

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Qtern 5 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

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

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 40 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

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

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

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

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

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

Skammtur gleymist

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

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun byggd á nýrnastarfsemi.

Ekki á að nota Qtern hjá sjúklingum með gaukulsíunarhraða (GFR) sem er stöðugt < 45 ml/mín., eða hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

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

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er þörf á skammtaaðlögun byggt á aldri.

Börn

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

Lyfjagjöf

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

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Bráð brisbólga

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

Eftir markaðssetningu saxagliptins hefur verið greint frá bráðri brisbólgu sem aukaverkun (sjá kafla 4.8).

Skert nýrnastarfsemi

Blóðsykurslækkandi verkun dapagliflozins er háð nýrnastarfsemi, og er minni hjá sjúklingum með $GFR < 45$ ml/mín. og er líklega engin hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2, 5.1 og 5.2).

Í einni rannsókn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60$ ml/mín.), komu fram aukaverkanir sem voru hækkun kreatíníns, fosfórs, kalkkirtlahormóns og lágþrýstingur hjá herra hlutfalli sjúklinga sem fengu dapagliflozin samanborið við lyfleysu.

Ekki á að nota lyfið hjá sjúklingum með GFR sem er stöðugt < 45 ml/mín. Fasta samsetningin með saxagliptini og dapagliflozini hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 30$ ml/mín.) eða með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Ráðlagt er að meta nýrnastarfsemi áður en meðferð með lyfinu hefst og í samræmi við hefðbundið eftirlit á að meta nýrnastarfsemi reglulega eftir það (sjá kafla 4.2 og 5.2). Ef nýrnastarfsemi fer endurtekið undir $GFR < 45$ ml/mín., skal stöðva meðferð með lyfinu.

Notkun hjá sjúklingum í hættu á vökvaskorti og/eða lágþrýstingi

Vegna verkunar dapagliflozins, eykur lyfið þvagræsinguna sem getur leitt til þeirrar vægu blóðþrýstingslækkunar sem hefur komið fram í klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1). Hún getur verið greinilegri hjá sjúklingum með mjög háa blóðsykursþéttni.

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

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

Notkun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi

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

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki

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

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

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

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

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

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

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

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun föstu samsetningarinnar með saxagliptini og dapagliflozini hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og ekki skal nota hana til meðferðar hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1. Í rannsóknum á sykursýki af tegund 1 með dapagliflozini var algengt að tilkynnt væri um ketónblóðsýringu.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)

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

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

Ofnæmisviðbrögð

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

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

Þvagfærasýkingar

Útskilnaður glúkósa með þvagi getur tengst aukinni hættu á þvagfærasýkingum, þess vegna skal íhuga tímabundið hlé á meðferð með lyfinu þegar verið er að meðhöndla nýraskjódubólgu eða þvaggraftarsótt (urosepsis).

Aldraðir (≥65 ára)

Aldraðir sjúklingar geta verið í meiru hættu á blóðrúmmálsskerðingu og eru líklegri til að vera á meðferð með þvagræsilyfjum.

Meiri líkur eru á að aldraðir sjúklingar séu með skerta nýrnastarfsemi og/eða séu á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem geta valdið breytingum á nýrnastarfsemi eins og ACE-hemlum eða angiotensin II viðtakablokkum af gerð I (ARB). Sömu ráðleggingar varðandi eftirlit með nýrnastarfsemi eiga við um aldraða sjúklinga og alla sjúklinga (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Takmörkuð reynsla er af meðferð með lyfinu hjá sjúklingum 65 ára og eldri og mjög takmörkuð hjá sjúklingum 75 ára og eldri.

Húðsjúkdómar

Greint hefur verið frá sárum og drepum í húð á útlimum hjá öpum í forklínískum rannsóknum á eiturverkunum saxagliptins (sjá kafla 5.3). Ekki sást aukin tíðni húðbreytinga í klínískum rannsóknum

með saxagliptini. Eftir markaðssetningu hefur verið skýrt frá útbrotum í DPP-4 hemla flokknum. Útbrot eru einnig þekkt aukaverkun lyfsins (sjá kafla 4.8). Því er mælt með að sjúklingar með sykursýki séu skoðaðir með tilliti til húðsjúkdóma, eins og t.d. blöðrur, sár eða útbrot, þegar þeir fara í reglubundnar skoðanir.

Bólublöðrusóttarlíki

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

Hjartabilun

Takmörkuð reynsla er af notkun dapagliflozins í New York Heart Association (NYHA) flokki IV. Reynsla af notkun saxagliptins í NYHA flokkum III-IV er takmörkuð.

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

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

Liðverkir

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

Sjúklingar með laskað ónæmiskerfi

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

Aflimun neðri útlíms

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

Notkun með lyfjum sem vitað er að valda blóðsykurslækkun

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

Þvagrannsóknir

Vegna verkunar dapagliflozins eru próf fyrir glúkósa í þvagi jákvæð hjá sjúklingum sem taka þetta lyf.

Notkun með öflugum CYP3A4 virkjum

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

Laktósi

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

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamiliverkanir

Þvagræsilyf

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

Notkun með lyfjum sem vitað er að valda blóðsykurslækkun

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

Lyfjahvarfamilliverkanir

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

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

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

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

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

Áhrif annarra lyfja á saxagliptin eða dapagliflozin

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

Við samhliðagjöf saxagliptins og ketoconazols, sem er öflugur CYP3A4/5 hemill, jókst C_{max} saxagliptins um 62% og AUC 2,5-falt, og samsvarandi gildi fyrir virka umbrotsefnið minnkuðu um

95% og 88%, talið í sömu röð. Þessi lyfjahvarfaáhrif eru ekki klínískt mikilvæg og ekki þarf að aðlaga skammta vegna þeirra.

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

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

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

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

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

Áhrif saxagliptins eða dapagliflozins á önnur lyf

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

Dapagliflozin: Dapagliflozin getur aukið útskilnað litíums og gildi litíums í blóði geta lækkað. Fylgjast skal oftast en áður með sermisþéttni litíums eftir að meðferð með dapagliflozini hefst. Vísið sjúklingnum til þess læknis sem ávísar litíumi til að fylgjast með þéttni litíums.

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

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

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi saxagliptins ásamt dapagliflozini

Samsetta meðferðin með saxagliptini 5 mg og dapagliflozini 10 mg hjá 1.169 fullorðnum með sykursýki af tegund 2 og ófullnægjandi blóðsykursstjórnun á metformini var metin í þremur III. stigs fjölsetra, slembuðum, tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og samanburðarlyfi í alt að 52 vikur (sjá kafla 5.1). Í heildargreiningu á öryggi voru 3 meðferðarhópar: saxagliptin, dapagliflozin og metformin (492 einstaklingar), saxagliptin og metformin (336 einstaklingar), dapagliflozin og metformin (341 einstaklingur). Öryggi við samsetta notkun saxagliptins ásamt dapagliflozini og metformini var sambærilegt við aukaverkanir sem þekktar eru fyrir hvorn efnisþátt fyrir sig.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint er frá í tengslum við Qtern eru sýkingar í efri öndunarvegi (mjög algengar), blóðsykursfall við notkun samhliða sulfonýlurea (mjög algengar) og þvagfærasýkingar (algengar). Ketónblóðsýring af völdum sykursýki getur komið fram en það er mjög sjaldgæft (sjá kafla 4.4).

