt var lik hos friske personer og pasienter med diabetes type 2.

Administrasjon av Qtern sammen med et fettrikt måltid reduserer dapagliflozin C_{maks} med opp til 35 % og forlenger T_{maks} med ca. 1,5 time, men endrer ikke AUC sammenlignet med fastende tilstand. Disse endringene anses ikke å være klinisk relevante. For saksagliptin ble det ikke sett noen effekt av mat. Qtern kan administreres med eller uten mat.

Legemiddelinteraksjoner:

Kombinasjon av saksagliptin/dapagliflozin: Det er ikke utført legemiddelinteraksjonsstudier med Qtern og andre legemidler. Slike studier er utført med de enkelte virkestoffene.

Saksagliptin: Hverken saksagliptin eller dets hovedmetabolitt hemmet CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4 eller induerte CYP1A2, 2B6, 2C9 eller 3A4 i *in vitro*-studier.

Dapagliflozin: Dapagliflozin hverken hemmet cytokrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 eller induerte CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 i *in vitro*-studier. Dapagliflozin forventes derfor ikke å endre metabolsk clearance av samtidig administrerte legemidler som metaboliseres via disse enzymene.

Absorpsjon

Saksagliptin: Saksagliptin ble hurtig absorbert etter oral administrasjon i fastende tilstand. Maksimal plasmakonsentrasjoner (C_{maks}) av saksagliptin og dets hovedmetabolitt ble nådd innen henholdsvis 2 og 4 timer (T_{maks}). Verdiene for C_{maks} og AUC for saksagliptin og dets hovedmetabolitt økte proporsjonalt med økningen i saksagliptindosen, og denne doseproporsjonaliteten ble sett ved doser opp til 400 mg. Etter en oral enkeltdose på 5 mg saksagliptin til friske personer var gjennomsnittlige verdier for plasma AUC for saksagliptin og dets hovedmetabolitt henholdsvis 78 ng t/ml og 214 ng t/ml. Tilsvarende verdier for plasma C_{maks} var henholdsvis 24 ng/ml og 47 ng/ml. Den intraindividuelle variasjonskoeffisienten for saksagliptin C_{maks} og AUC var mindre enn 12 %.

Dapagliflozin: Dapagliflozin ble absorbert raskt og godt etter oral administrasjon. Maksimal plasmakonsentrasjon av dapagliflozin (C_{maks}) ble vanligvis nådd innen 2 timer etter administrasjon i fastende tilstand. Etter dapagliflozindoser på 10 mg én gang daglig var geometriske middelverdier for dapagliflozin C_{maks} og AUC_{τ} ved steady state henholdsvis 158 ng/ml og 628 ng t/ml. Den absolutte orale biotilgjengeligheten av dapagliflozin etter administrasjon av en dose på 10 mg er 78 %.

Distribusjon

Saksagliptin: Proteinbindingen av saksagliptin og dets hovedmetabolitt i humant serum *in vitro* er neglisjerbar. Endringer i blodproteinnivåer ved forskjellige sykdomstilstander (f.eks. nedsatt nyre- eller leverfunksjon) forventes derfor ikke å endre fordelingen av saksagliptin. Distribusjonsvolumet for saksagliptin var 205 l.

Dapagliflozin: Dapagliflozin er ca. 91 % proteinbundet. Proteinbindingen var ikke endret ved ulike sykdomstilstander (f.eks. nedsatt nyre- eller leverfunksjon). Ved steady state var gjennomsnittlig distribusjonsvolum for dapagliflozin 118 l.

Biotransformasjon

Saksagliptin: Biotransformasjonen av saksagliptin medieres primært via cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Den aktive hovedmetabolitten av saksagliptin, 5-OH-saksagliptin, er også en selektiv, reversibel, kompetitiv DPP-4-hemmer, som er halvparten så potent som saksagliptin.

Dapagliflozin: Dapagliflozin metaboliseres i stor grad, primært til dapagliflozin-3-O-glukuronid, som er en inaktiv metabolitt. Dapagliflozin-3-O-glukuronid eller andre metabolitter bidrar ikke til de glukosesenkende effektene. Dannelsen av dapagliflozin-3-O-glukuronid medieres via UGT1A9, et enzym som finnes i leveren og nyrene, og CYP-mediert metabolisme var mindre viktig for clearance hos mennesker.

