

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Qtern 5 mg/10 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur saksagliptīna hidrohlorīdu, kura daudzums atbilst 5 mg saksagliptīna (*saxagliptinum*), un dapagliflozīna propāndiola monohidrātu, kura daudzums atbilst 10 mg dapagliflozīna (*dapagliflozinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 40 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Gaišbrūna vai brūna, abpusēji izliekta, 0,8 cm diametra, apaļa apvalkotā tablete ar zilu tintes uzdruku “5/10” vienā pusē un “1122” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Qtern – fiksēta saksagliptīna un dapagliflozīna devu kombinācija, ir indicēts pieaugušajiem no 18 gadu vecuma ar 2. tipa cukura diabētu:

- lai uzlabotu glikēmijas kontroli gadījumos, kad metformīns un/vai sulfonilurīnvielas (SU) atvasinājumi un viena no Qtern atsevišķajām sastāvdaļām nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli;
- ja pacienti jau tiek ārstēti ar brīvu dapagliflozīna un saksagliptīna kombināciju.

(pieejamos datus par pētītajām kombinācijām skatīt 4.2, 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā.)

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir viena 5 mg saksagliptīna/10 mg dapagliflozīna tablete vienreiz dienā (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista un līdz nākamās devas lietošanai ir atlikušas vismaz 12 stundas, deva ir jālieto. Ja deva ir izlaista un līdz nākamās devas lietošanai ir atlikušas mazāk nekā 12 stundas, izlaistā deva nav jālieto, un nākamā deva jālieto parastajā laikā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana atbilstoši nieru darbībai nav nepieciešama.

Qtern nedrīkst lietot pacientiem ar glomerulārās filtrācijas ātrumu (GFĀ) pastāvīgi zem < 45 ml/min vai pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS) (skatīt 4.4., 4.8., 5.1 un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Šīs zāles var lietot pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacienti, kam ir vidēji smagi aknu darbības traucējumi, pirms terapijas sākšanas un tās laikā ir jāizmeklē. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem šīs zāles nav ieteicamas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki (≥ 65 gadus veci) pacienti

Devas atkarībā no vecuma nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Šo zāļu drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Qtern jālieto iekšķīgi vienreiz dienā. To var lietot jebkurā dienas laikā kopā ar ēdienu vai bez tā. Tablete ir jānorij vesela.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām, jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai, ja anamnēzē ir smagas paaugstinātas jutības reakcijas, arī anafilaktiskas reakcijas, anafilaktisks šoks un angioedēma pret jebkuru dipeptidilpeptidāzes-4 (DPP-4) inhibitoru, vai jebkuru nātrija atkarīgā glikozes transportproteīna-2 (*sodium-glucose co-transporter 2* - SGLT-2) inhibitoru (skatīt 4.4., 4.8. un 6.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Akūts pankreatīts

DPP-4 inhibitoru lietošana ir bijusi saistīta ar akūta pankreatīta attīstības risku. Pacienti jāinformē, ka raksturīgs akūta pankreatīta simptoms ir stipras nepārejošas sāpes vēderā. Ja ir aizdomas par pankreatītu, šo zāļu lietošana jāpārtrauc. Ja pankreatīta diagnoze ir apstiprināta, nedrīkst atsākt to lietošanu. Pacientiem, kam anamnēzē ir pankreatīts, jāievēro piesardzība.

Saksagliptīna pēcreģistrācijas periodā ir bijuši spontāni ziņojumi par tādu nevēlamu blakusparādību kā akūts pankreatīts (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Dapagliflozīna glikozes līmeni pazeminošā efektivitāte ir atkarīga no nieru darbības, un pacientiem ar GFĀ < 45 ml/min tā ir samazināta, bet pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tās var nebūt vispār (skatīt 4.2., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Vienā pētījumā 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ((GFĀ < 60 ml/min) lielākai daļai pacientu, kurus ārstēja ar dapagliflozīnu, salīdzinot ar tiem, kuri saņēma placebo, bija tādas blakusparādības kā paaugstināts kreatinīna, fosfora, parathormona (PTH) līmenis serumā un hipotensija.

Šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem ar GFĀ pastāvīgi < 45 ml/min. Fiksētu saksagliptīna un dapagliflozīna devu kombinācijas lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 30 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā NSTS nav pētīta.

Nieru funkciju novērtējums ir ieteicams pirms šo zāļu lietošanas uzsākšanas, un rutīnas aprūpes ietvaros nieru darbības pārbaude ir jāveic arī periodiski pēc tam (skatīt 4.2., un 5.2. apakšpunktu). Ja nieru funkcija pastāvīgi pasliktinās tiktāl, ka GfA ir < 45 ml/min, ārstēšana ar šīm zālēm ir jāpārtrauc.

Lietošana pacientiem ar cirkulējošā tilpuma deficīta un/vai hipotensijas risku

Dapagliflozīna darbības mehānisma dēļ šīs zāles pastiprina diurēzi, kas var izraisīt klīniskajos pētījumos novērotu mērenu asinsspiediena pazemināšanos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tā var būt vairāk izteikta pacientiem ar ļoti lielu glikozes koncentrāciju asinīs.

Attiecībā uz pacientiem, kam dapagliflozīna izraisīta asinsspiediena pazemināšanās var radīt risku, piemēram, pacientiem, kas saņem prehipertensijas līdzekļus, un kam anamnēzē ir hipotensija un gados vecākiem pacientiem jāievēro piesardzība.

Ja pacientam vienlaikus ir patoloģijas, kas var izraisīt cirkulējošā tilpuma deficītu, piemēram, kuņģa-zarnu trakta slimība, ieteicams rūpīgi uzraudzīt tilpuma statusu, piemēram, fiziski izmeklējot, mērot asinsspiedienu un izdarot laboratoriskas pārbaudes, arī nosakot hematokrītu un elektrolītu līmeni. Pacientiem, kam attīstās cirkulējošā tilpuma deficīts, līdz tā novēršanai ieteicams uz laiku pārtraukt šo zāļu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lietošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem

Klīniskajos pētījumos iegūtā pieredze par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežota. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem palielinās dapagliflozīna un saksagliptīna iedarbības intensitāte (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Fiksētu saksagliptīna un dapagliflozīna devu kombināciju var lietot pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacienti, kam ir vidēji smagi aknu darbības traucējumi, pirms terapijas sākšanas un tās laikā ir jāizmeklē. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem šīs zāles nav ieteicamas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Diabētiska ketoacidoze

Ar SGLT2 inhibitoriem, arī ar dapagliflozīnu ārstētajiem pacientiem retos gadījumos ir novērota diabētiska ketoacidoze (DKA), arī dzīvībai bīstami un fatāli DKA gadījumi. Daudzos gadījumos šī stāvokļa izpausmes bija netipiskas un raksturīgas tikai ar mērenu glikozes līmeņa paaugstināšanos asinīs - zemāku par 14 mmol/l (250 mg/dl). Nav zināms, vai DKA varētu novērot biežāk, lietojot lielākas dapagliflozīna devas.

Nespecifisku simptomu, piemēram, sliktas dūšas, vemšanas, anoreksijas, vēdera sāpju, pārmērīgu slāpju, apgrūtinātas elpošanas, apjukuma, neparasta nespēka vai miegainības gadījumos jāapsver diabētiskas ketoacidozes risks. Ja rodas šādi simptomi, pacients neatkarīgi no glikozes līmeņa viņa asinīs nekavējoties jāizmeklē attiecībā uz ketoacidozi.

To pacientu, kam ir iespējama vai diagnosticēta DKA, ārstēšana ar šīm zālēm nekavējoties jāpārtrauc.

Terapija jāpārtrauc plašu ķirurģisku operāciju vai akūtu nopietnu slimību dēļ stacionāriem pacientiem. Šiem pacientiem ieteicams kontrolēt ketonvielu līmeni. Ketonvielu līmeni vēlams noteikt asinīs, nevis urīnā. Kad ketonvielu līmenis ir normāls un pacienta stāvoklis ir stabilizējies, dapagliflozīna terapiju drīkst atsākt.

Pirms uzsākt ārstēšanu ar šīm zālēm, jāapsver tie pacienta anamnēzes faktori, kas var radīt noslieci uz ketoacidozi.

Lielāks DKA risks var būt pacientiem ar samazinātu bēta šūnu funkciju rezervi (piemēram, 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ar zemu C peptīda līmeni, pieaugušajiem ar latentu autoimūnu diabētu

(LADA) vai pacientiem ar pankreatītu anamnēzē), pacientiem ar patoloģijām, kas izraisa uzņemto uzturvielu daudzuma samazināšanos vai smagu dehidratāciju, pacientiem, kam ir samazinātas insulīna devas, un pacientiem, kam, piemēram, akūtas slimības, ķirurģiskas operācijas vai pārmērīgas alkoholisko dzērienu lietošanas dēļ ir palielināta nepieciešamība pēc insulīna. Šādiem pacientiem SGLT2 inhibitori jālieto piesardzīgi.

Pacientiem, kuriem SGLT2 inhibitoru lietošanas laikā jau ir bijusi DKA, SGLT2 inhibitoru terapijas atsākšana nav ieteicama, ja vien nav identificēts un novērsts cits nepārprotams DKA izraisījušais faktors.