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir af völdum lyfsins eru sýndar í töflu 1. Upplýsingar um öryggi eru byggðar á samantekt gagna úr klínískum rannsóknum á samsetningu saxagliptins og dapagliflozins og einnig klínískum rannsóknum, rannsóknum á öryggi eftir veitingu markaðsleyfis og reynslu eftir markaðssetningu hvors efnisþátts fyrir sig. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar

($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1. Samantekt tilkynntra aukaverkana

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar ^A	Sjaldgæfar ^B	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri öndunarvegi ¹	Þvagfæra-sýking ² , skapa- og leggangabólga, húfubólga (balanitis) og tengdar sýkingar í kynfærum ³ , maga- og garnabólga ^D	Sveppasýking		Drep-myndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep) ^{C,F,7}	
Ónæmiskerfi			Ofnæmis-viðbrögð ^C	Bráða-ofnæmis-viðbrögð þar með talið bráða-ofnæmis-loss ^C		
Efnaskipti og næring	Blóðsykurs-fall ^D (við notkun samhliða sulfonylurea)	Blóðfituröskun ⁴	Vökvaskortur ^F , þorsti	Ketónblóð-sýring af völdum sykursýki ^{F,G,7}		
Taugakerfi		Höfuðverkur, sundl				
Meltingarfæri		Kviðverkur ^C , niðurgangur, meltingar-truflanir ^D , magabólga ^D , ógleði ^C , uppköst ^D	Hægðatregða, munnþurrkur, brisbólga ^C			
Húð og undirhúð		Útbrot ⁵	Húðbólga ^C , kláði ^C , ofsakláði ^C	Ofnæmis-bjúgur ^C		Bólublöðru-sóttarlíki ^{C,7}
Stoðkerfi og bandvefur		Liðverkir, bakverkur, vöðvaverkir ^D				
Nýru og þvagfæri		Þvaglátstregða, ofsamiga ^{D,6}	Næturmiga		Píplu- og millivefsnýrna-bólga	
Æxlunarferfi og brjóst			Ristruflanir, kláði í kynfærum, kláði í sköpum og leggöngum			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir		Þreyta ^D , bjúgur í útlimum ^D				

á íkomustað						
Rannsóknarniðurstöður		Minnkuð kreatínín-úthreinsun nýrna við upphafsmeðferð ^F , hækkun blóðkornaskila ^E	Aukning á kreatíníni í blóði við upphafsmeðferð ^F , aukning þvagefnis í blóði, þyngdartap			

- ^A Aukaverkanir sem greint var frá hjá $\geq 2\%$ einstaklinga meðhöndlaðir með saxagliptini og dapagliflozini saman í safngreiningu á öryggi, eða ef tilkynnt $< 2\%$ í safngreiningu á öryggi, byggðar á gögnum um notkun á stökum efnispætti.
- ^B Tíðni allra sjaldgæfra aukaverkana var byggð á gögnum um notkun á stökum efnispáttum.
- ^C Aukaverkanir sem komu fram eftir markaðssetningu saxagliptins eða dapagliflozins.
- ^D Aukaverkanir sem greint var frá hjá $\geq 2\%$ einstaklinga meðhöndlaðir með öðrum hvorum efnispætti og $\geq 1\%$ meira en hjá lyfleysu, en ekki í safngreiningunni.
- ^E Greint var frá gildum blóðkornaskila $> 55\%$ hjá 1,3% einstaklinga sem fengu dapagliflozin 10 mg samanboreð við 0,4% þeirra sem fengu lyfleysu.
- ^F Tíðni er byggð á tilvikum í klínísku dapagliflozin rannsóknunum.
- ^G Greint frá í rannsókn á niðurstöðum hjarta- og æðasjúkdóma með dapagliflozini hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (DECLARE). Tíðni er byggð á árlegu hlutfalli.
- ¹ Til sýkinga í efri hluta öndunarvegjar teljast eftirfarandi skilgreind hugtök: nefkoksþólga, influensa, sýkingar í efri öndunarvegi, kokþólga, nefslímubólga, skútabólga, bakteríukokþólga, eitlabólga, bráð eitlabólga, barkakýlisþólga, veirukokþólga og veirusýkingar í efri öndunarvegi.
- ² Til þvagfærasýkinga teljast eftirfarandi skilgreind hugtök: þvagfærasýking, þvagfærasýking af völdum kólígerla, nýra- og nýraskjólubólga og blöðruhálskirtilsþólga.
- ³ Skapa- og leggangabólga, húfubólga (balanitis) og tengdar sýkingar í kynfærum eiga við um skilgreindu hugtökin: sveppasýking í sköpum og kynfærum, reðurhúfu- og forhúðarþólga, sveppasýkingar í kynfærum, sýking í leggöngum og skapa- og leggangabólga.
- ⁴ Til blóðfíturöskunar teljast eftirfarandi skilgreind hugtök: blóðfíturöskun, blóðfítuhækkun, kólesterólhækkun og þríglýseríðhækkun.
- ⁵ Greint var frá útbrotum eftir markaðssetningu saxagliptins og dapagliflozins. Greint var frá eftirfarandi hugtökum í klínískum rannsóknum á dapagliflozini, talin upp eftir tíðni: útbrot, útbreidd útbrot, útbrot með kláða, dröfnútbrot, dröfnuörðuútbrot, útbrot með graftarþólum, blöðruútbrot og roðaútbrot.
- ⁶ Ofsamiga felur í sér eftirfarandi hugtök: ofsamiga og aukinn þvagútskilnaður.
- ⁷ Sjá kafla 4.4.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Skapa- og leggangabólga, húfubólga og tengdar sýkingar í kynfærum

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

Tilkynnt hefur verið um forhúðarþröng/áunna forhúðarþröng við notkun dapagliflozins samhliða sýkingum í kynfærum og í sumum tilvikum var umskurðar þörf.

Blóðsykursfall

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

Í 24-vikna rannsókn þar sem samsetningin saxagliptin og dapagliflozin ásamt metformini með eða án sulfonýlurea, var borin saman við insúlín og metformin með eða án sulfonýlurea, var heildartíðni blóðsykursfalls hjá sjúklingum sem voru ekki á bakgrunnsmeðferð með sulfonýlurea 12,7% fyrir samsetninguna samanboreð við 33,1% fyrir insúlín. Heildartíðni blóðsykursfalls í tveimur 52-vikna

rannsóknnum þar sem samsetta meðferðin var borin saman við glimepirid (sulfonylurea) var: í fyrri rannsókninni, 4,2% fyrir samsettu meðferðina samanborið við 27,9% fyrir glimepirid og metformin samanborið við 2,9% fyrir dapagliflozin og metformin, í seinni rannsókninni, 18,5% fyrir samsettu meðferðina samanborið við 43,1% fyrir glimepirid og metformin.

Vökvaskortur

Saxagliptin/dapagliflozin samsetning: Greint var frá aukaverkunum sem benda til vökvaskorts (lágþrýstingur, vökvaskortur og blóðmagnsskortur) hjá tveimur einstaklingum (0,4%) í saxagliptin, dapagliflozin og metformin hópnum (yfirlíð, alvarleg aukaverkun, og minnkaður útskilnaðar þvags, aukaverkun), og 3 einstaklingum (0,9%) í dapagliflozin og metformin hópi (tvö tilfelli af yfirlíði og eitt af lágþrýstingi).