Eliminasjon

Saksagliptin: Den gjennomsnittlige terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) for saksagliptin og dets hovedmetabolitt i plasma er henholdsvis 2,5 og 3,1 timer, og gjennomsnittlig verdi for $t_{1/2}$ for DPP-4-hemming i plasma var 26,9 timer. Saksagliptin elimineres både via nyrer og lever. Etter en enkeltdose med 50 mg ^{14}C -saksagliptin ble 24 %, 36 % og 75 % av dosen skilt ut i urinen som henholdsvis saksagliptin, dets aktive metabolitt og total radioaktivitet. Gjennomsnittlig renal clearance av saksagliptin (~ 230 ml/min) var større enn den gjennomsnittlige estimerte glomerulære filtrasjonshastigheten (~ 120 ml/min), som tyder på noe aktiv renal ekskresjon.

Dapagliflozin: Den gjennomsnittlige terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) for dapagliflozin i plasma var 12,9 timer etter en enkelt oral dose av dapagliflozin 10 mg hos friske personer. Gjennomsnittlig total systemisk clearance av dapagliflozin administrert intravenøst var 207 ml/min. Dapagliflozin og relaterte metabolitter elimineres primært via urinutskillelse, med mindre enn 2 % som uendret dapagliflozin.

Linearitet

Saksagliptin: C_{maks} og AUC for saksagliptin og dets hovedmetabolitt økte proporsjonalt med saksagliptindosen. Ingen vesentlig akkumulering, hverken av saksagliptin eller dets hovedmetabolitt, ble observert på noe dosenivå ved gjentatt dosering én gang daglig. Det ble ikke observert dose- eller tidsavhengig clearance av saksagliptin eller dets hovedmetabolitt i løpet av 14 dager med saksagliptindoser fra 2,5 mg til 400 mg én gang daglig.

Dapagliflozin: Dapagliflozineksponeringen økte proporsjonalt med den trinnvise økningen i dapagliflozindosen i området 0,1 til 500 mg, og dets farmakokinetikk endret seg ikke med tiden ved gjentatt daglig dosering i opptil 24 uker.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Saksagliptin: Etter en enkeltdose med saksagliptin hos personer med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eller ESRD), klassifisert på basis av kreatininclearance, var gjennomsnittsverdiene for AUC for saksagliptin henholdsvis 1,2 og opptil 2,1 og 4,5 ganger høyere enn AUC-verdiene hos personer med normal nyrefunksjon. AUC-verdiene for 5-OH-saksagliptin ble også økt. Graden av redusert nyrefunksjon påvirket ikke C_{maks} av saksagliptin eller dets hovedmetabolitt.

Dapagliflozin: Ved steady state (20 mg dapagliflozin én gang daglig i 7 dager) hadde personer med diabetes mellitus type 2 og lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (som fastslått gjennom plasmaclearance av joheksol) henholdsvis 32 %, 60 % og 87 % høyere gjennomsnittlig systemisk eksponering for dapagliflozin, enn personer med diabetes mellitus type 2 og normal nyrefunksjon. 24-timers urinutskillelse av glukose ved steady state var svært avhengig av nyrefunksjon, og hos personer med diabetes mellitus type 2 ble det skilt ut 85, 52, 18 og 11 g glukose/dag ved henholdsvis normal nyrefunksjon og lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Virkningen av hemodialyse på dapagliflozineksponering er ikke kjent.

Nedsatt leverfunksjon

Saksagliptin: Hos personer med lett (Child-Pugh klasse A), moderat (Child-Pugh klasse B) eller alvorlig (Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon var eksponeringen for saksagliptin henholdsvis 1,1, 1,4 og 1,8 ganger høyere, og eksponeringen for BMS-510849 (saksagliptinmetabolitt) henholdsvis 22 %, 7 % og 33 % lavere, enn det som ble observert hos friske personer.

Dapagliflozin: Hos personer med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse A og B) var gjennomsnittlig C_{maks} og AUC for dapagliflozin henholdsvis opptil 12 % og 36 % høyere enn hos friske, matchede kontrollpersoner. Disse forskjellene ble ikke ansett som klinisk relevante. Hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C) var gjennomsnittlig C_{maks} og AUC for dapagliflozin henholdsvis 40 % og 67 % høyere enn hos matchede friske kontroller.