Fiksētu saksagliptīna un dapagliflozīna devu kombinācijas drošums un efektivitāte pacientiem ar 1. cukura tipa diabētu nav noteikta, un tās lietošana 1. tipa cukura diabēta slimnieku ārstēšanai nav atļauta. 1. tipa cukura diabēta klīniskajos pētījumos ar dapagliflozīnu DKA rodas bieži.

Starpenes nekrotizējošs fasciīts (Furnjē gangrēna)

Sieviešu un vīriešu dzimuma pacientiem, kuri lieto SGLT2 inhibitorus, pēcreģistrācijas periodā ziņots par starpenes nekrotizējoša fasciīta (kas pazīstams arī kā Furnjē gangrēna) gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tas ir reti sastopams, bet nopietns un potenciāli dzīvībai bīstams traucējums, kura gadījumā nepieciešama steidzama ķirurģiska iejaukšanās un antibakteriāla terapija.

Pacientiem jānorāda, ka tad, ja viņiem rodas tādi simptomi kā sāpes, jutīgums, apsārtums vai pietūkums ārējo dzimumorgānu vai starpenes apvidū, kopā ar drudzi vai vājumu, viņiem jāvērsas pēc medicīniskas palīdzības. Jāņem vērā, ka pirms nekrotizējošā fasciīta var būt uroģenitāla infekcija vai starpenes abscess. Ja ir aizdomas par Furnjē gangrēnu, Qtern lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk ārstēšana (tai skaitā jālieto antibiotikas un jāveic ķirurģiska iejaukšanās).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem, kam bijušas jebkādas nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas pret DPP-4 vai SGLT-2 inhibitoriem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Saksagliptīna pēcreģistrācijas periodā, arī spontānajos ziņojumos un klīniskajos pētījumos pēc tā lietošanas, minētas tādas nevēlamas blakusparādības kā nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas arī anafilaktiskas reakcijas, anafilaktisks šoks un angioedēma. Ja ir aizdomas par nopietnu paaugstinātas jutības reakciju, šo zāļu lietošana jāpārtrauc. Gadījums jāizvērtē un jāsāk cita pretdiabēta līdzekļa lietošana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Urīnceļu infekcijas

Glikozes ekskrēcija ar urīnu var būt saistīta ar urīnceļu infekciju riska palielināšanos, tādēļ tad, kad tiek ārstēts pielonefrīts vai urosepse, jāapsver nepieciešamība uz laiku pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Gados vecāki (≥ 65 gadus veci) pacienti

Gados vecākiem pacientiem var būt lielāks cirkulējošā tilpuma deficīta risks, un ir lielāka iespējamība, ka viņi tiek ārstēti ar diurētiskajiem līdzekļiem.

Gados vecākiem pacientiem ir lielāka iespējamība, ka viņiem ir nieru darbības traucējumi un/vai ka viņi tiek ārstēti ar prethipertensijas zālēm, kas var izraisīt nieru darbības pārmaiņas, piemēram, ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKEI) un angiotensīna-II 1. tipa receptoru blokatoriem (ARB). Uz gados vecākiem un visiem pārējiem pacientiem attiecas vieni un tie paši ieteikumi par nieru funkcijas uzraudzību (skatīt 4.2., 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Terapeitiskā pieredze par šo zāļu lietošanu pacientiem no 65 gadu vecuma ir ierobežota, un par pacientiem no 75 gadu vecuma tā ir ļoti ierobežota.

Ādas patoloģijas

Neklīniskajos saksagliptīna toksikoloģijas pētījumos ir ziņots par čūlojošiem un nekrotiskiem ādas bojājumiem uz pērtiķu ekstremitātēm (skatīt 5.3. apakšpunktu). Saksagliptīna klīniskajos pētījumos palielināta ādas bojājumu sastopamība nav novērota. Pēcregistrācijas periodā ziņots par DPP-4 inhibitoru grupas zāļu izraisītiem izsitumiem. Kā nevēlama blakusparādība ir atzīmēti arī šo zāļu izraisīti izsitumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ saistībā ar diabēta slimnieku parasto aprūpi ir ieteicama uzraudzība attiecībā uz ādas patoloģijām, piemēram, pūslīšu, čūlu vai izsitumu veidošanos.

Bullozais pemfigoīds

Pēcregistrācijas periodā tika ziņots par bullozā pemfigoīda gadījumiem, kuru dēļ nepieciešama hospitalizācija, lietojot DPP4 inhibitorus, ieskaitot saksagliptīnu. Ziņotajos gadījumos pacienti parasti reaģēja uz vietēju vai sistēmisku imūnsupresīvu ārstēšanu un DPP4 inhibitora pārtraukšanu. Ja pacientam rodas pūslīši vai erozijas saksagliptīna lietošanas laikā, un rodas aizdomas par bullozo pemfigoīdu, šo zāļu lietošana jāpārtrauc, un diagnozei un atbilstošai ārstēšanai jāapsver nosūtīšana pie dermatologa (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Sirds mazspēja

Iegūta ierobežota pieredze par dapagliflozīna lietošanu pacientiem, kuriem ir 4. pakāpes sirds mazspēja pēc NYHA klasifikācijas. Pieredze par saksagliptīna lietošanu pacientiem ar 3.-4. pakāpes sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas ir ierobežota.

Pētījumā SAVOR salīdzinājumā ar placebo lietotājiem ir novērota nedaudz biežāka ar saksagliptīnu ārstēto pacientu stacionēšana sirds mazspējas dēļ, tomēr cēloņsakarība nav noteikta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Papildanalīzes rezultāti neuzrāda atšķirīgu ietekmi uz pacientiem ar dažāda smaguma sirds mazspēju (pēc NYHA klasifikācijas).

Ja pacientam ir zināmi riska faktori, kas saistīti ar stacionēšanu sirds mazspējas dēļ, piemēram, anamnēzē ir sirds mazspēja vai mēreni vai smagi nieru darbības traucējumi, lietojot fiksētu saksagliptīna un dapagliflozīna devu kombināciju, jāievēro piesardzība. Pacienti jāinformē par sirds mazspējas simptomiem un nepieciešamību par tiem nekavējoties ziņot.

Locītavu sāpes

DPP-4 inhibitoru pēcregistrācijas periodā bijuši ziņojumi par locītavu sāpēm, kas var būt stipras (skatīt 4.8 apakšpunktu). Pēc attiecīgo zāļu lietošanas pārtraukšanas pacientiem simptomi kļuva vājāki, bet daži pacienti pēc tā paša DPP-4 inhibitora lietošanas atsākšanas vai cita DPP-4 inhibitora lietošanas sākšanas simptomi atjaunojās. Pēc zāļu lietošanas sākšanas simptomi var parādīties strauji vai rasties pēc ilgākas terapijas. Ja pacientam ir ļoti stipras locītavu sāpes, zāļu lietošanas turpināšanas iespējamība jāvērtē individuāli.

Pacienti ar imūnsistēmas traucējumiem

Pacienti ar imūnsistēmas traucējumiem, piemēram, pēc orgāna transplantācijas vai ar diagnosticētu cilvēka imūndeficīta sindromu, saksagliptīna klīniskajā programmā nav pētīti. Fiksētas saksagliptīna un dapagliflozīna devu kombinācijas efektivitāte un drošums šādiem pacientiem nav noteikts.

Apakšējās ekstremitātes amputācija

Pašlaik notiekošos ilgtermiņa klīniskajos pētījumos ar citu SGLT2 inhibitoru ir novērots lielāks apakšējās ekstremitātes amputācijas gadījumu skaits (galvenokārt kāju pirkstu). Nav zināms, vai tas ir zāļu klases efekts. Kā visiem cukura pacientiem ir svarīgi pacientiem sniegt padomu par ikdienas profilaktiskās pēdu aprūpes nozīmi.

Lietošana vienlaikus ar zālēm, par kurām zināms, ka tās izraisa hipoglikēmiju

Gan atsevišķi lietots saksagliptīns, gan atsevišķi lietots dapagliflozīns kombinācijā ar insulīna sekrēciju veicinošiem līdzekļiem var palielināt hipoglikēmijas risku. Ja šīs zāles tiek lietotas kombinācijā ar insulīna sekrēciju veicinošiem līdzekļiem (sulfonilurīnvielas atvasinājumiem), hipoglikēmijas riska mazināšanai var būt jāsamazina sulfonilurīnvielas atvasinājuma deva (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Laboratoriskie urīna izmeklējumi

Dapagliflozīna darbības mehānisma dēļ šo zāļu lietotājiem būs pozitīvi rezultāti, urīnā nosakot glikozi.

Lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem

Lietošana vienlaikus ar CYP3A4 induktoriem, piemēram, karbamazepīnu, deksametazonu, fenobarbitālu, fenitoīnu un rifampicīnu var vājināt šo zāļu glikozes līmeni pazeminošo iedarbību. Kad tās tiek lietotas vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4/5 induktoriem, jāvērtē glikēmijas kontrole (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Laktoze

Šīs tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Diurētiskie līdzekļi

Dapagliflozīns var veicināt tiazīdu un cilpas diurētisko līdzekļu darbību un palielināt dehidratācijas un hipotensijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar zālēm, par kurām zināms, ka tās izraisa hipoglikēmiju

Ja šīs zāles tiek lietotas kombinācijā ar insulīna sekrēciju veicinošiem līdzekļiem (sulfonilurīnvielas atvasinājumiem), hipoglikēmijas riska mazināšanai var būt jāsamazina sulfonilurīnvielas atvasinājuma deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Saksagliptīns. Saksagliptīna metabolismu galvenokārt pastarpina citohroms P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozīns. Dapagliflozīns galvenokārt metabolizējas, veidojoties glikuronīdu tipa konjugātiem, un šo procesu pastarpina UDF glikuronoziltransferāze 1A9 (UGT1A9).