Tilvik tengd skertri nýrnastarfsemi

Saxagliptin/dapagliflozin samsetning: Í safngreiningu á öryggi var tíðni aukaverkana tengdar skertri nýrnastarfsemi 2,0% hjá einstaklingum í saxagliptin, dapagliflozin og metformin hópnum, 1,8% hjá einstaklingum í saxagliptin og metformin hópnum og 0,6% hjá einstaklingum í dapagliflozin og metformin hópnum. Hjá einstaklingum með aukaverkanir tengdum nýrum var meðalgaukulsíunarhraði hægari í upphafi, 61,8 ml/mín./1,73 m² samanborið við 93,6 ml/mín./1,73 m², í heildarþýðinu. Flestar aukaverkanir voru ekki taldar alvarlegar, voru vægar eða í meðallagi alvarlegar og gengu til baka. Meðal breyting í gaukulsíunarhraða frá upphafi við viku 24 var -1,17 ml/mín./1,73 m² í saxagliptin, dapagliflozin og metformin hópnum, -0,46 ml/mín./1,73 m² í saxagliptin og metformin hópnum, og 0,81 ml/mín./1,73 m² dapagliflozin og metformin hópnum.

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

Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)

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

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

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki

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

Þvagfærasýkingar

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

Rannsóknaniðurstöður

Fækkun eitilfrumna

Saxagliptin: Í samantekt á 5 samanburðarrannsóknum við lyfleysu, sást smávægileg lækkun á heildarfjölda eitilfruma, u.þ.b. 100 frumur/μl í samanburði við lyfleysu. Meðalraunfjöldi eitilfrumna

hélst stöðugur við gjöf lyfsins einu sinni á sólarhring í allt að 102 vikur. Þessi fækkun á meðalraunfjölda eitiðfrumna tengdist ekki aukaverkunum með klíniska þýðingu.

Lípið

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

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Saxagliptin/dapagliflozin samsetning: Af 1.169 þátttakendum í samantekt upplýsinga um öryggi úr 3 klínísku rannsóknunum voru 1.007 þátttakendur (86,1%) <65 ára, 162 þátttakendur (13,9%) voru ≥ 65 ára og 9 þátttakendur (0,8%) voru ≥ 75 ára. Almennt voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá ≥ 65 ára svipaðar og hjá <65 ára. Reynsla af meðferð hjá sjúklingum 65 ára og eldri er takmörkuð og mjög takmörkuð hjá 75 ára og eldri.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun föstu samsetningarinnar með saxagliptini og dapagliflozini. Komi til ofskömmtnunar skal hefja viðeigandi stuðningsmeðferð sem ræðst af klínísku ástandi sjúklingsins.

Saxagliptin

Saxagliptin hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á QTc-bil eða hjartsláttartíðni við skammta til inntöku allt að 400 mg á dag í 2 vikur (80-faldur ráðlagður skammtur). Saxagliptin og aðalumbrotsefni þess eru fjarlægð með blóðskilun (23% af skammti á fjórum klukkustundum).

Dapagliflozin

Hjá heilbrigðum einstaklingum kom ekki fram eitruverkun eftir inntöku stakra skammta af dapagliflozini, sem voru allt að 500 mg (50-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn). Þessir einstaklingar voru með greinanlegt magn glúkósa í þvagi í skammtatengdan tíma (að minnsta kosti 5 daga eftir 500 mg skammt) og engar tilkynningar bárust um vökvaskort, lágþrýsting eða blóðsaltaójafnvægi og engin klínískt mikilvæg áhrif komu fram á QTc-bil. Tíðni blóðsykursfalls var svipuð samanborið við lyfleysu. Í klínískum rannsóknum þar sem skammtar allt að 100 mg (10-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn) voru gefnir heilbrigðum einstaklingum einu sinni á dag í 2 vikur, og einstaklingum með sykursýki af tegund 2, var tíðni blóðsykursfalls örlítið hærri en hjá þeim sem fengu lyfleysu og var ekki háð skammti. Tíðni aukaverkana, þ.m.t. vökvaskorts og lágþrýstings, var svipuð og hjá þeim sem fengu lyfleysu. Ekki voru klínískt mikilvægar skammtaháðar breytingar á viðmiðunarpáttum rannsóknarniðurstöðna, þ.m.t. blóðsöltum og merkiefnum fyrir nýrnastarfsemi. Ekki hefur verið rannsakað hvort hægt er að fjarlægja dapagliflozin með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

Lyfið sameinar saxagliptin og dapagliflozin sem eru með verkunarhætti sem bæta hvor annan upp til að bæta blóðsykursstjórnun. Saxagliptin, með sértækri hömlun á DPP-4 (dípeptídýl peptídasa-4), eykur glúkósamiðlað seyti insúlíns (incretin áhrif). Dapagliflozin, sértækur hemill SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2), hamlar endurupptöku glúkósa í nýrum óháð insúlíni. Verkun beggja lyfja er stýrt af glúkósagildum í plasma.

Saxagliptin

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

Dapagliflozin

Dapagliflozin er mjög öflugur (K_i : 0,55 nM), sértækur og afturkræfur hemill SGLT2.

Hömlun SGLT2 af völdum dapagliflozins dregur úr endurupptöku glúkósa úr gauksíun í nærpíplum með minnkun á endurupptöku natríums samhliða sem veldur útskilnaði glúkósa með þvagi og osmótískri þvagræsingu. Dapagliflozin eykur því flutning natríums í fjærpíplur sem eykur píplu-gaukla endurgjöf (tubuloglomerular feedback) og dregur úr innangauklaþrýstingi. Þetta ásamt osmótískri þvagræsingu leiðir til minni vökvæðfnunar, lægri blóðþrýstings og lægri fylli- og slagæðþrýstings (preload and afterload), sem gæti haft jákvæð áhrif á hjartaendurmótun (cardiac remodelling) og þanbilsvirkni og viðhaldið nýrnastarfsemi. Jákvæð áhrif dapagliflozins á hjarta og nýru eru ekki eingöngu vegna blóðsykurslækkandi verkunar. Önnur áhrif eru m.a. aukin blóðkornaskil og þyngdartap.

Dapagliflozin hefur góð áhrif á bæði fastandi blóðsykur og blóðsykur eftir máltíð, með því að draga úr endurupptöku glúkósa í nýrum sem leiðir til útskilnaðar glúkósa með þvagi. Þessi útskilnaður glúkósa (verkun sem veldur útskilnaði með þvagi) kemur fram eftir fyrsta skammt og heldur áfram allt 24 klst. bilið sem er á milli skammta og er viðvarandi meðan á meðferð stendur. Magn glúkósa sem hverfur á brott um nýru með þessum verkunarhætti er háð þéttni glúkósa í blóði og GFR. Því er ólíklegt að dapagliflozin valdi blóðsykursfalli hjá einstaklingum með eðlileg blóðsykursgildi. Dapagliflozin skerðir ekki eðlilega glúkósamyndun í líkamanum sem svörun við blóðsykursfalli. Dapagliflozin verkar óháð insúlínseyti og insúlínáhrifum. Í klínískum rannsóknum á dapagliflozini hefur komið fram aukið jafnvægi í módeli fyrir mat á beta frumum (HOMA beta-frumur).