Eldre

Saksagliptin: Eldre pasienter (65-80 år) hadde omtrent 60 % høyere AUC for saksagliptin enn unge pasienter (18-40 år). Dette anses ikke som klinisk relevant. Dosejustering av saksagliptin basert kun på alder anbefales derfor ikke.

Dapagliflozin: Det er ingen klinisk relevant økning i eksponering basert på kun alder hos personer opptil 70 år. Det kan imidlertid forventes en økt eksponering som følge av aldersrelatert reduksjon av nyrefunksjon. Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å trekke konklusjoner vedrørende eksponering hos pasienter > 70 år.

Kjønn

Saksagliptin: Kvinner hadde ca. 25 % høyere verdier for systemisk eksponering av saksagliptin. Ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til saksagliptin mellom menn og kvinner ble observert.

Dapagliflozin: Gjennomsnittlig AUC_{ss} for dapagliflozin hos kvinner ble anslått til å være ca. 22 %

høyere enn hos menn.

Rase

Saksagliptin: Rase ble ikke identifisert som en statistisk signifikant kovariat på tilsynelatende clearance av saksagliptin og dets metabolitt.

Dapagliflozin: Det var ingen klinisk relevante forskjeller i systemisk eksponering mellom hvite, svarte og asiater.

Kroppsvekt

Dapagliflozin: Dapagliflozineksponering ble funnet å avta med økt vekt. Derfor kan pasienter med lav vekt ha noe økt eksponering og pasienter med høy vekt ha noe redusert eksponering. Forskjellene i eksponering ble imidlertid ikke ansett som klinisk relevante.

Saksagliptin: Kroppsvekt hadde en liten og ikke-klinisk relevant innvirkning på eksponeringen av saksagliptin. Kvinner hadde ca. 25% høyere verdier for systemisk eksponering av saksagliptin. Denne forskjellen anses ikke å være klinisk relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data fra enten saksagliptin eller dapagliflozin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet eller karsinogenitet.

Saksagliptin forårsaket reversible hudlesjoner (skabb, sårddannelser og nekrose) i ekstremiteter (hale, fingre, tær, scrotum og/eller nese) hos cynomolgusaper. Nulleffektnivået (NOEL) for lesjonene er 1 og 2 ganger human eksponering for henholdsvis saksagliptin og dets hovedmetabolitt ved den anbefalte humane dosen på 5 mg/dag. Den kliniske relevansen av hudlesjonene er ikke kjent, og hudlesjoner er ikke observert hos mennesker.

Immunrelaterte funn av minimal, ikke-progressiv lymfoid hyperplasi i milt, lymfeknuter og beinmarg uten uønsket sekvele er rapportert i alle arter testet ved eksponeringer fra 7 ganger anbefalt human dose.

Saksagliptin forårsaket gastrointestinal toksisitet i hunder, inkludert blodig/slimete avføring og enteropati, ved høyere doser. NOEL var 4 og 2 ganger den humane eksponeringen av henholdsvis saksagliptin og dets hovedmetabolitt ved anbefalt human dose. Effekten på avkommets kroppsvekt ble sett frem til postnatal dag 92 og 120 hos henholdsvis hunner og hanner.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Saksagliptin har effekt på fertilitet hos hannrotter og hunnrotter ved høye doser som ga åpenbare tegn på toksisitet. Saksagliptin var ikke teratogent ved noen av dosene som ble evaluert hos rotter eller kaniner. Hos rotter forårsaket høye doser saksagliptin redusert ossifisering (en forsinkelse i utviklingen) av bekkenet hos foster og lavere føtal kroppsvekt (ved maternal toksisitet), med NOEL på 303 og 30 ganger human eksponering for henholdsvis saksagliptin og dets hovedmetabolitt ved anbefalt human dose. Hos kaniner var effektene av saksagliptin begrenset til mindre skjelettvariasjoner, kun sett ved maternalt toksiske doser (NOEL på 158 og 224 ganger human eksponering for henholdsvis saksagliptin og hovedmetabolitten ved anbefalt human dose). I en pre- og postnatal utviklingsstudie hos rotter forårsaket saksagliptin lavere vekt av avkommet ved maternalt toksiske doser, med NOEL på 488 og 45 ganger human eksponering for henholdsvis saksagliptin og hovedmetabolitten ved anbefalt human dose. Effekten på avkommets kroppsvekt ble sett frem til postnatal dag 92 og 120 hos henholdsvis hunner og hanner.