Mijiedarbība ar citiem perorālajiem pretdiabēta līdzekļiem vai zālēm pret sirds-asinsvadu sistēmas slimībām

Saksagliptīns. Saksagliptīns būtiski neizmainīja dapagliflozīna, metformīna, glībenklamīda, pioglitazona, digoksīna, diltiazēma vai simvastatīna farmakokinētiku. Šīs zāles neizmainīja saksagliptīna vai tā galvenā aktīvā metabolīta farmakokinētiku.

Dapagliflozīns. Dapagliflozīns būtiski neizmainīja saksagliptīna, metformīna, pioglitazona, sitagliptīna, glimepirīda, vogliblozes, hidrohlortiazīda, bumetanīda, valsartāna vai simvastatīna farmakokinētiku. Šīs zāles neizmainīja dapagliflozīna farmakokinētiku.

Citu zāļu ietekme uz saksagliptīnu vai dapagliflozīnu

Saksagliptīns. Saksagliptīna lietošana vienlaikus ar spēcīgo CYP3A4/5 inhibitoru diltiazēmu par attiecīgi 63 % un 2,1 reizi palielināja saksagliptīna $C_{\max}$ un AUC, un ar aktīvo metabolītu saistītās šo parametru vērtības samazinājās par attiecīgi 44 % un 34 %. Šie farmakokinētiskie efekti nav klīniski nozīmīgi un nav nepieciešama devas pielāgošana.

Saksagliptīna lietošana vienlaikus ar spēcīgo CYP3A4/5 inhibitoru ketokonazolu par attiecīgi 62 % un 2,5 reizēm palielināja saksagliptīna $C_{\max}$ un AUC, un ar aktīvo metabolītu saistītās šo parametru vērtības samazinājās par attiecīgi par 95 % un 88 %. Šie farmakokinētiskie efekti nav klīniski nozīmīgi un neprasa devas pielāgošanu.

Saksagliptīna lietošana vienlaikus ar spēcīgo CYP3A4/5 induktoru rifampicīnu par attiecīgi 53 % un 76 % samazināja saksagliptīna $C_{\max}$ un AUC. Devu saņemšanas starplaikā rifampicīns neietekmēja aktīvā metabolīta iedarbības intensitāti un DPP-4 aktivitātes inhibīciju plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Saksagliptīna lietošana vienlaikus ar citiem CYP3A4/5 induktoriem, nevis rifampicīnu (piemēram, karbamazepīnu, deksametazonu, fenobarbitālu un fenitoīnu) nav pētīta un var samazināt saksagliptīna koncentrāciju plazmā un palielināt galvenā metabolīta koncentrāciju. Kad saksagliptīns tiek lietots vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4/5 induktoriem, rūpīgi jāvērtē glikēmijas kontrole.

Ar veselīgiem brīvprātīgajiem veiktajos pētījumos metformīns, glibenklamīds, pioglitazons, digoksīns, simvastatīns, omeprazols, antacīdie līdzekļi un famotidīns neizraisīja nozīmīgas saksagliptīna vai tā galvenā metabolīta farmakokinētikas pārmaiņas.

Dapagliflozīns. Pēc vienlaicīgas dapagliflozīna un rifampicīna lietošanas (rifampicīns ir dažādu aktīvo transportsistēmu zāles metabolizējošo enzīmu induktors) ir novērota dapagliflozīna sistēmiskās iedarbības (AUC) samazināšanās par 22 %, tomēr tas nav izraisījis klīnisku nozīmīgu ietekmi uz 24 stundās kopā ar urīnu izvadītās glikozes daudzumu. Devas pielāgošana netiek ieteikta. Klīniski nozīmīgs efekts pēc citu induktoru (piemēram, karbamazepīna, fenitoīna vai fenobarbitāla) lietošanas nav paredzams.

Pēc dapagliflozīna un mefenamskābes (UGT1A9 inhibitora) vienlaicīgas lietošanas ir novērota dapagliflozīna sistēmiskās iedarbības palielināšanās par 55 %, tomēr tas nav izraisījis klīnisku nozīmīgu ietekmi uz 24 stundās kopā ar urīnu izvadītās glikozes daudzumu.

Saksagliptīna vai dapagliflozīna ietekme uz citām zālēm

Saksagliptīns. Saksagliptīns būtiski neizmainīja metformīna, glibenklamīda (CYP2C9 substrāta), pioglitazona (nozīmīga CYP2C8 un maznozīmīga CYP3A4 substrāta), digoksīna (P-gp substrāta), simvastatīna (CYP3A4 substrāta), kombinēto perorālo kontracepcijas līdzekļu aktīvo vielu (etinilestradiola un norgestimāta), diltiazema vai ketokonazola farmakokinētiku.

Dapagliflozīns. Dapagliflozīns var palielināt litija izdalīšanos caur nierēm, un litija līmenis asinīs var pazemināties. Pēc dapagliflozīna lietošanas uzsākšanas un devas maiņas litija koncentrācija serumā jākontrolē biežāk. Lūdzu, nosūtiet pacientu pie ārsta, kurš izrakstījis litiju, lai uzraudzītu litija koncentrāciju serumā. Ar veselīgiem brīvprātīgajiem veiktajos pētījumos, galvenokārt izmantojot vienreizējas devas, dapagliflozīns neizmainīja metformīna, pioglitazona (nozīmīga CYP2C8 un maznozīmīga CYP3A4 substrāta), sitagliptīna, glimepirīda (CYP2C9 substrāta), hidrohlortiazīda, bumetanīda, valsartāna, digoksīna (P-gp substrāta) vai varfarīna (CYP2C9 substrāta S-varfarīna) farmakokinētiku vai pēc INR novērtēto varfarīna izraisīto koagulāciju nomācošo iedarbību. Vienreizējas 20 mg dapagliflozīna devas un simvastatīna (CYP3A4 substrāta) kombinācijas lietošana par 19 % palielināja simvastatīna AUC un par 31 % palielināja simvastatīnskābes AUC. Simvastatīna un simvastatīnskābes iedarbības palielināšanās netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Ietekme uz 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG) testu

1,5-AG testa veikšana glikēmijas kontroles uzraudzībai nav ieteicama, jo, vērtējot glikēmijas kontroli pacientiem, kuri lieto SGLT2 inhibitorus, 1,5-AG mērījumi nav uzticami. Ieteicams izmantot citas metodes glikēmijas kontroles uzraudzībai.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par saksagliptīna un dapagliflozīna lietošanu grūtniecēm. Ar dzīvniekiem veiktos saksagliptīna pētījumos ir novērots, ka lielas tā devas toksiski ietekmē reproduktivitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ar žurkām veiktos dapagliflozīna pētījumos laikā, kas atbilst cilvēka grūtniecības otrajam un trešajam trimestrim, ir novērota toksiska ietekme uz nieru attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ Qtern nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ja ir konstatēta grūtniecības iestāšanās, ārstēšana ar Qtern ir jāpārtrauc.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai saksagliptīns, dapagliflozīns un/vai to metabolīti izdalās mātes pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērots, ka saksagliptīns un/ vai tā metabolīts izdalās pienā. Par dzīvniekiem pieejamie farmakodinamiskie un toksikoloģiskie dati ir pierādījuši, ka dapagliflozīns/ tā metabolīti izdalās pienā, kā arī to, ka ir farmakoloģiska ietekme uz zīdāmajiem pēcnācējiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav iespējams izslēgt risku jaundzimušajiem vai zīdaiņiem. Qtern nedrīkst lietot barošanas ar krūti periodā.

Fertilitāte

Saksagliptīna un dapagliflozīna ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta. Nav konstatēta nevienas pārbaudītās dapagliflozīna devas ietekme uz žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti. Žurku tēviņiem un mātītēm pēc augstu saksagliptīna devu lietošanas, kuras izraisīja nepārprotamas toksicitātes pazīmes, ir novērota ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Qtern var nenozīmīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai strādājot ar iekārtām, ir jāņem vērā, ka pētījumos par saksagliptīna un dapagliflozīna kombināciju lietošanu ir novērots reibonis. Turklāt pacienti jābrīdina par hipoglikēmijas risku, ja šīs zāles tiek lietotas kopā ar citiem pretdiabēta līdzekļiem (piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumiem), par kuriem zināms, ka tie var izraisīt hipoglikēmiju.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Saksagliptīna un dapagliflozīna kombinācijas drošuma īpašību apkopojums

5 mg saksagliptīna un 10 mg dapagliflozīna kombinācijas lietošana 1169 pieaugušajiem ar 2. tipa cukura diabētu (2. TCD) un nepietiekamu glikēmijas kontroli, lietojot metformīnu, tika salīdzināta trijos randomizētos dubultmaskētos, ar aktīvo vielu vai placebo kontrolētos 3. fāzes līdz 52 nedēļas ilgos klīniskajos daudzcentru pētījumos ar paralēlām grupām (skatīt 5.1 apakšpunktu). Apvienotā drošuma analīze aptvēra trīs grupas: saksagliptīns plus dapagliflozīns un metformīns (492 cilvēki), saksagliptīns plus metformīns (336 cilvēki) un dapagliflozīns plus metformīns (341 cilvēki). Saksagliptīna, dapagliflozīna un metformīna kombinācijas drošuma īpašības saistībā ar nevēlamajām blakusparādībām bija līdzīgas tām, kas novērotas, lietojot katru aktīvo vielu atsevišķi.