SGLT2 er tjáð sértækt í nýrum. Dapagliflozin hamlar ekki öðrum flutningspróteínum sem eru mikilvæg fyrir flutning glúkósa í útlægan vef og er > 1.400 falt sértækara fyrir SGLT2 samanborið við SGLT1, sem er aðalflutningaspróteínið í þörmum sem sér um frásog glúkósa.

Lyfhrif

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

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

Verkun og öryggi

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

Blóðsykursstjórnun

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

Samtals 534 fullorðnir sjúklingar með sykursýki af tegund 2 og ófullnægjandi stjórn á blóðsykri á metformini einu og sér ($HbA1c \geq 8\%$ og $\leq 12\%$) tóku þátt í þessari 24 vikna slembuðu, tvíblindu samanburðarrannsókn til að sýna yfirburði, með virku samanburðarlyfi til að bera saman samsetninguna saxagliptin og dapagliflozin bætt við metformin samhliða við samsetninguna saxagliptin (DDP-hemill) eða dapagliflozin (SGLT-2 hemill) bætt við metformin. Sjúklingum var slembiraðað í einn af þremur tvíblindum meðferðarhópum og fengu saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg ásamt metformini, saxagliptin 5 mg og lyfleysu ásamt metformini eða dapagliflozin 10 mg og lyfleysu ásamt metformini.

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

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

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

Breyting frá dapagliflozin + metformin (aðlagð meðaltal ³) (95% CI)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-
---	--------------------------------------	---	---

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

2. Slembiraðaðir og meðhöndlaðir sjúklingar.

3. Meðaltal minnstu kvaðrata aðlagð að grunnildi.

4. p-gildi < 0,0001.

5. p-gildi=0,0166.

Meirihluti sjúklinganna í þessari rannsókn voru með grunnildi HbA1c >8% (sjá töflu 3). Samsetningin saxagliptin og dapagliflozin bætt við metformin sýndi með samkvæmni meiri lækun á HbA1c óháð upphafgildi HbA1c borið saman við saxagliptin eða dapagliflozin hvoru um sig bættu við metformin. Í sérstakri fyrirfram skilgreindri greiningu undirhópa var meðallækun frá upphafsgildi HbA1c yfirleitt meiri hjá sjúklingum með hærri upphafsgildi HbA1c.

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

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

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

Hlutfall sjúklinga sem náði HbA1c <7%

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

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

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

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

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

Í 24 vikna slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og ófullnægjandi stjórn á blóðsykri (HbA1c $\geq 7\%$ og $\leq 10,5\%$) á aðeins metformini og dapagliflozini, var viðbót 5 mg saxagliptins við 10 mg dapagliflozin ásamt metformini borin saman við viðbót lyfleysu við 10 mg dapagliflozin ásamt metformini, 153 sjúklingum var slembiraðað í meðferðarhópinn sem fékk saxagliptins ásamt dapagliflozini og metformini og 162 sjúklingum var slembiraðað í meðferðarhópinn sem fékk lyfleysu ásamt dapagliflozini og metformini. Sjúklingar sem luku upphaflega 24 vikna rannsóknartímanum máttu taka þátt í stýrðri 28 vikna langtíma framhaldsrannsókn (52 vikur). Öryggi saxagliptins sem viðbót við dapagliflozin ásamt metformini á langtíma meðferðartímabilinu var í samræmi við það sem hafði áður sést í klínísku rannsókninni fyrir samhliðameðferð og því sem sást á 24 vikna meðferðartímabilinu í þessari rannsókn.

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

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

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

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

[†] N er fjöldi slembiraðaðra og meðhöndlaðra sjúklinga.

[‡] Meðaltal minnstu kvaðrata aðlagð að grunngildi.

Hlutfall sjúklinga sem náði HbA1c <7%

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

Líkamsþyngd

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

Blóðþrýstingur

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

Öryggi varðandi hjarta og æðakerfi

Í samantekt á 3 rannsóknum var greint frá staðfestum hjarta- og æðatilfellum hjá alls 1,0% einstaklinga í hópnum sem fékk saxagliptin ásamt dapagliflozini og metformini, 0,6% í hópnum sem fékk saxagliptin ásamt metformini og 0,9% í hópnum sem fékk dapagliflozini ásamt metformini.

Rannsóknir á áhrifum á hjarta og æðar hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2

Engar rannsóknir á áhrifum á hjarta og æðar hafa verið gerðar til að meta áhrif saxagliptin/dapagliflozin samsetningarinnar.

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

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

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

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

Enginn ávinningur sást fyrir MACE eða dauða af öllum orsökum.

Tíðni annars þáttar af annars stigs samsettu endapunkti, sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar, var hærri í saxagliptinhópnum (3,5%) en hjá lyfleysuhópnum (2,8%), með tölulega marktækni,

lyfleysuhópnum í hag [HR = 1,27; (95% CI 1,07; 1,51); P=0,007]. Ekki var hægt með öruggum hætti að greina þá klínísku þætti sem höfðu forspárgildi hvað varðar aukna hlutfallslega áhættu við saxagliptinmeðferð. Hægt var að greina þá þátttakendur sem voru í aukinni hættu á sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar, óháð meðferðarhópi, á þekktum áhættuþáttum hjartabilunar, svo sem sögu um hjartabilun við upphaf rannsóknar eða skerta nýrnastarfsemi. Þó voru þátttakendur, sem fengu saxagliptin og voru með sögu um hjartabilun eða skerta nýrnastarfsemi við upphaf rannsóknar, ekki í aukinni hættu miðað við þá sem fengu lyfleysu gagnvart samsettum aðal- eða annarsstigs endapunktum eða dauða af öllum orsökum.

Annar viðbótarendapunktur, dauði af öllum orsökum, var með tíðnina 5,1% í saxagliptinhópnum og 4,6% í lyfleysuhópnum. Tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- eða æðasjúkdóma var svipuð í meðferðarhópnum. Tölulegt ójafnvægi var á tíðni dauðsfalla ekki af völdum hjarta- eða æðasjúkdóma, fleiri tilvik komu fram með saxagliptini (1,8%) en lyfleysu (1,4%) [HR=1,27; (95% CI 1,00; 1,62); P=0,051].

Áhrif dapagliflozins á hjartatilvik (DECLARE)

DECLARE (dapagliflozin effect on cardiovascular events) var alþjóðleg, fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind, klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu gerð til þess að ákvarða áhrif dapagliflozins samanborið við lyfleysu á hjarta og æðar þegar því var bætt við yfirstandandi bakgrunnsmeðferð. Sjúklingarnir voru allir með sykursýki af tegund 2 og voru annaðhvort með minnst tvo viðbótaráhættuþætti á hjarta og æðar (aldur ≥ 55 ár hjá körlum eða ≥ 60 ár hjá konum, og eitt eða fleiri af blóðfituvandamálum, háþrýstingi eða yfirstandandi tóbaksnotkun) eða staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm.

Af 17.160 slembiröðuðum sjúklingum voru 6.974 (40,6%) með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm og 10.186 (59,4%) voru ekki með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm. 8.582 sjúklingum var slembiraðað og fengu dapagliflozin 10 mg og 8.578 fengu lyfleysu, og var fylgt eftir í 4,2 ár (miðgildi).