Direkte administrasjon av dapagliflozin til avvente unge rotter og indirekte eksponering i sen fase av drektigheten (tilsvarer andre og tredje trimester av svangerskapet når det gjelder modning av humane nyrer) og under diegivning assosieres hver enkelt med økt forekomst og/eller alvorlighetsgrad av dilatasjon av nyrebekken og nyretubuli hos avkom.

I en juvenil studie der dapagliflozin ble dosert direkte til unge rotter fra postnatal dag 21 til postnatal dag 90, ble dilatasjon av nyrebekken og nyretubuli (med doserelaterte økninger i nyrevekt og makroskopiske nyreforstørrelser) rapportert ved alle dosenivåer. Eksponeringen hos unge rotter ved den laveste dosen som ble testet var ≥ 15 ganger den maksimale anbefalte humane dosen. Dilatasjonene av nyrebekken og nyretubuli som ble observert hos unge dyr ble ikke reversert fullstendig innen restitusjonsperioden på ca. 1 måned.

Dapagliflozin ble dosert til rottemødre fra gestasjonsdag 6 til og med postnatal dag 21, og ungene ble indirekte eksponert *in utero* og gjennom diegiving. Økt forekomst eller alvorlighetsgrad av nyrebekkendilatasjon ble observert hos voksne avkom av behandlede mødre, skjønt bare ved den høyeste dosen som ble testet (ved dapagliflozineksponeringer hos mødre og unger som var henholdsvis 1415 og 137 ganger de humane verdiene ved maksimalt anbefalt human dose). Ytterligere utviklingstoksisitet var begrenset til doserelaterte reduksjoner i ungenes kroppsvekt, og ble kun observert ved doser ≥ 15 mg/kg/dag (eksponeringer hos unger som er ≥ 29 ganger de humane verdiene ved maksimalt anbefalt human dose). Maternal toksisitet viste seg bare ved den høyeste dosen som ble testet, og var begrenset til forbigående reduksjon i kroppsvekt og matinntak ved dosering. Nivået for ingen observerte bivirkninger (NOAEL) for utviklingstoksisitet er forbundet med en maternell systemisk eksponering som er 19 ganger den humane verdien ved maksimalt anbefalt human dose.

I studier av embryoføtal utvikling hos kaniner forårsaket dapagliflozin hverken maternal toksisitet eller utviklingstoksisitet ved noen av dosene som ble testet. Den høyeste dosen som ble testet tilsvarte en systemisk eksponering på 1191 ganger maksimalt anbefalt human dose. Hos rotter var dapagliflozin hverken embryoletalt eller teratogent ved eksponeringer opptil 1441 ganger de humane verdiene ved maksimalt anbefalt human dose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460i)

Krysskarmellosenatrium (E468)

Laktose, vannfri

Magnesiumstearat (E470b)

Silika til dental bruk (E551)

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E1203)

Makrogol 3350

Titandioksid (E171)

Talkum (E553b)

Gult jernoksid (E172)

Rødt jernoksid (E172)

Trykkfarge

Skjellakk

Indigokarmin aluminiumpigment (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PA/Alu/PVC-Alu blisterpakning

Pakningsstørrelser på 14, 28 og 98 filmdrasjerte tablett i kalenderblisterpakninger.

Pakningsstørrelse på 30 filmdrasjerte tablett i blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1108/001 14 filmdrasjerte tablett

EU/1/16/1108/002 28 filmdrasjerte tablett

EU/1/16/1108/003 98 filmdrasjerte tablett

EU/1/16/1108/004 30 filmdrasjerte tablett

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. juli 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

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

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- På forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- Når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Qtern 5 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter
saksagliptin/dapagliflozin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder saksagliptinhydroklorid tilsvarende 5 mg saksagliptin og dapagliflozin-propandiol-monohydrat tilsvarende 10 mg dapagliflozin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

qtern 5 mg/10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Qtern 5 mg/10 mg tablett
saksagliptin/dapagliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

KALENDERBLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Qtern 5 mg/10 mg tabletter
saksagliptin/dapagliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Qtern 5 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter saksagliptin/dapagliflozin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Qtern er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Qtern
3. Hvordan du bruker Qtern
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Qtern
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Qtern er og hva det brukes mot

Qtern inneholder virkestoffene saksagliptin og dapagliflozin. Begge tilhører en gruppe legemidler kalt ”orale antidiabetika”.