Visbiežāk ziņotās ar Qtern lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības ir augšējo elpceļu infekcijas (ļoti bieži), hipoglikēmija pēc lietošanas kopā ar SU (ļoti bieži) un urīnceļu infekcijas (bieži). Retos gadījumos ir iespējama diabētiska ketoacidoze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Qtern izraisītās nevēlamās blakusparādības ir norādītas 1. tabulā. Drošuma īpašības pamato apkopotie saksagliptīna un dapagliflozīna kombinācijas klīniskajos pētījumos iegūtie apvienotie dati, citu

klīnisko pētījumu, pēcreģistrācijas drošuma pētījumu rezultāti, kā arī pēcreģistrācijas periodā iegūtā pieredze par šo zāļu atsevišķo sastāvdaļu lietošanu. Nevēlamās blakusparādības sistematizētas pēc orgānu sistēmu klasēm (OSK) un sastopamības biežuma. Sastopamības biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Apkopojums par ziņotajām blakusparādībām

Orgānu sistēmas klase	Ļoti bieži	Bieži ^A	Retāk ^B	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija ¹	Urīnceļu infekcija, ² vulvovaginīts, balanīts un saistīta dzimumorgānu infekcija, ³ gastroenterīts ^D	Sēnīšu infekcija		Starpenes nekrotizējošs fasciīts (Furnjē gangrēna) ^{C,F,7}	
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstinātas jutības reakcijas ^C	Anafilaktiskas reakcijas, arī anafilaktisk šoks ^C		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipoglikēmija ^D (ja vienlaikus tiek lietots SU atvasinājums)	Dislipidēmija ⁴	Cirkulējošā šķidruma deficīts ^F , slāpes	Diabētiskā ketoacidoze ^{F,G,7}		
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes, reibonis				
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā, ^C caureja, dispepsija, ^D gastrīts, ^D slikta dūša, ^C vemšana ^D	Aizcietējums, mutes sausums, pankreatīts ^C			
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi ⁵	Dermatīts, ^C nieze, ^C nātrene ^C	Angioedēma ^C		Bullozais pemfigoīds
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Locītavu sāpes, muguras sāpes, muskuļu sāpes ^D				
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Dizūrija, poliūrija ^{D, 5}	Niktūrija		Tubulointerstiālais nefrīts	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Erektilā disfunkcija, dzimumorgānu nieze, vulvovagināla nieze			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nespēks, ^D perifērā tūska ^D				
Izmeklējumi		Samazināts kreatinīna klīrenss caur nierēm ārstēšanas sākumā ^F , paaugstināts hematokrīta līmenis ^E	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, ^F paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs ārstēšanas			

Orgānu sistēmas klase	Ļoti bieži	Bieži ^A	Retāk ^B	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
			sākmā ^F , ķermeņa masas samazināšanās			

- ^A Saskaņā ar apvienotajiem drošuma analīzes datiem nevēlamās blakusparādības ir novērotas $\geq 2\%$ ar saksagliptīna un dapagliflozīna kombināciju ārstēto pacientu vai saskaņā ar apvienotajiem drošuma analīzes datiem tās ir novērotas $< 2\%$ pacientu, pamatojoties uz datiem par kombinācijas atsevišķo sastāvdaļu lietošanu.
- ^B Visu retāk novēroto nevēlamo blakusparādību sastopamību pamato dati par kombinācijas atsevišķo sastāvdaļu lietošanu.
- ^C Saskaņā ar pēcreģistrācijas novērošanas datiem nevēlamās blakusparādības izraisa saksagliptīns vai dapagliflozīns.
- ^D Nevēlamās blakusparādības novērotas $\geq 2\%$ pacientu pēc vienas atsevišķās sastāvdaļas lietošanas un par $\geq 1\%$ vairāk pacientu nekā pēc placebo lietošanas, bet ne saskaņā ar apvienotās analīzes datiem.
- ^E Hematokrita vērtības $> 55\%$ novērotas 1,3 % ar dapagliflozīnu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 0,4 % placebo saņēmušo pacientu.
- ^F Biežums ir balstīts uz gadījumiem dapagliflozīna klīniskās programmas laikā.
- ^G Ziņots kardiovaskulāro iznākumu pētījumā DECLARE par pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Biežums ir balstīts uz rašanās biežumu gada laikā.
- ¹ Augšējo elpceļu infekcijas tiek apzīmētas ar šādiem ieteiktajiem termini: nazofaringīts, gripa, augšējo elpceļu infekcija, faringīts, rinīts, sinusīts, bakteriāls faringīts, tonsilīts, akūts tonsilīts, laringīts, virāls faringīts un virālas augšējo elpceļu infekcijas.
- ² Urīnceļu infekcijas tiek apzīmētas ar šādiem ieteiktajiem termini: urīnceļu infekcija, *Escherichia* izraisīta urīnceļu infekcija, pielonefrīts un prostatīts.
- ³ Vulvovaginīts, balanīts un līdzīgas dzimumorgānu infekcijas tiek apzīmētas ar šādiem ieteiktajiem termini: vulvovagināla sēnīšu infekcija, balanopostīts, sēnīšu izraisīta dzimumorgānu infekcija, maksts infekcija un vulvovaginīts.
- ⁴ Dislipidēmija tiek apzīmēta ar šādiem ieteiktajiem termini: dislipidēmija, hiperlipidēmija, hiperholesterinēmija un hipertrigliceridēmija.
- ⁵ Par izsitumiem ir ziņots pēc saksagliptīna un dapagliflozīna lietošanas pēcreģistrācijas periodā. Dapagliflozīna klīniskajos pētījumos ieteiktie termini attiecīgo traucējumu biežuma secībā ir izsitumi, ģeneralizēti izsitumi, niezoši izsitumi, makulāri izsitumi, makulopapulāri izsitumi, pustulozi izsitumi, vezikulāri izsitumi un eritematozi izsitumi.
- ⁶ Poliūrija tiek apzīmēta ar tādiem ieteiktajiem terminiem kā poliūrija un polakiūrija.
- ⁷ Skatīt 4.4. apakšpunktu.

SU – sulfonilurīnviela.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Vulvovaginīts, balanīts un saistītas dzimumorgānu infekcijas

Saksagliptīna un dapagliflozīna kombinācija. Saskaņā ar apvienotajiem drošuma analīzes datiem tādas ziņotās nevēlamās blakusparādības kā vulvovaginīts, balanīts un saistītas dzimumorgānu infekcijas atbilda dapagliflozīna drošuma īpašībām. Ar dzimumorgānu infekcijām saistītas nevēlamās blakusparādības saksagliptīna, dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupā bija 3,0 % personu, saksagliptīna un metformīna kombinācijas grupā 0,9 % personu, un dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupā 5,9 % personu. Lielākā daļa ar dzimumorgānu infekcijām saistīto nevēlamo blakusparādību tika novērotas sievietēm (dzimumorgānu infekcijas bija 84 % personu), tās bija vieglas vai vidēji smagas, turklāt vienreizējas. Lielākā daļa pacientu turpināja ārstēties.

Saistībā ar dapagliflozīnu ir ziņots par fimozes/iegūtas fimozes gadījumiem vienlaikus ar dzimumorgānu infekcijām, un dažos gadījumos bija nepieciešama apgraižošana.

Hipoglikēmija

Apvienotajā drošuma analīzē kopējā hipoglikēmijas sastopamība (visi ziņotie notikumi, tai skaitā tie, kad centrālā laboratorijā noteikta FPG vērtība bija $\leq 3,9$ mmol/l), bija 2,0 % personām, kuras terapijā saņēma dapagliflozīnu 10 mg un saksagliptīnu 5 mg devā un metformīnu (kombinētā terapija), 0,6 % saksagliptīna un metformīna grupā un 2,3 % dapagliflozīna un metformīna grupā.

24 nedēļas ilgā pētījumā, kurā saksagliptīna, dapagliflozīna un metformīna kombināciju kopā ar SU grupas zālēm vai bez tām salīdzināja ar insulīnu un metformīnu kopā ar SU grupas zālēm vai bez tām, kopējā hipoglikēmijas sastopamība pacientiem, kuri nesaņēma fona terapiju ar SU grupas zālēm, bija 12,7 % kombinētās terapijas grupā un 33,1 % insulīna grupā. Hipoglikēmijas kopējā sastopamība divos 52 nedēļu pētījumos, kuros kombinēto terapiju salīdzināja ar glimepirīdu (SU grupas zāles), bija šāda: 1. pētījumā - 4,2 % kombinētās terapijas grupā, salīdzinot ar 27,9 % glimepirīda un metformīna grupā, un, salīdzinot ar 2,9 % dapagliflozīna un metformīna grupā; 2. pētījumā tā bija 18,5 % kombinētās terapijas grupā, salīdzinot ar 43,1 % glimepirīda un metformīna grupā.