Meðalaldur þátttakenda í rannsókninni var 63,9 ár, 37,4% voru konur. Alls höfðu 22,4% verið með sykursýki í ≤ 5 ár, meðaltími frá greiningu var 11,9 ár. Meðalgildi HbA1c var 8,3% og meðal líkamsþyngdarstuðull var 32,1 kg/m².

Við upphaf voru 10,0% sjúklinga með sögu um hjartabilun. Meðalgildi eGFR var 85,2 ml/mín./1,73 m², 7,4% sjúklinga var með eGFR < 60 ml/mín./1,73 m² og 30,3% sjúklinga voru með micro- eða macroalbúmínimigu (hlutfall albúmíns/kreatíníns [UACR] ≥ 30 til ≤ 300 mg/g (micro) eða > 300 mg/g (macro)).

Flestir sjúklinganna (98%) notuðu eitt eða fleiri sykursýkilyf við upphaf, þar með talið metformin (82%), insúlín (41%), og súlfonýlúrealyf (43%).

Aðalendapunktur var tíminn fram að fyrsta samsetta tilviki sem var dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep, blóðþurrðarslag (MACE) og tíminn fram að fyrsta samsetta tilviki sem var sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar eða dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms. Aukaendapunktur var samsett tilvik varðandi nýru og dauðsfall af hvaða ástæðu sem er.

Alvarlegar aukaverkanir á hjarta og æðar

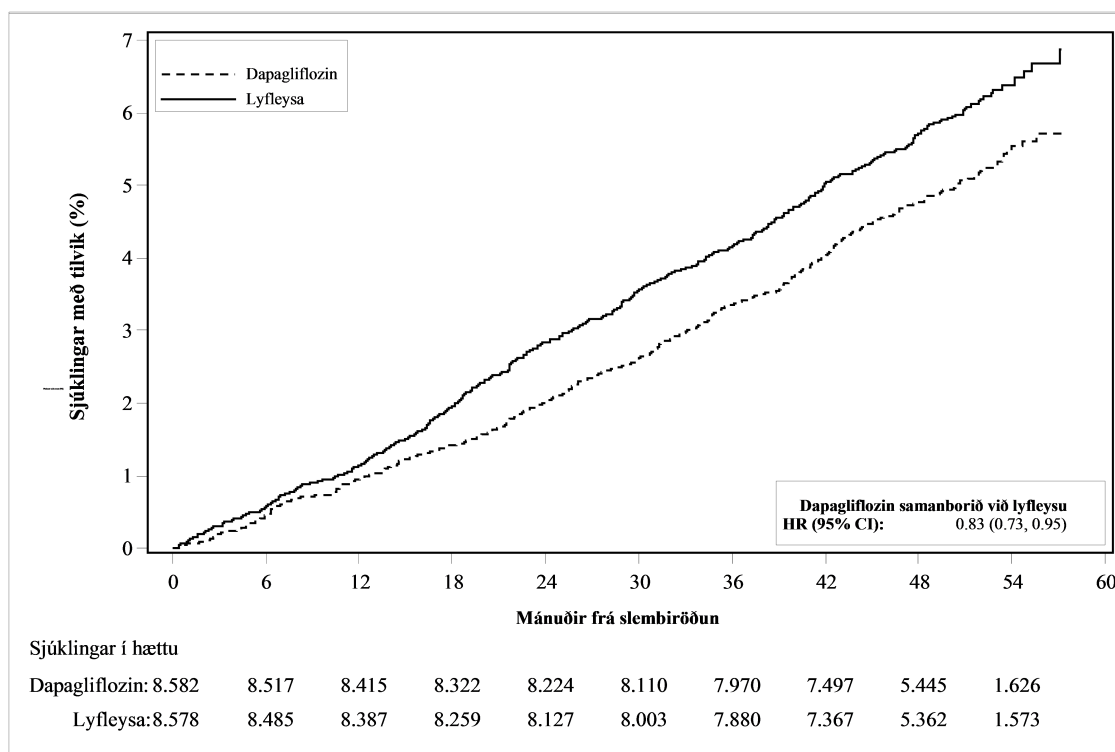
Dapagliflozin 10 mg sýndi fram á jafngildi samanborið við lyfleysu fyrir samsett tilvik sem var dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep eða blóðþurrðarslag (einhliða $p < 0,001$).

Hjartabilun eða dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms

Sýnt var fram á að dapagliflozin 10 mg var fremra lyfleysu í að koma í veg fyrir samsett tilvik sem var sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar eða dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms (mynd 1). Mismunur á meðferðaráhrifum var vegna sjúkrahúsinnlagnar vegna hjartabilunar en enginn munur var á dauðsföllum af völdum hjarta- og æðasjúkdóma (mynd 2).

Kostir meðferðar með dapagliflozini fram yfir lyfleysu komu fram hjá sjúklingum með og án staðfests hjarta- og æðasjúkdóms, með eða án hjartabilunar við upphaf og var í samræmi í öllum lykilundirhópum, þ.m.t. aldur, kyn, nýrnastarfsemi (eGFR) og svæði.

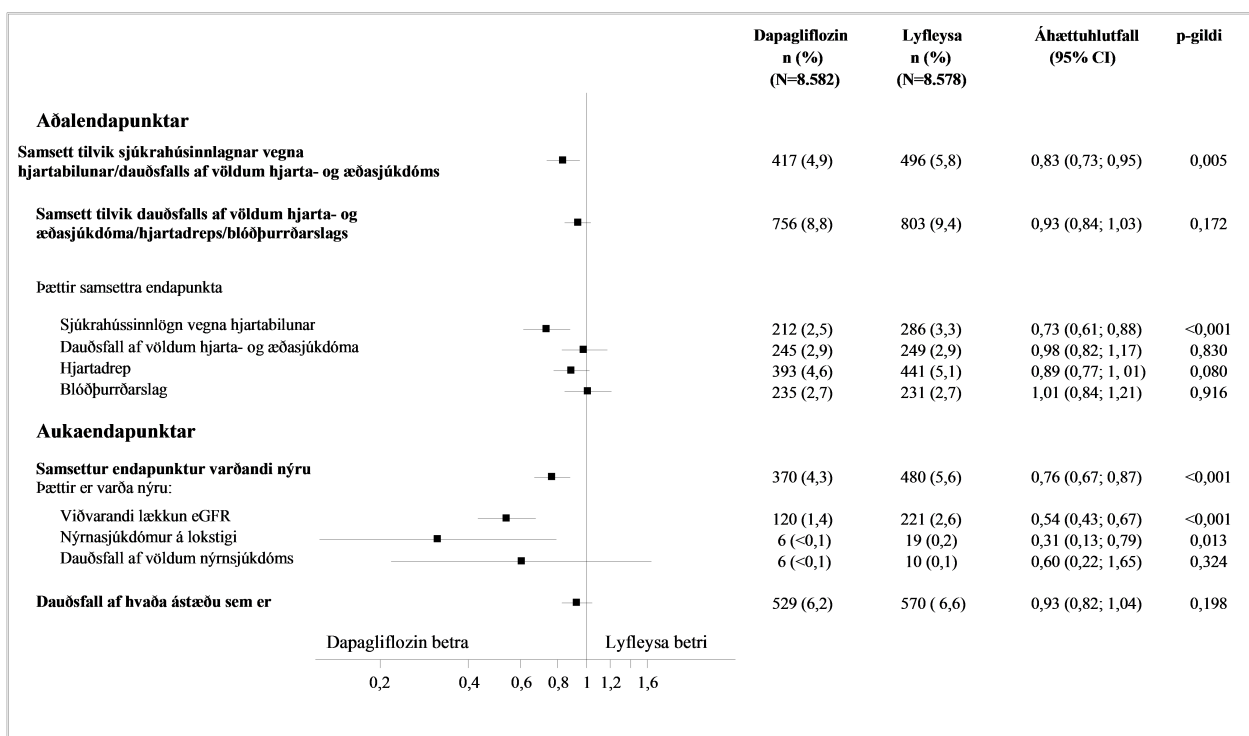
Mynd 1: Tími fram að fyrstu sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar eða dauðsfalls af völdum hjarta- og æðasjúkdóms



Sjúklingar í hættu er fjöldi sjúklinga í hættu í upphafi tímabilsins.
HR=áhættuhlutfall CI=öryggisbil.