- Dette legemidlet tas gjennom munnen mot diabetes.
- Dette legemidlet brukes dersom din diabetes ikke kan kontrolleres med andre orale legemidler mot diabetes, sammen med diett og fysisk aktivitet.

Qtern brukes mot en type diabetes som kalles "diabetes mellitus type 2" hos voksne pasienter (18 år og eldre). "Diabetes mellitus type 2" er den typen diabetes som vanligvis starter når du er eldre. Dersom du har type 2 diabetes produserer ikke bukspyttkjertelen nok insulin, eller kroppen din er ikke i stand til å bruke insulinet den produserer på en riktig måte. Dette fører til et høyt blodsukkernivå. De to virkestoffene i Qtern virker på forskjellige måter for å hjelpe til med å regulere blodsukkernivået ditt og fjerne overskuddssukker fra kroppen via urinen.

Det er viktig at du fortsetter å følge rådene om diett og fysisk aktivitet fra legen, apoteket eller sykepleier.

2. Hva du må vite før du bruker Qtern

Bruk ikke Qtern:

- dersom du er allergisk overfor saksagliptin, dapagliflozin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har hatt en alvorlig allergisk reaksjon mot noen andre lignende legemidler (for eksempel DPP-4-hemmere som sitagliptin, linagliptin, alogliptin eller SGLT2-hemmere som kanagliflozin, empagliflozin) som du bruker for å kontrollere blodsukkeret.

Bruk ikke Qtern dersom noe av det ovennevnte gjelder deg. Dersom du er usikker, snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Qtern.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Qtern og under behandling:

- dersom du har "diabetes type 1" (den typen som vanligvis starter når du er ung, og kroppen din ikke produserer noe insulin).
- dersom du har eller har hatt en sykdom i bukspyttkjertelen.
- dersom du har nedsatt nyrefunksjon.
- dersom du har en lidelse som reduserer kroppens evne til å bekjempe infeksjoner, f.eks. en sykdom som AIDS eller på grunn av medisiner du bruker etter en organtransplantasjon.
- dersom du har moderate eller alvorlige leverproblemer.
- dersom du opplever raskt vekttap, kvalme eller oppkast, magesmerter, overdreven tørste, rask og dyp pust, forvirring, uvanlig søvnighet eller tretthet (fatigue), søtlig lukt fra pusten, en søt eller metallisk smak i munnen eller en unormal lukt fra urinen eller svetten din, må du umiddelbart kontakte lege eller nærmeste sykehus. Disse symptomene kan være tegn på "diabetisk ketoacidose" – en sjelden, men alvorlig og til tider livstruende tilstand du kan få ved diabetes på grunn av forhøyede nivåer av "ketonlegemer" i urinen eller blodet ditt, noe som påvises i tester. Risikoen for å utvikle diabetisk ketoacidose kan være forhøyet ved langvarig faste, høyt alkoholforbruk, dehydrering, brå reduksjon i insulindosen eller økt insulinbehov på grunn av større operasjoner eller alvorlig sykdom.
- dersom du har eller har hatt en alvorlig overfølsomhetsreaksjon eller det er mistanke om det.
- dersom du tidligere har hatt alvorlig hjertesykdom.
- dersom du lider av hjertesvikt eller du har andre risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt, som for eksempel nyreproblemer. Legen din vil gi deg råd om tegnene og symptomene på hjertesvikt. Symptomene kan omfatte, men er ikke begrenset til, økende kortpustethet, hurtig vektøkning og hevelse i føttene (fotødem). Du bør kontakte lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene.
- dersom du bruker blodtrykkssenkende legemidler (antihypertensiva) og tidligere har hatt lavt blodtrykk (hypotensjon). For mer informasjon, se avsnittet "Andre legemidler og Qtern" nedenfor.
- dersom du har svært høyt nivå av sukker i blodet ditt som kan gjøre deg dehydrert (mister for mye kroppsvæske). Mulige tegn på dehydrering er listet opp øverst i pkt. 4. Informer legen din før du begynner å ta Qtern dersom du har noen av disse tegnene.
- dersom du har eller utvikler kvalme (føler deg uvel), oppkast eller feber, eller dersom du ikke er i stand til å spise eller drikke. Disse tilstandene kan medføre dehydrering. Legen din kan be deg om å slutte å bruke Qtern til du har blitt bedre, for å unngå dehydrering.
- dersom du ofte får urinveisinfeksjoner eller har en alvorlig urinveisinfeksjon, inkludert urosepsis eller pyelonefritt, som kan forårsake feber og/eller frysninger, brennende følelse når du later vannet (urinerer), blod i urinen, smerte i ryggen eller siden. Du bør kontakte lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene.
- dersom du er 75 år eller eldre.
- dersom du tar et legemiddel for å senke blodsukkeret, f.eks. insulin eller sulfonylurea.
- dersom du tar et annet legemiddel mot diabetes som inneholder "pioglitazon".
- dersom du har en økning i antallet røde blodceller i blodet, påvist i tester.