Cirkulējošā tilpuma deficīts

Saksagliptīna un dapagliflozīna kombinācija. Gadījumi, kas liecina par cirkulējošā tilpuma deficītu (hipotensija, dehidratācija un hipovolēmija), ir novēroti divām personām (0,4 %) saksagliptīna, dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupā (nopietna nevēlama blakusparādība (NBP) izpaudās kā sinkope, un nevēlama blakusparādība (BP) izpaudās kā samazināts izvadītā urīna daudzums) un trim personām (0,9%) dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupā (divos gadījumos BP izpaudās kā sinkope, un vienā gadījumā kā hipotensija).

Ar nieru darbības pasliktināšanos saistītie notikumi

Saksagliptīna un dapagliflozīna kombinācija. Analizējot apvienotos datus par drošumu, ir konstatēts, ka ar nieru darbības pasliktināšanos saistīto nevēlamo blakusparādību sastopamība saksagliptīna, dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupā bija 2,0 % personu, saksagliptīna un metformīna grupā – 1,8 % personu, bet dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupā - 0,6 % personu. Personām, kam bija ar nieru darbības traucējumiem saistītas nevēlamas blakusparādības, bija mazākas vidējās sākotnējās aGFĀ vērtības ($61,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) salīdzinājumā ar $93,6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ kopējā populācijā. Lielākā daļa gadījumu tika uzskatīti par mazāk būtiskiem – tie bija viegli vai vidēji smagi un spontāni izzuda. Saksagliptīna, dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupā sākotnējais vidējais aGFĀ bija mainījies par $1,17 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, saksagliptīna un metformīna grupā par $0,46 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, un dapagliflozīna un metformīna grupā par $0,81 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Dapagliflozīns. Par dapagliflozīnu kā mono-komponentu ir ziņots par nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar kreatinīna līmeņa paaugstināšanos. Turpinot ārstēšanu, kreatinīna līmeņa paaugstināšanās parasti bija pārejoša vai atgriezeniska pēc terapijas pārtraukšanas.

Starpenes nekrotizējošs fasciīts (Furnjē gangrēna)

Pacientiem, kuri lieto SGLT2 inhibitorus, tostarp dapagliflozīnu, pēcreģistrācijas periodā ziņots par Furnjē gangrēnas gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dapagliflozīna kardiovaskulāro iznākumu pētījumā DECLARE, kurā piedalījās 17 160 pacientu ar 2. tipa cukura diabētu, kurā zāļu iedarbības ilguma mediāna bija 48 mēneši, kopumā tika ziņots par 6 Furnjē gangrēnas gadījumiem, viens no tiem bija ar dapagliflozīnu ārstēto pacientu grupā un 5 placebo grupā.

Diabētiskā ketoacidoze

Dapagliflozīna kardiovaskulāro iznākumu pētījumā DECLARE, kurā zāļu iedarbības ilguma mediāna bija 48 mēneši, par DKA epizodēm tika ziņots 27 pacientiem 10 mg dapagliflozīna grupā un 12 pacientiem placebo grupā. Šo traucējumu rašanās pētījuma periodā bija izklaidēta vienmērīgi. No 27 dapagliflozīna grupas pacientiem ar DKA 22 pacienti notikumu rašanās laikā vienlaikus saņēma insulīnterapiju. DKA ierosinošie faktori 2. tipa cukura diabēta pacientu grupā bija atbilstoši paredzētajiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Urīnceļu infekcijas

Saksagliptīna un dapagliflozīna kombinācija. Saskaņā ar apvienotajiem datiem par drošumu trijās terapijas grupās urīnceļu infekciju (UCI) sastopamība bija līdzīga – saksagliptīna, dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupā bija 5,7 % gadījumu, saksagliptīna un metformīna kombinācijas grupā bija 7,4 % gadījumu, un dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupā bija 5,6 % gadījumu. Vienam saksagliptīna, dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupas pacientam bija NBP

(pielonefrīts), un šim pacientam terapija tika pārtraukta. Lielākā daļa ar urīnceļu infekcijām saistīto nevēlamo blakusparādību tika novērotas sievietēm (UCI bija 81 % pacienšu), un tās bija vieglas vai vidēji smagas, turklāt vienreizējas. Lielākā daļa pacientu turpināja ārstēties.

Laboratoriskie dati

Limfocītu skaita samazināšanās

Saksagliptīns: saskaņā ar apvienotajiem datiem, kas iegūti piecos ar placebo kontrolētos pētījumos, tika novērota neliela absolūtā limfocītu skaita samazināšanās – salīdzinājumā ar placebo par aptuveni 100 šūnām/μl. Pēc lietošanas katru dienu 102 nedēļu garumā saglabājās stabils vidējais limfocītu absolūtais skaits. Limfocītu vidējā absolūtā skaita samazināšanās nebija saistīta ar klīniski nozīmīgām nevēlamām blakusparādībām.

Lipīdi

Saksagliptīna un dapagliflozīna kombinācija. Dati, kas trijos 3. fāzes pētījumos iegūti par saksagliptīna, dapagliflozīna un metformīna kombinācijas lietošanas grupām, pierāda tendenci uz kopējā holesterīna (kopējā H) sākotnējā vidējā procentuālā līmeņa paaugstināšanos (noapaļojot līdz desmitdaļai, 0,4 % -3,8 % diapazonā), ZBL-H līmeņa paaugstināšanos (2,1 % -6,9 % diapazonā) un ABL-H līmeņa paaugstināšanos (2,3 % -5,4 % diapazonā), vienlaikus pazeminoties triglicerīdu vidējam procentuālajam līmenim (3,0 % -10,8 % diapazonā).

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Saksagliptīna un dapagliflozīna kombinācija. Saskaņā ar trijos klīniskajos pētījumos iegūtajiem apvienotajiem datiem par 1169 ārstētajām personām 1007 personas (86,1 %) bija < 65 gadus vecas, 162 personas (13,9 %) bija ≥ 65 gadus vecas, un deviņas personas (0,8 %) bija ≥ 75 gadus vecas. Kopumā visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kas tika novērotas ≥ 65 gadu vecumam, bija līdzīgas tām, kas tika novērotas < 65 gadu vecumam. Terapeitiskā pieredze par pacientiem no 65 gadu vecuma ir ierobežota, un par pacientiem no 75 gadu vecuma tā ir ļoti ierobežota.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieejama informācija par fiksētu saksagliptīna un dapagliflozīna devu kombinācijas pārdozēšanu. Pārdozēšanas gadījumā atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa jāsāk piemērota uzturoša terapija.

Saksagliptīns

Pēc divas nedēļas ilgas perorālas līdz 400 mg lielu saksagliptīna dienas devu lietošanas (šādas devas ir 80 reižu lielākas par ieteicamajām) nav novērota klīniski nozīmīga ietekme uz QTc intervālu vai sirdsdarbību. Saksagliptīnu un tā galveno metabolītu ir iespējams izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību (četrās stundās ir iespējams izvadīt 23 % devas).

Dapagliflozīns

Dapagliflozīns neizraisa toksicitāti veseliem cilvēkiem, lietojot vienreizējas perorālas līdz 500 mg lielas devas (50 reižu lielāka deva par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu). Šiem pacientiem bija nosakāms glikozes līmenis urīnā ar devu saistītu laika periodu (vismaz 5 dienas 500 mg devai), un nebija ziņojumu par dehidratāciju, hipotensiju vai elektrolītu līdzsvara traucējumiem, kā arī nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz QTc intervālu. Hipoglikēmijas sastopamība bija līdzīga kā placebo. Klīniskajos pētījumos, kuros devas līdz 100 mg vienreiz dienā (10 reižu lielāka deva par maksimālo

cilvēkam ieteicamo devu) lietoja divas nedēļas veseliem cilvēkiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, hipoglikēmijas sastopamība bija nedaudz lielāka, nekā lietojot placebo un nebija atkarīga no devas. Blakusparādību, tostarp arī dehidratācijas vai hipotensijas, biežums bija līdzīgs, kā lietojot placebo, un nekonstatēja klīniski nozīmīgas ar devu saistītas laboratorisko raksturlielumu, tostarp elektrolītu un nieru darbību raksturojošu biomarkieru līmeņa pārmaiņas serumā. Dapagliflozīna izvadīšana ar hemodialīzes palīdzību nav pētīta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, asins glikozes līmeni pazeminošo perorālo zāļu kombinācijas, ATK kods: A10BD21

Darbības mehānisms

Šīs zāles satur saksagliptīna un dapagliflozīna kombināciju. Šīm vielām ir savstarpēji papildinošs darbības mehānisms, kas uzlabo glikēmijas kontroli. Saksagliptīns, selektīvi inhibējot dipeptidilpeptidāzi-4 (DPP-4), pastiprina glikozes pastarpināto insulīna sekrēciju (inkretīnu efektu). Dapagliflozīns, kas ir selektīvs no nātrija atkarīgā glikozes kotransportproteīna-2 (SGLT-2) inhibitors, neatkarīgi no insulīna nierēs inhibē glikozes atpakaļuzsūkšanos. Abu aktīvo vielu iedarbību regulē glikozes līmenis plazmā.