Niðurstöður aðal- og aukaendapunkta eru sýndar á mynd 2. Ekki var sýnt fram á yfirburði dapagliflozins yfir lyfleysu fyrir MACE ($p=0,172$). Samsettur endapunktur með tilliti til nýrna og dauðsfalla af hvaða ástæðu sem er var því ekki prófaður sem hluti af staðfestingarprófinu.

Mynd 2: Meðferðaráhrif fyrir aðalendapunkta og þá þætti sem þeir ná yfir, og aukaendapunkta og þætti sem þeir ná yfir



Samsettur endapunktur með tilliti til nýrna var skilgreindur sem: viðvarandi staðfest $\geq 40\%$ lækkun eGFR í eGFR < 60 ml/mín./ $1,73$ m² og/eða nýrnasjúkdómur á lokastigi (kviðskilun ≥ 90 dagar eða nýrnaígræðsla, viðvarandi staðfest eGFR < 15 ml/mín./ $1,73$ m²) og/eða dauðsfall vegna nýrnasjúkdóms eða hjarta- og æðasjúkdóms.

p-gildin eru tvíhliða, p-gildi fyrir aukaendapunktana og fyrir staka þætti eru óveruleg. Greining á tíma fram að fyrsta tilviki var gerð með Cox hlutfalla áhættulíkani. Fjöldi fyrstu tilvika fyrir staka þætti er raunverulegur fjöldi fyrstu tilvika fyrir hvern þátt og er ekki uppreiknað gildi fyrir fjölda tilvika fyrir samsettan endapunkt. CI=öryggisbil.

Nýrnakvilli

Dapagliflozin dró úr tíðni tilvika samsetningarinnar staðfest viðvarandi eGFR lækkun, nýrnasjúkdómur á lokastigi, dauðsfall af völdum nýrnasjúkdóms eða hjarta- og æðasjúkdóms. Mismunur á hópunum var vegna fækkunar tilvika varðandi nýru; viðvarandi eGFR lækkun, nýrnasjúkdómur á lokastigi og dauðsfall vegna nýrnasjúkdóms (mynd 2).

Áhættuhlutfall (HR) fram að nýrnakvilla (viðvarandi eGFR lækkun, nýrnasjúkdómur á lokastigi og dauðsfall af völdum nýrnasjúkdóms) var 0,53 (95% CI 0,43; 0,66) fyrir dapagliflozin samanborið við lyfleysu.

Til viðbótar dró dapagliflozin úr nýgengi viðvarandi albúmínmigu (HR 0,79 [95% CI 0,72; 0,87]) og leiddi til þess að meira dró úr macroalbúmínmigu (HR 1,82 [95% CI 1,51; 2,20]) samanborið við lyfleysu.

Skert nýrnastarfsemi

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

Dapagliflozin

Verkun dapagliflozins var metin í sérhæfðri rannsókn á sjúklingum með sykursýki með áætlaðan gaugulsíunarhraða ≥ 45 til < 60 ml/mín./ $1,73$ m² með ófullnægjandi blóðsykurstjórnun með

hefðbundinni meðferð. Meðferð með dapagliflozini leiddi til lækkunar á HbA1c og líkamsþyngd samanborið við lyfleysu (tafla 5).

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

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

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

^b Meðaltal minnstu kvaðrata aðlagað að grunngildi.

^c Leitt út frá meðaltali minnstu kvaðrata aðlöguðu að grunngildi.

* $p \leq 0,001$.

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

Börn

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

5.2 Lyfjahvörf

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

Eftirfarandi endurspeglar lyfjahvarfafræðilega eiginleika föstu samsetningarinnar með saxagliptini og dapagliflozini nema tekið sé fram að gögnin sem sýnd eru séu frá lyfjagjöf saxagliptins og dapagliflozins hvors um sig.

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

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

Milliverkanir við önnur lyf

Saxagliptin/dapagliflozin samsetning: Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum föstu samsetningarinnar með saxagliptini og dapagliflozini og annarra lyfja. Þannig rannsóknir hafa verið gerðar á virku efnunum einum og sér.

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

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

Frásög

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

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

Dreifing

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

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

Umbrot

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

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

Brotthvarf

Saxagliptin: Meðalhelmingunartími saxagliptins og helsta umbrotsefnis þess í plasma ($t_{1/2}$) eru 2,5 klst. og 3,1 klst. í sömu röð, og meðalgildi $t_{1/2}$ fyrir DPP-4 hömlun í plasma var 26,9 klst.

Saxagliptin útskilst bæði um nýru og lifur. Eftir stakan 50 mg skammt af ^{14}C -saxagliptini, voru 24% af skammtinum útskilin í þvagi sem saxagliptin, 36% sem aðalumbrotsefni þess og 75% útskildust af heildargeislavirkninni. Meðalnýrnaúthreinsun saxagliptins (~230 ml/mín.) var meiri en áætlaður gauksúunarhraði (~120 ml/mín.) var að meðaltali, sem bendir til einhvers virks útskilnaðar um nýru.

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

Línulegt samband

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

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

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

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

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

Skert lifr starfsemi

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

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

Aldraðir

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

Dapagliflozin: Engin klínískt mikilvæg aukning er á útsetningu, byggt eingöngu á aldri, hjá einstaklingum allt að 70 ára. Hins vegar má búast við aukinni útsetningu vegna aldurstengdrar skerðingar á nýrnastarfsemi. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að draga ályktanir varðandi útsetningu hjá sjúklingum >70 ára.

Kyn

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

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

Kynþáttur

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

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

Líkamsþyngd

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

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

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

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

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Saxagliptin hafði eiturverkanir á frjósemi hjá karlkyns og kvenkyns rottum við stóra skammta sem ollu greinilegum eiturverkunum. Engar vanskapanir áttu sér stað af völdum saxagliptins hjá rottum og kaninum, óháð skammti. Við stóra skammta hjá rottum olli saxagliptin minnkaðri beinmyndun (þroskunarleg seinkun) í mjaðmagrind hjá rottufóstrum og minnkaðri þyngd fósturs (þar sem móðir

varð fyrir eiturvekunum), þar sem NOEL var 303 og 30 sinnum útsetning fyrir saxagliptini og helsta umbrotsefnis þess í mönnum, talið í sömu röð, við RHD. Hjá kaninum voru áhrif saxagliptins takmörkuð við minniháttar breytingar á beinagrind sem greindust aðeins eftir skammta sem höfðu eiturvekanir á móðurina (NOEL 158 og 224 sinnum útsetning fyrir saxagliptini og helsta umbrotsefnis þess í mönnum, talið í sömu röð, við RHD). Í rannsókn á rottufóstrum fyrir og eftir fæðingu olli saxagliptin skertri fæðingarþyngd unga við skammta sem höfðu eiturvekanir á móðurina, þar sem NOEL var 488 og 45 sinnum útsetning fyrir saxagliptini og helsta umbrotsefnis þess í mönnum, talið í sömu röð, við RHD. Áhrif á líkamsþunga afkvæma sáust fram á dag 92 eftir fæðingu hjá kvendýrum og dag 120 hjá karldýrum.