Dersom noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker), snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Qtern.

Diabetiske hudskader (hudskade som sår eller åpne sår) er en vanlig komplikasjon ved diabetes.

Utslett har forekommet ved bruk av både saksagliptin og dapagliflozin gitt hver for seg (se avsnitt 4).

Det anbefales at du følger legens eller sykepleierens anbefalinger om hudpleie.

Kontakt legen din dersom du oppdager blemmedannelse i huden da dette kan være tegn på en tilstand som kalles bulløs pemfigoid. Legen kan be deg slutte å bruke Qtern.

Som for alle pasienter med diabetes er det viktig at du sjekker føttene dine regelmessig og følger alle andre råd du får av helsepersonell om fotpleie.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du får en kombinasjon av symptomer på smerte, ømhet, rødhet, eller hevelse i underlivet eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen, sammen med

feber eller generell sykdomsfølelse. Disse symptomene kan være et tegn på en veldig sjelden, men alvorlig eller til og med livstruende infeksjon som kalles nekrotiserende fasciitt i perineum eller Fourniers gangren som ødelegger vevet under huden og må behandles umiddelbart.

Nyrefunksjon

Nyrene dine bør undersøkes før du begynner å ta dette legemidlet, og mens du tar det.

Urintester

På grunn av måten Qtern virker på vil urinen din teste positivt på sukker mens du tar dette legemidlet.

Barn og ungdom

Qtern anbefales ikke for barn og ungdom under 18 år, fordi det ikke er undersøkt hos disse pasientene.

Andre legemidler og Qtern

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Rådfør deg spesielt med lege:

- dersom du tar et legemiddel som brukes for å øke mengden med vann som du skiller ut fra kroppen (vandrivende/diuretikum). Legen din kan be deg om å slutte å bruke Qtern. Mulige tegn på at du mister for mye kroppsvæske er listet opp øverst i pkt. 4.
- dersom du bruker legemidler som inneholder noen av de følgende virkestoffene:
 - Karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin. Disse kan brukes til å kontrollere kramper (anfall) eller mot kronisk smerte.
 - Deksametason – et steroid. Dette kan brukes til å behandle betennelse i ulike kroppsdeler eller organer.
 - Rifampicin. Dette er et antibiotikum som brukes til å behandle infeksjoner som f.eks. tuberkulose.
 - Ketokonazol. Dette kan brukes til å behandle soppinfeksjoner.
 - Diltiazem. Dette er et legemiddel som brukes for å behandle angina (brystsmerte) og senke blodtrykket.

Dersom noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker), snakk med lege før du bruker Qtern.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Qtern er ikke anbefalt under graviditet, og legen din vil be deg om å slutte å ta dette legemidlet dersom du blir gravid. Rådfør deg med lege om den beste måten å kontrollere blodsukkeret på mens du er gravid.

Du skal ikke bruk Qtern dersom du ammer. Det er ikke kjent om dette legemidlet går over i human morsmelk. Rådfør deg med lege før du bruker dette legemidlet dersom du ønsker å amme eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke forventet at Qtern vil påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Dersom du føler deg svimmel når du bruker Qtern må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Bruk av dette legemidlet kan medføre at blodsukkernivået blir for lavt (hypoglykemi). Dette kan gi symptomer som skjelving, svette og synsforandringer, og kan påvirke din evne til å kjøre og bruke maskiner.

Qtern inneholder laktose

Qtern inneholder laktose (melkesukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Natriuminnhold

Qtern inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som 'natriumfritt'.