Saksagliptīns

Saksagliptīns ir ļoti spēcīgs ($K_i = 1,3 \text{ nM}$) selektīvs, konkurējošs DPP-4 (enzīma, kas izraisa inkretīnu grupas hormonu noārdīšanos) inhibitors ar atgriezenisku iedarbību. Tā tiek izraisīta no glikozes atkarīga insulīna sekrēcijas pastiprināšanās, kas savukārt izraisa asinīs esošās glikozes līmeņa pazemināšanos tukšā dūšā un pēc ēšanas.

Dapagliflozīns

Dapagliflozīns ir ļoti spēcīgs ($K_i = 0,55 \text{ nM}$) selektīvs atgriezeniskas iedarbības no nātrija atkarīgā glikozes kotransportproteīna-2 (SGLT-2) inhibitors.

Dapagliflozīns samazina glikozes reabsorbciju no glomerulārā filtrāta proksimālajos nieru kanāliņos, vienlaikus samazinot nātrija reabsorbciju, izraisot glikozes izdalīšanos ar urīnu un osmotisko diurēzi. Tādējādi dapagliflozīns palielina nātrija piegādi distālajā kanāliņā, kas palielina tubuloglomerulāro atgriezenisko saiti un samazina intraglomerulāro spiedienu. Tas apvienojumā ar osmotisko diurēzi samazina tilpuma pārslodzi, pazeminātu asinsspiedienu un zemāku priekšslodzi un pēcslodzi, kas var labvēlīgi ietekmēt sirds remodelāciju un diastolisko funkciju, kā arī saglabāt nieru darbību.

Dapagliflozīna ietekme uz sirdi un nierēm nav atkarīga tikai no glikozes līmeni asinīs pazeminošās iedarbības. Citas sekas ir hematokrīta palielināšanās un ķermeņa masas samazināšanās.

Dapagliflozīns gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas samazina glikozes līmeni plazmā, nierēs samazinot glikozes atpakaļuzsūkšanos, tā veicinot glikozes ekskrēciju ar urīnu. Šī glikozes izdalīšanās (glikurētiskā iedarbība) tiek novērota pēc pirmās devas, ir nepārtraukta 24 stundu dozēšanas intervālā un saglabājas visu ārstēšanas laiku. Glikozes daudzums, ko nieres izvada caur šo mehānismu, ir atkarīgs no glikozes koncentrācijas asinīs un GFR. Tādējādi pacientiem ar normālu glikozes līmeni asinīs dapagliflozīnam ir zema tieksme izraisīt hipoglikēmiju. Dapagliflozīns neietekmē normālu endogēno glikozes veidošanos, reaģējot uz hipoglikēmiju. Dapagliflozīns darbojas neatkarīgi no insulīna sekrēcijas un insulīna darbības. Klīniskajos pētījumos ar dapagliflozīnu tika novērota homeostāzes modeļa novērtējuma uzlabošanās attiecībā uz bēta šūnu funkciju (HOMA bēta šūnu).

SGLT2 selektīvi tiek izmantots nierēs. Dapagliflozīns neinhibē citus glikozes transportētājus, kas ir svarīgi glikozes transportēšanai perifēros audos, un ir > 1400 reižu selektīvāks attiecībā uz SGLT2, salīdzinot ar SGLT1, kas ir galvenais transportētājs zarnās, kas ir atbildīgs par glikozes uzsūkšanos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu saksagliptīna lietošana izraisa 24 stundas ilgu enzīma DPP-4 inhibīciju. Saksagliptīna izraisīto plazmā esošā DPP-4 inhibīciju uz vismaz 24 stundām pēc perorālas saksagliptīna lietošanas nodrošina ļoti spēcīga, lielas afinitātes un ilgstoša saistīšanās ar enzīma aktīvo vietu. Pēc perorālas glikozes slodzes minētā inhibīcija izraisa divkārtīgu līdz trīskārtīgu cirkulējošā glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) un no glikozes atkarīgā insulīnotropā polipeptīda (GIP) līmeņa paaugstināšanos, glikagona koncentrācijas samazināšanos un bēta šūnu reaģētspējas pastiprināšanos, izraisot insulīna un C-peptīda koncentrācijas palielināšanos. Aizkuņģa dziedzerā bēta šūnu sintezētā insulīna līmeņa paaugstināšanās un aizkuņģa dziedzerā alfa šūnu sintezētā glikagona līmeņa pazemināšanās ir saistīta ar mazāku glikozes koncentrāciju tukšā dūšā un mazākām glikozes līmeņa svārstībām pēc perorālas glikozes slodzes vai ēšanas.

Dapagliflozīna glikurētiskā iedarbība ir novērojama jau pēc pirmās devas, tā turpinās 24 stundas ilgajā periodā starp devām un saglabājas visu terapijas laiku. Pēc dapagliflozīna lietošanas gan veselīgiem brīvprātīgajiem, gan 2. tipa cukura diabēta slimniekiem tiek novērota kopā ar urīnu izvadītās glikozes daudzuma palielināšanās. No to 2. tipa cukura diabēta slimnieku organisma, kuri 12 nedēļas pēc kārtas saņēma 10 mg lielas dapagliflozīna dienas devas, kopā ar urīnu tika izvadīti aptuveni 70 g glikozes dienā (šāds daudzums atbilst 280 kkal dienā). 2. tipa cukura diabēta slimniekiem, kas līdz divu gadu garumā saņēma 10 mg lielas dapagliflozīna dienas devas, tika novērota pastāvīga glikozes ekskrēcija. Uz laiku (3-7 dienām) pastiprinājās arī urīnskābes ekskrēcija, kas tika novērota kopā ar pastāvīgu serumā esošās urīnskābes koncentrācijas samazināšanos. Pēc 24 nedēļām urīnskābes koncentrācija serumā bija samazinājusies no 48,3 līdz 18,3 $\mu\text{mol/l}$ (no -0,87 līdz -0,33 mg/dl).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Fiksētas 5 mg saksagliptīna un 10 mg dapagliflozīna devu kombinācijas drošums un efektivitāte ir vērtēta trijos randomizētos dubultmaskētos, ar aktīvo vielu un placebo kontrolētos 3. fāzes klīniskajos pētījumos 1169 pieauguši 2. tipa cukura diabēta slimniekiem. Vienā 24 nedēļas ilgā pētījumā vienlaikus lietota metformīna shēma tika papildināta ar saksagliptīnu un dapagliflozīnu. Tika veikti arī divi 24 nedēļas ilgi papildterapijas pētījumi, kuru laikā saksagliptīna un metformīna kombinācija tika papildināta ar dapagliflozīnu vai arī dapagliflozīna un metformīna kombinācija tika papildināta ar saksagliptīnu. Pēc abiem šiem pētījumiem bija pagarināts 28 nedēļas ilgs ārstēšanas periods. Šajos līdz 52 nedēļām ilgajos pētījumos saksagliptīna un dapagliflozīna kombinācijas drošuma īpašības bija līdzīgas kombinācijas atsevišķo komponentu drošuma īpašībām.

Glikēmijas kontrole

Vienlaicīga saksagliptīna un dapagliflozīna terapija pacientiem, kuru stāvoklis netiek pietiekami kontrolēts ar metformīnu

Pavisam 534 pieauguši 2. tipa cukura diabēta slimnieki ar nepietiekamu glikēmijas kontroli ($\text{HbA}_{1c} \geq 8$ līdz ≤ 12 %), lietojot tikai metformīnu, piedalījās 24 nedēļas ilgā dubultmaskētā randomizētā, ar aktīvo salīdzināmo vielu kontrolētā pētījumā, lai pierādītu pārākumu, salīdzinot saksagliptīna un dapagliflozīna kombinācijas vienlaicīgu pievienošanu metformīnam ar DPP-4 inhibitora saksagliptīna pievienošanu metformīnam vai SGLT-2 inhibitora dapagliflozīna pievienošanu metformīnam. Pacienti tika randomizēti iedalīti vienā no trijām dubultmaskētas terapijas grupām, lai papildus metformīnam saņemtu 5 mg saksagliptīna un 10 mg dapagliflozīna devu vai papildus metformīnam saņemtu 5 mg saksagliptīna devu un placebo vai papildus metformīnam saņemtu 10 mg dapagliflozīna devu un placebo.

Salīdzinājumā ar saksagliptīna vai dapagliflozīna grupu saksagliptīna un dapagliflozīna kombinācijas grupā 24. nedēļā bija sasniegta daudz vairāk izteikta HbA_{1c} līmeņa pazemināšanās (skatīt 2. tabulu).