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

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

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460i)

Kroskarmellósanatríum (E468)

Laktósi

Magnesíumsterat (E470b)

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

Filmuhúð

Pólý(vínýl alkóhól) (E1203)

Makrógól 3350 (E1521)
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm (E553b)
Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172)

Prentblek

Shellac
Indigo karmín ál lake (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. júlí 2016
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. maí 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

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

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

- **Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Qtern 5 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur
saxagliptin/dapagliflozin

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmuhúðar töflur

14 filmuhúðaðar töflur

28 filmuhúðaðar töflur

98 filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

qtern 5 mg/10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

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

1. HEITI LYFS

Qtern 5 mg/10 mg töflur
saxagliptin/dapagliflozin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

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

1. HEITI LYFS

Qtern 5 mg/10 mg töflur
saxagliptin/dapagliflozin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Má Þri Mi Fi Fö Lau Su

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Qtern 5 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur saxagliptin/dapagliflozin

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Qtern og við hverju það er notað

Qtern inniheldur virku efnin saxagliptin og dapagliflozin. Hvort um sig tilheyrir flokki lyfja sem kallast sykursýkilyf til inntöku. Lyfin eru tekin inn um munn við sykursýki.

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

Qtern er notað til að meðhöndla sykursýki af tegund 2 þegar:

- ekki næst stjórn á sykursýkinni með saxagliptini og dapagliflozini einu og sér ásamt metformíni og/eða sulfonylurea
- þú færð þegar meðferð með saxagliptini og dapagliflozini hvoru um sig í töfluformi. Læknirinn gæti beðið þig um að skipta yfir í þetta lyf.

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

2. Áður en byrjað er að nota Qtern

Ekki má nota Qtern:

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

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

- ef þú ert með eða hefur verið með sjúkdóm í brisi sem nefnist brisbólga. Hugsanleg einkenni brisbólgu eru talin upp í kafla 4.
- ef þú notar blóðþrýstingslækkandi lyf og ert með sögu um lágan blóðþrýsting. Frekari upplýsingar má finna hér fyrir neðan í „Notkun annarra lyfja samhliða Qtern“.
- ef þú ert með mjög mikinn sykurla í blóði sem getur valdið vökvaskorti (mikið vökvatap). Hugsanleg einkenni vökvaskorts eru talin upp í kafla 4. Segðu læknum frá því, áður en þú tekur Qtern, ef þú ert með eitthvert þessara einkenna.
- ef þú ert með eða færð ógleði, uppköst eða hita eða ef þú getur ekki borðað eða drukkið. Þetta getur valdið vökvaskorti. Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að taka Qtern þangað til þér batnar, til að koma í veg fyrir vökvaskort.
- ef þú ert með miðlungsmikla eða verulega lifrarkvilla.
- ef fram koma hratt þyngdartap, ógleði eða uppköst, kviðverkur, mikill þorsti, hröð og djúp öndun, ringlun, óvanaleg syfja eða þreyta, sæt lykt af andardrætti, sætt eða málmkennt bragð í munni eða breytt lykt af þvagi eða svita, hafðu strax samband við lækni eða næsta sjúkrahús. Þessi einkenni geta verið merki um ketónblóðsýringu af völdum sykursýki - mjög sjaldgæfur en alvarlegur, stundum lífshættulegur kvilli sem getur komið fram við sykursýki vegna aukins magns ketóna í þvagi eða blóði, sem kemur fram í rannsóknum. Hætta á að ketónblóðsýring komi fram getur aukist við langvarandi föstu, mikla áfengisneyslu, ofþornun, ef insúlínskammtar eru minnkaðir skyndilega eða ef insúlínþörf eykst vegna stórrar skurðaðgerðar eða alvarlegra veikinda.
- ef þú ert með sykursýki af tegund 1 (líkaminn framleiðir ekki insúlín). Ekki skal nota Qtern til að meðhöndla þennan sjúkdóm.
- ef þú ert með eða hefur fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð, eða grunur leikur á um slíkt. Merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð eru talin upp í kafla 4.
- ef þú færð oft þvagfærasýkingar.
- ef þú hefur áður fengið alvarlegan hjartasjúkdóm.
- ef þú ert með hjartabilun eða ef þú ert með aðra áhættuþætti hjartabilunar, t.d. nýrnakvilla. Læknirinn segir þér frá einkennum hjartabilunar. Einkennin geta verið, en takmarkast ekki við, aukin mæði, hröð þyngdaraukning og bjúgur á fótum. Ef einhver einkennanna koma fram skaltu hafa strax samband við lækni, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.
- ef þú ert með mikla liðverki.
- ef þú ert með minnkaða mótstöðu gegn sýkingum, t.d. ert með sjúkdóm eins og alnæmi eða hefur gengist undir líffæraflutning.
- ef þú tekur lyf til að lækka blóðsykurinn, eins og sulfonýlurea (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Qtern“).

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

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

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

Hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú finnur fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða á svæðinu milli kynfæra og endaparms ásamt hita eða almennum lasleika. Þetta gætu verið einkenni mjög sjaldgæfrar en alvarlegrar eða jafnvel lífshættulegrar sýkingar sem kallast drepmyndandi fellsbólga í spöng eða Fourniers drep, sem eyðileggur vefinn undir húðinni. Drepmyndandi fellsbólgu verður að meðhöndla tafarlaust.

Nýrnastarfsemi

Rannsaka skal nýrnastarfsemi áður en þú byrjar að taka Qtern. Meðan á meðferð með lyfinu stendur mun læknirinn rannsaka nýrnastarfsemi hjá þér einu sinni á ári eða oftar ef nýrnastarfsemin fer versnandi.

Þvagprufur

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

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða Qtern

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

Segðu læknum sérstaklega frá því:

- ef þú tekur lyf sem eykur magn vatns sem þú losar úr líkamanum (þvagræsilyf).
- ef þú tekur annað lyf sem lækkar blóðsykur eins og t.d. sulfonýlurea (t.d. glimepirid). Læknirinn gæti viljað minnka skammt hins lyfsins, til að koma í veg fyrir lágan blóðsykur (blóðsykursfall).
- ef þú tekur litíum vegna þess að Qtern getur lækkað magn litíums í blóði.
- ef þú tekur önnur lyf sem innihalda einhver af eftirtöldum virkum efnum sem gætu haft áhrif á niðurbrot Qtern í líkamanum. Læknirinn gæti beðið þig um að athuga blóðsykurinn oftar meðan þú notar þessi lyf.
 - Carbamazepin, phenobarbital eða phenytoin. Þau geta verið notuð til að draga úr köstum (flog) eða við langvarandi verkjum.
 - Dexametason – steralyf. Lyfið getur verið notað til að draga úr bólgum víðs vegar um líkamann og í ýmsum líffærum.
 - Rifampicin. Þetta er sýklalyf við sýkingum eins og t.d. berklum.
 - Ketoconazol. Þetta er notað við sveppasýkingum.
 - Diltiazem. Þetta er lyf sem notað er til að meðhöndla hjartaöng (brjóstverk) og lækka blóðþrýsting.