3. Hvordan du bruker Qtern

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvor mye skal du ta

- Den anbefalte dosen er én tablett daglig.

Hvordan du tar dette legemidlet

- Svelg tablettene hel med et halvt glass vann.
- Du kan ta tablettene med eller uten mat.
- Du kan ta tablettene når som helst på dagen. Prøv imidlertid å ta den til omtrent samme tid hver dag. Det vil hjelpe deg til å huske å ta den.

Legen din kan forskrive andre legemidler for å redusere mengden sukker i blodet ditt. Husk å ta andre legemidler slik legen din har fortalt deg. Det vil hjelpe til med å gi det beste resultatet for helsen din.

Diett og fysisk aktivitet

For å kontrollere din diabetes må du fremdeles holde deg til diett og drive med fysisk aktivitet, selv om du tar dette legemidlet. Det er derfor viktig å fortsette å følge rådene om diett og fysisk aktivitet fra legen, apoteket eller sykepleieren. Dersom du følger en diabetisk vektkontrollerende diett er det spesielt viktig at du fortsetter med dette mens du bruker Qtern.

Dersom du tar for mye av Qtern

Dersom du tar flere tabletter med Qtern enn du skal, må du kontakte lege eller dra til sykehus umiddelbart. Ta med deg legemiddelpakningen.

Dersom du har glemt å ta Qtern

Hva du skal gjøre dersom du glemmer å ta en tablett.

- Hvis det er mindre enn 12 timer siden du skulle tatt dosen, ta en dose med Qtern så fort du husker det. Ta deretter neste dose til vanlig tid.
- Hvis det er mer enn 12 timer siden du skulle tatt dosen, hopp over den glemte dosen. Ta deretter neste dose til vanlig tid.
- Du må ikke ta en dobbelt dose Qtern som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter behandling med Qtern

Ikke slutt å ta Qtern uten å rådføre deg med lege først. Blodsukkeret ditt kan øke uten dette legemidlet.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen symptomer trenger øyeblikkelig medisinsk behandling:

Slutt å ta Qtern og oppsøk lege øyeblikkelig dersom du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger:

- Symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon som ses sjelden (kan ramme opptil 1 av 1000 personer) som kan omfatte:
 - Utslett
 - Røde flekker som er hevet over huden (elveblest)
 - Hevelse i ansikt, lepper, tunge og svelg som kan gjøre det vanskelig å puste eller svelge.

Legen din kan forskrive et legemiddel for å behandle den allergiske reaksjonen din og et annet legemiddel for din diabetes.

- **Pankreatitt** ses mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer): alvorlige og vedvarende magesmerter som kan stråle ut i ryggen, i tillegg til kvalme og oppkast, kan være et tegn på en betent bukspyttkjertel.
- **Dehydrering (du mister for mye kroppsvæske)** ses mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer).
Dette er tegn på dehydrering:
 - svært tørr eller klebrig munn, sterk tørste
 - føle seg svært søvning eller trett
 - lite eller ingen vannlating (urinering)
 - rask hjerterytme.
- **Urinveisinfeksjon** ses vanlig (kan ramme opptil 1 av 10 personer).
Dette er tegn på alvorlig urinveisinfeksjon:
 - feber og/eller kuldegysninger
 - brennende følelse ved vannlating (urinering)
 - smerter i ryggen eller siden.
 Hvis du ser blod i urinen, noe som er mindre vanlig, må du kontakte lege umiddelbart.
- **Lavt blodsukkernivå (hypoglykemi)** ses svært vanlig (kan ramme flere enn 1 av 10 personer) dersom det brukes sammen med andre diabeteslegemidler som er kjent for å forårsake hypoglykemi.
Dette er tegnene på lavt blodsukker:
 - skjelving, svetting, føle kraftig engstelse, rask hjerterytme
 - sultfølelse, hodepine, synsdringer
 - humørendringer eller føle seg forvirret.
 Legen din vil fortelle deg hvordan du skal behandle lavt blodsukkernivå, og hva du skal gjøre hvis du opplever noen av tegnene ovenfor.
- **Diabetisk ketoacidose** ses sjelden (kan ramme opptil 1 av 1000 personer)
Dette er tegn på diabetisk ketoacidose (se også avsnitt 2 Advarsler og forsiktighetsregler):
 - forhøyede nivåer av "ketonlegemer" i urinen eller blodet
 - raskt vekttap
 - kvalme eller oppkast
 - magesmerter
 - overdreven tørste
 - rask og dyp pust
 - forvirring
 - uvanlig søvnighet eller tretthet (fatigue)
 - søtlig lukt fra pusten, søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten.
 Dette kan oppstå uavhengig av blodglukosenivået. Legen kan bestemme seg for å midlertidig eller permanent stoppe behandlingen din med Qtern.
- **Nekrotiserende fasciitt i perineum** eller Fourniers gangren. Dette er en alvorlig infeksjon i bløtvevet i kjønnsorganene, eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen som ses svært sjelden (kan ramme opptil 1 av 10 000 personer).