2. tabula. HbA_{1c} līmenis ar aktīvo vielu kontrolēta pētījuma 24. nedēļā, kura laikā tika salīdzināta saksagliptīna un dapagliflozīna pievienošana vienlaikus lietotam

metformīnam un saksagliptīna vai dapagliflozīna pievienošana vienlaikus lietotam metformīnam

Efektivitāti raksturojošie parametri	Saksagliptīns 5 mg + dapagliflozīns 10 mg + metformīns n = 179 ²	Saksagliptīns 5 mg + metformīns n = 176 ²	Dapagliflozīns 10 mg + metformīns n = 179 ²
HbA1c (%) 24. nedēļā¹			
Sākmā (vidēji)	8,93	9,03	8,87
Sākotnējā līmeņa pārmaiņas (koriģētā vidējā vērtība ³) (95 % ticamības intervālā [TI])	-1,47 (-1,62 līdz 1,31)	-0,88 (-1,03 līdz 0,72)	-1,20 (-1,35 līdz 1,04)
Atšķirība salīdzinājumā ar saksagliptīnu + metformīnu (koriģētā vidējā vērtība ³) (95 % TI)	-0,59 ⁴ (-0,81 līdz -0,37)	-	-
Atšķirība salīdzinājumā ar dapagliflozīnu + metformīnu (koriģētā vidējā vērtība ³) (95 % TI)	-0,27 ⁵ (-0,48 līdz -0,05)	-	-

1. LRM – longitudināla atkārtotu mērījumu rezultātu analīze, izmantojot vērtības pirms neatliekamās terapijas.

2. Randomizētie un ārstētie pacienti

3. Mazākā vidējā kvadrāta vērtība, kas pielāgota sākotnējai vērtībai.

4. p- vērtība < 0,0001

5. p- vērtība = 0,0166

Šī pētījuma sākumā vairumam pacientu HbA1c līmenis bija > 8 % (skatīt 3. tabulu). Salīdzinot metformīna shēmas papildināšanu tikai ar saksagliptīnu vai dapagliflozīnu atsevišķi, ar saksagliptīna un dapagliflozīna kombināciju papildināta metformīna shēma konsekventi parādīja lielāku HbA1c līmeņa pazemināšanos neatkarīgi no HbA1c sākotnējā līmeņa. Atsevišķas definētas apakšgrupu analīzes laikā tika konstatēts, ka HbA1c sākotnējā līmeņa pazemināšanās bija vairāk izteikta pacientiem ar augstāku HbA1c sākotnējo līmeni.

3. tabula. Analīzes rezultāti par randomizēto personu apakšgrupās novēroto HbA1c līmeni 24. nedēļā, sistematizējot pēc HbA1c sākotnējā līmeņa

Terapija	Sākotnējā līmeņa vidējās koriģētās pārmaiņas atkarībā no HbA1c sākotnējā līmeņa		
	< 8,0 %	≥ 8 % līdz < 9,0 %	≥ 9,0 %
Saksagliptīna, dapagliflozīna un metformīna kombinācija Sākotnējā līmeņa vidējās koriģētās pārmaiņas (95 % TI)	-0,80 (n = 37) (-1,12 līdz -0,47)	-1,17 (n = 56) (-1,44 līdz -0,90)	-2,03 (n = 65) (-2,27 līdz -1,80)
Saksagliptīna un metformīna kombinācija Sākotnējā līmeņa vidējās koriģētās pārmaiņas (95 % TI)	-0,69 (n = 29) (-1,06 līdz -0,33)	-0,51 (n = 51) (-0,78 līdz -0,25)	-1,32 (n = 63) (-1,56 līdz -1,09)
Dapagliflozīna un metformīna kombinācija Sākotnējā līmeņa vidējās	-0,45 (n = 37)	-0,84 (n = 52)	-1,87 (n = 62)

koriģētās pārmaiņas (95 % TI)	(-0,77 līdz -0,13)	(-1,11 līdz -0,57)	(-2,11 līdz -1,63)
----------------------------------	--------------------	--------------------	--------------------

n – to pacientu skaits, par kuriem ir pieejami sākotnējie un 24. nedēļā iegūtie dati.

Pacientu daļa, kas sasniedza HbA1c līmeni < 7 %

Pētījuma CV181169 saksagliptīna un dapagliflozīna kombinācijas grupā HbA1c līmeni < 7 % sasniedza 41,4 % pacientu (95 % TI [34,5;48,2]) salīdzinājumā ar 18,3 % (95 % TI [13,0;23,5]) pacientu saksagliptīna grupā un 22,2 % (95 % TI [16,1;28,3]) pacientu dapagliflozīna grupā.

Dapagliflozīna papildterapija pacientiem, kas netiek pietiekami kontrolēti ar saksagliptīna un metformīna kombinācijas palīdzību

24 nedēļas ilgā randomizētā dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā tika salīdzināta secīga 10 mg dapagliflozīna pievienošana 5 mg saksagliptīna un metformīna kombinācijai un placebo pievienošana 5 mg DPP-4 inhibitora saksagliptīna un metformīna kombinācijai, ārstējot pacientus ar 2. tipa cukura diabētu un nepietiekamu glikēmijas kontroli (HbA1c līmeni $\geq 7\%$ līdz $\leq 10,5\%$). Trīs simti divdesmit (320) personas tika vienlīdzīgi randomizētas vai nu dapagliflozīna, vai placebo pievienošanai saksagliptīna un metformīna kombinācijai. Pacienti, kas pabeidza pētījuma 24 nedēļas ilgo sākumperiodu, bija piemēroti iekļaušanai 28 nedēļas ilgajā pētījuma kontrolētajā pagarinājuma fāzē (52 nedēļas ilgai ārstēšanai).

Grupā, kurā saksagliptīna un metformīna kombināciju tika secīgi papildināta ar dapagliflozīnu, pēc 24 nedēļām bija sasniegta statistiski nozīmīgi ($p < 0,0001$) lielāka HbA1c līmeņa pazemināšanās nekā grupā, kurā saksagliptīna un metformīna kombināciju tika secīgi papildināta ar placebo (skatīt 4. tabulu). 24. nedēļā novērotā ietekme uz HbA1c līmeni bija saglabājusies arī 52. nedēļā.

Saksagliptīna papildterapija pacientiem, kuru stāvoklis netiek pietiekami kontrolēts ar dapagliflozīna un metformīna kombinācijas palīdzību

24 nedēļas ilgā randomizētā dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā par pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un nepietiekamu glikēmijas kontroli (HbA1c līmeni $\geq 7\%$ līdz $\leq 10,5\%$), lietojot tikai metformīna un dapagliflozīna kombināciju, tika salīdzināta secīga 5 mg saksagliptīna pievienošana 10 mg dapagliflozīna un metformīna kombinācijai un placebo pievienošana 10 mg dapagliflozīna un metformīna kombinācijai. 153 pacienti tika randomizēti iedalīti grupā, kurā dapagliflozīna un metformīna kombinācijai tika pievienots saksagliptīns, un 162 pacienti tika randomizēti iedalīti grupā, kurā dapagliflozīna un metformīna kombinācijai tika pievienots placebo. Pacienti, kas pabeidza pētījuma 24 nedēļas ilgo sākumperiodu, bija piemēroti iekļaušanai 28 nedēļas ilgajā pētījuma kontrolētajā pagarinājuma fāzē (52 nedēļas ilgai ārstēšanai). Saksagliptīna drošuma īpašības pēc tā pievienošanas dapagliflozīna un metformīna kombinācijai ilgstošās terapijas periodā atbilda tām, kas jau bija novērotas citos klīniskajos pētījumos par vienlaicīgu terapiju un šī pētījuma pirmajās 24 nedēļās.

Grupā, kurā dapagliflozīna un metformīna kombināciju tika secīgi papildināta ar saksagliptīnu, pēc 24 nedēļām bija sasniegta statistiski nozīmīgi ($p < 0,0001$) lielāka HbA1c līmeņa pazemināšanās nekā grupā, kurā dapagliflozīns un metformīna kombināciju tika secīgi papildināta ar placebo. 24. nedēļā novērotā ietekme uz HbA1c līmeni bija saglabājusies arī 52. nedēļā.

4. tabula. Pētījuma MB102129 un CV181168 24. nedēļā novērotās HbA1c sākotnējā līmeņa pārmaiņas, izņemot datus pēc neatliekamās terapijas, randomizētajiem pacientiem

Efektivitāti raksturojošie	Secīga pievienošana klīnisko pētījumu laikā	
	Pētījums MB102129	Pētījums CV181168

parametri	10 mg dapagliflozīna pievienošana 5 mg saksagliptīna un metformīna kombinācijai (n = 160)[†]	Placebo, 5 mg saksagliptīna un metformīna kombinācija (n = 160)[†]	5 mg saksagliptīna pievienošana 10 mg dapagliflozīna un metformīna kombinācijai (n = 153)[†]	Placebo, 10 mg dapagliflozīna un metformīna kombinācija (n = 162)[†]
HbA1c (%) 24. nedēļā*				
Sākmā (vidēji)	8,24	8,16	7,95	7,85
Sākotnējā līmeņa pārmaiņas (koriģētā vidējā vērtība [‡]) (95 % TI)	-0,82 (-0,96 līdz 0,69)	-0,10 (-0,24 līdz 0,04)	-0,51 (-0,63 līdz -0,39)	-0,16 (-0,28 līdz -0,04)
Atšķirība saistībā ar ietekmi uz HbA1c līmeni Koriģētā vidējā vērtība (95 % TI) p vērtība	-0,72 (-0,91 līdz -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52 līdz -0,18) < 0,0001	

* LRM – longitudināla atkārtotu mērījumu rezultātu analīze, izmantojot vērtības pirms neatliekamās terapijas.

[†] n –randomizēto un ārstēto pacientu skaits

[‡] Mazākā vidējā kvadrāta vērtība, kas pielāgota atkarībā no sākotnējās vērtības.