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

Meðganga og brjóstgjöf

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

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

Akstur og notkun véla

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

Qtern inniheldur laktósa

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

Qtern inniheldur natríum

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

3. Hvernig nota á Qtern

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

Hve mikið á að taka

- Ráðlagður skammtur er ein tafla á sólarhring.

Taka lyfsins

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

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

Mataræði og hreyfing

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

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

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

Ef gleymist að taka Qtern

Hvað gera á ef þú gleymir að taka töflu.

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

Ef hætt er að nota Qtern

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

- **Einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða (bráðaofnæmisviðbrögð, ofnæmisbjúgur)**, sem eru mjög sjaldgæf (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum), geta verið:
 - útbrot
 - upphleyptir rauðir flekkir í húð (ofsakláði)
 - þroti í andliti, vörum, tungu og hálsi sem getur valdið erfiðleikum við að anda eða kyngja. Læknirinn gæti ávísað lyfi við ofnæmisviðbrögðunum og öðru lyfi við sykursýkinni.
- **Brisbólga**, sjaldgæf (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): miklir og viðvarandi verkir í kvið (maga) sem gætu leitt yfir í bak, sem og ógleði og uppköst, þar sem þetta gætu verið einkenni brisbólgu.
- **Þvagfærasýking**, algeng (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum). Þetta eru einkenni alvarlegrar þvagfærasýkingar:
 - hiti og/eða kuldahrollur
 - sviðatilfinning við þvaglát
 - verkur í baki eða síðu.
 Leitaðu til læknis strax ef þú tekur eftir blóði í þvagi, þó slíkt sé sjaldgæft.
- **Lágt blóðsykursmagn (blóðsykursfall)**, mjög algeng (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) þegar lyfið er tekið með öðrum sykursýkilyfjum sem þekkt er að valda blóðsykursfalli. Þetta eru einkenni lágs blóðsykurs:
 - skjálfti, svitamyndun, mikill kvíði, hraður hjartsláttur
 - hungurtilfinning, höfuðverkur, sjónbreytingar
 - skapbreytingar eða ringl.
 Læknirinn mun segja þér hvernig á að meðhöndla lágt blóðsykursmagn og hvað á að gera ef einhver ofantalinna einkenna koma fram.
- **Ketónblóðsýring af völdum sykursýki**, mjög sjaldgæf. Þetta eru einkenni ketónblóðsýringar (sjá einnig kafla 2 Varnarorð og varúðarreglur):
 - aukið magn „ketóna“ í þvagi eða blóði
 - hratt þyngdartap
 - ógleði eða uppköst
 - magaverkur
 - mikill þorsti
 - hröð og djúp öndun
 - ringlun
 - óvenjuleg syfja eða þreyta
 - sæt lykt af andadrættinum, sætt eða málmbragð í munni eða önnur lykt af þvagi eða svita.
 Þetta getur gerst óháð blóðsykursmagni. Læknirinn gæti ákveðið að stöðva meðferð með Qtern tímabundið eða varanlega.
- **Drepmyndandi fellsbólga í spöng** eða Fourniers drep, alvarleg mjúkvæfssýking kynfæra eða á svæðinu milli kynfæra og endaþarms, kemur örsjaldan fyrir (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum).

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

Aðrar aukaverkanir við töku Qtern eingöngu eða samhliða metformini:

Mjög algengar

- sýking í efri öndunarvegi þ.m.t.:
 - sýking í efri hluta brjóstholis eða lungum
 - sýking í ennis- og kinnholum ásamt eymslum og þrýstingi aftan við kinnbein og augu (skútábólga)
 - bólga í nefi eða koki (nefkoksbólga) (einkenni þessa geta m.a. verið kvef eða hálssærindi)

Algengar

- kynfærasýking (þruska) í lim eða leggöngum (meðal einkenna eru erting, kláði, óvenjuleg útferð eða ólykt)
- bakverkur
- meiri eða tíðari þvaglát en venjulega
- breytingar á magni kólesteróls eða fitu í blóði (kemur fram í rannsóknum)
- aukinn fjöldi rauðra blóðkorna (kemur fram í rannsóknum)
- minni kreatínínhreinsun í nýrum (kemur fram í rannsóknum) við upphaf meðferðar
- sundl
- þreyta
- miklir liðverkir
- kviðverkur og meltingartruflanir
- ógleði
- niðurgangur
- maga- eða þarmabólga, yfirleitt vegna sýkingar (maga- og garnabólga)
- höfuðverkur, vöðvaverkir
- uppköst, magabólga
- útbrot

Sjaldgæfar

- of mikið vökvatap (vökvaskortur, einkenni geta verið mikill munnþurrkur eða klísturstilfinning í munni, lítil eða engin þvaglát eða hraður hjartsláttur)
- þorsti
- hægðatregða
- þvaglát að nóttu til
- munnþurrkur
- þyngdartap
- aukning kreatíníns (kemur fram í rannsóknum) við upphaf meðferðar
- aukning þvagsýru (kemur fram í blóðrannsóknum)
- húðútbrot sem geta falið í sér upphleyptar bólur, húðertingu eða óþægilegan kláða
- erfiðleikar við að ná eða viðhalda stinningu (stinningarvandamál)
- sveppasýkingar
- ofnæmisviðbrögð
- kláði í kynfærum (kláði í kynfærum, sköpum eða leggöngum) eða óþægindi við þvaglát

Koma örsjaldan fyrir

- nýrnabólga (píplu- og millivefsnýrnabólga)

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

- blöðrumyndun í húð (bólublöðrusóttarlíki)

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Qtern

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Qtern inniheldur

- Virku innihaldsefni eru saxagliptin og dapagliflozin.
Hver Qtern tafla inniheldur saxagliptin hýdróklóríð sem jafngildir 5 mg saxagliptin og dapagliflozin propanediól einhýdrat sem jafngildir 10 mg dapagliflozin.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - töflukjarni: örkristallaður sellulósi (E460i), kroskarmellósanatríum (E468) (sjá kafla 2 „Qtern inniheldur natríum“), laktósi (sjá kafla 2 „Qtern inniheldur laktósa“), magnesíumsterat (E470b), kísiltvíoxíð af þeirri tegund sem notuð er við tannlækningar (dental type) (E551).
 - filmuhúð: pólý(vínýl alkóhól) (E1203), makrógól 3350 (E1521), títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), gult járnoxíð (E172), rautt járnoxíð (E172).
 - prentblek: shellac, indigo karmín ál lake (E132).

Lýsing á útliti Qtern og pakkningastærðir

Qtern 5 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósbrúnar til brúnar, tvíkúptar, 0,8 cm kringlóttar, filmuhúðaðar töflur með „5/10“ prentað á aðra hliðina og „1122“ á hina hliðina, með bláu bleki.

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 4455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

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

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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