Dersom du får noen av de alvorlige bivirkningene som er nevnt ovenfor må du slutte å bruke Qtern og umiddelbart kontakte lege eller sykepleier.

Andre bivirkninger ved bruk av Qtern alene eller i kombinasjon med metformin:

Vanlige

- infeksjon (trøske) i penis eller vagina (kjennetegn kan inkludere irritasjon, kløe, uvanlig utflod eller lukt)
- ryggsmerte

- større urinemengder enn vanlig eller behov for å urinere oftere
- endringer i mengden kolesterol eller fett i blodet (vist i tester)
- økning av røde blodceller i blodet (vist i tester)
- reduksjon i kreatininutskillelse via nyrene (vist i tester)
- svimmelhet
- tretthet
- magesmerter
- alvorlige leddsmerter (artragi)
- infeksjon i øvre bryst eller lunger
- bihulebetennelse med en følelse av smerte og hovenhet bak kinnene og øynene (sinusitt)
- betennelse i nese eller svelg (nasofaryngitt) (symptomer på dette kan omfatte forkjølelse eller sår hals)
- magesmerter og fordøyelsesbesvær (dyspepsi)
- kvalme
- diaré
- betennelse i mage eller tarm som vanligvis er forårsaket av en infeksjon (gastroenteritt)
- hodepine, muskelsmerter (myalgi)
- oppkast, betennelse i magen (gastritt)
- endringer i laboratorietester (for eksempel redusert kreatininclearance i nyrene eller økt hematokrit)
- utslett.

Mindre vanlige

- tørste
- forstoppelse
- våkner om natten for å urinere
- munntørhet
- vekttap
- økning i kreatinin eller urea (vist i laboratorieblodprøver)
- nedsatt nyrefunksjon
- hudutslett som kan omfatte hevede klumper, hudirritasjon eller ubehagelig kløe
- problemer med å få eller opprettholde en ereksjon (erektile dysfunksjon)
- soppinfeksjon
- overfølsomhetsreaksjoner
- kløe i underlivet (genitalkløe eller vulvovaginal kløe) eller ubehag ved vannlating.

Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- blemmedannelse i huden (bulløs pemfigoid)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Qtern

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og kartongen etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Qtern

- Virkestoffer er saksagliptin og dapagliflozin.
Hver tablett inneholder saksagliptinhydroklorid tilsvarende 5 mg saksagliptin og dapagliflozinpropandiol-monohydrat tilsvarende 10 mg dapagliflozin.
- Andre innholdsstoffer er:
 - tablettkjerne: mikrokrySTALLinsk cellulose (E460i), krysskarmellosenatrium (E468) (se avsnitt 2 «Qtern inneholder natrium»), vannfri laktose (se avsnitt 2 "Qtern inneholder laktose"), magnesiumstearat (E470b), silika til dental bruk (E551).
 - filmdrasjering: polyvinylalkohol (E1203), makrogol 3350, titandioksid (E171), talkum (E553b), gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172).
 - trykkfarge: skjellakk, indigokarmin aluminiumpigment (E132).

Hvordan Qtern ser ut og innholdet i pakningen

Qtern 5 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter er lysebrune til brune, bikonvekse, runde filmdrasjerte tabletter med "5/10" trykt på den ene siden og "1122" trykt på den andre siden, begge med blå trykkfarge.

Qtern 5 mg/10 mg tabletter er tilgjengelige i blisterpakninger av aluminium i pakningsstørrelser på 14, 28 eller 98 filmdrasjerte tabletter i kalenderblisterpakninger og 30 filmdrasjerte tabletter i blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i Norge.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

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

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no