Pacientu daļa, kas sasniedza HbA1c līmeni < 7 %

Pacientu daļa, kas 24 nedēļā sasniedza HbA1c līmeni < 7 %, pēc saksagliptīna pievienošanas dapagliflozīna un metformīna kombinācijai bija lielāka -38,0 % (95 % TI [30,9;45,1]) nekā placebo, saksagliptīna, un metformīna kombinācijas grupā -12,4 % (95 % TI [7,0;17,9]). 24. nedēļā novērotā ietekme uz HbA1c līmeni bija saglabājusies arī 52. nedēļā. Pacientu daļa, kas 24 nedēļā sasniedza HbA1c līmeni < 7 %, pēc dapagliflozīna pievienošanas saksagliptīna un metformīna kombinācijai bija lielāka -35,3 % (95 % TI [28,2;42,2]) nekā placebo, saksagliptīna, un metformīna kombinācijas grupā -23,1 % (95 % TI [16,9;29,3]). 24. nedēļā novērotā ietekme uz HbA1c līmeni bija saglabājusies arī 52. nedēļā.

Kermeņa masa

Vienlaicīgas lietošanas pētījuma 24. nedēļā tika novērots, ka pēc ķermeņa sākotnējās masas koriģētās vidējās pārmaiņas 5 mg saksagliptīna, 10 mg dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupā (izņemot datus pēc neatliekamās terapijas) bija -2,05 kg (95 % TI [-2,52; -1,58]), 10 mg dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupā tās bija -2,39 kg (95 % TI [-2,87; -1,91]), bet 5 mg saksagliptīna un metformīna kombinācijas grupā pacientu ķermeņa masas pārmaiņas netika novērotas (0,00 kg) (95 % TI [-0,48;0,49] kg).

Asinsspiediens

Ārstēšana ar fiksētu saksagliptīna un dapagliflozīna devu kombināciju tās vieglās diurētiskās iedarbības dēļ izraisīja sākotnējā sistoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 1,3–2,2 mm/Hg un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 0,5–1,2 mm/Hg. Mērenā asinsspiedienu (AS) pazeminošā iedarbība laika gaitā saglabājās, un visās terapijas grupās pētījuma 24. nedēļā līdzīgam skaitam pacientu sistoliskais AS bija < 130 mm/Hg vai diastoliskais AS bija < 80 mm/Hg.

Sirds-asinsvadu sistēmas drošums

Saskaņā ar triju pētījumu apvienotajiem rezultātiem par sirds-asinsvadu sistēmas (SAS) notikumiem, kas tika vērtēti un apstiprināti kā SAS notikumi, saksagliptīna, dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupā tika ziņots 1,0 % personu, saksagliptīna un metformīna kombinācijas grupā 0,6 % personu, un dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupā 0,9 % personu.

Pētījumi par sirds-asinsvadu sistēmas slimību iznākumiem 2. tipa cukura diabēta slimniekiem

Saksagliptīna un dapagliflozīna kombinācijas ietekme uz sirds-asinsvadu sistēmas slimību iznākumiem nav pētīta.

Pētījums “Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-thrombolysis in myocardial infarction” (SAVOR)

SAVOR bija pētījums par SAS patoloģiju iznākumiem 16 492 pacientiem ar HbA1c līmeni no $\geq 6,5$ % līdz < 12 % (12 959 pacientiem bija diagnosticēta SAS slimība; 3533 pacientiem bija tikai vairāki riska faktori), kuriem tika randomizēti nozīmēts saksagliptīns (n = 8280) vai placebo (n = 8212) papildus reģionālajiem aprūpes standartiem attiecībā uz HbA1c vai SAS riska faktoriem. Pētījuma populācijā bija 8561 vismaz 65 gadus vecs pacients un 2330 vismaz 75 gadus vecu pacientu ar normālu nieru darbību vai viegliem tās traucējumiem (n = 13 916), vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (n = 2240) vai smagiem nieru darbības traucējumiem (n = 336).

Primārais drošuma (vismaz līdzvērtības) un efektivitātes (pārākuma) mērķa kritērijs bija apvienotais mērķa kritērijs - laiks līdz parādās pirmās jebkuras no šādām smagām ar SAS saistītajām blakusparādībām (*major adverse cardiovascular events*- MACE): SAS patoloģijas izraisītai nāvei, neletālam miokarda infarktā vai neletālam išēmiskam insultam.

Pēc vidēji divus gadus ilgas novērošanas pētījumā tika sasniegts primārais drošumu raksturojošais mērķa kritērijs – pierādījumi tam, ka saksagliptīns pēc pievienošanas izmantotajai pamatterapijai salīdzinājumā ar placebo nepalielina risku 2. tipa cukura diabēta slimnieku sirds-asinsvadu sistēmai.

Netika novērots ieguvums saistībā ar MACE vai jebkura iemesla izraisītas nāves sastopamību.

Viena apvienotā sekundārā rezultāta – stacionēšanas sirds mazspējas dēļ- sastopamība saksagliptīna grupā bija lielāka (3,5 %) nekā placebo grupā (2,8 %), un nominālā statistiskā nozīmība bija par labu placebo (RA = 1,27 (95 % TI (1,07;1,51); p = 0,007). Saistībā ar saksagliptīna terapiju nebija iespējams identificēt klīniski nozīmīgus un nepārprotamus prognostiskus relatīvā riska palielināšanās faktorus. Personas, kam neatkarīgi no terapijas veida ir lielāks risks tikt stacionētiem sirds mazspējas dēļ, iespējams, varētu identificēt, izmantojot zināmos sirds mazspējas riska faktorus, piemēram, sirds mazspēju anamnēzē pirms pētījuma uzsākšanas vai nieru darbības traucējumus. Tomēr saksagliptīnu lietojušajiem pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē vai nieru darbības traucējumiem pētījuma sākumā salīdzinājumā ar placebo lietotajiem nebija lielāks risks saistībā ar apvienotajiem primārajiem un sekundārajiem mērķa kritērijiem vai jebkura iemesla izraisītu nāvi.

Vēl viens sekundārais mērķa kritērijs – jebkura iemesla izraisīta nāve, saksagliptīna grupā tika novērota 5,1% gadījumu un placebo grupā - 4,6 % gadījumu. Visās terapijas grupās sirds-asinsvadu sistēmas patoloģiju izraisītas nāves gadījumu sastopamība bija līdzīga. Tika novērota skaitliski nelīdzsvarota ar sirds-asinsvadu sistēmas patoloģijām nesaistītu nāves gadījumu sastopamība, un saksagliptīna grupā šādu gadījumu bija vairāk (1,8%) nekā placebo grupā (1,4 %) (RA = 1,27 (95 % TI (1,00;1,62); p = 0,051).

Dapagliflozīna ietekme uz sirds-asinsvadu sistēmas notikumiem (pētījums DECLARE)

Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) bija starptautisks, daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts klīniskais pētījums, lai noteiktu dapagliflozīna ietekmi uz kardiovaskulārajiem iznākumiem salīdzinājumā ar placebo, pievienojot to pacienta lietotajai pamatterapijai. Visiem pacientiem bija 2. tipa cukura diabēts un vai nu vismaz divi papildu kardiovaskulāra riska faktori (vecums no 55 gadiem vīriešiem vai no 60 gadiem sievietēm un vismaz viens no sekojošiem riska faktoriem – dislipidēmija, hipertensija vai pašreizēja tabakas lietošana), vai arī pierādīta kardiovaskulāra slimība.

No 17160 randomizētiem pacientiem 6974 (40,6 %) pacientiem bija pierādīta kardiovaskulāra slimība, bet 10 186 (59,4 %) pacientiem diagnosticētas kardiovaskulāras slimības nebija. 8582 pacienti tika randomizēti 10 mg dapagliflozīna grupā, bet 8578 pacienti – placebo grupā, un novērošanas ilguma mediāna bija 4,2 gadi.

Pētījuma populācijā vidējais vecums bija 63,9 gadi, un 37,4 % bija sievietes. Pavisam 22,4 % pacientu cukura diabēts bija ≤5 gadus, un vidējais cukura diabēta ilgums bija 11,9 gadi. Vidējais HbA1c bija 8,3 %, bet vidējais KMI – 32,1 kg/m².

Pētījuma sākumā 10,0 % pacientu anamnēzē bija sirds mazspēja. Vidējais aGFĀ bija 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4 % pacientu aGFĀ bija <60 ml/min/1,73 m², bet 30,3 % pacientu bija mikro- vai makroalbuminūrija (albumīna un kreatinīna attiecība urīnā [AKAU] attiecīgi no ≥ 30 līdz ≤ 300 mg/g vai >300 mg/g).

Vairums pacientu (98 %) pētījuma sākumā lietoja vismaz vienas pretdiabēta zāles, kas ietver metformīnu (82 %), insulīnu (41 %) un sulfonilurīnvielas atvasinājumus (43 %).

Primārie mērķa kritēriji bija laiks līdz pirmajam saliktā mērķa kritērija, ko veidoja kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve, miokarda infarkts vai išēmisks insults (MACE), notikumam, un laiks līdz pirmajam saliktā mērķa kritērija, ko veidoja ar sirds mazspēju saistīta hospitalizācija vai kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve, notikumam. Sekundārie mērķa kritēriji bija saliktais nieru mērķa kritērijs un jebkāda cēloņa izraisīta mirstība.

Būtiski nevēlami kardiovaskulārie notikumi

Vērtējot salikto mērķa kritēriju, ko veidoja kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve, miokarda infarkts un išēmisks insults, 10 mg dapagliflozīna bija vismaz līdzvērtīgi ar placebo (vienpusējais $p < 0,001$).

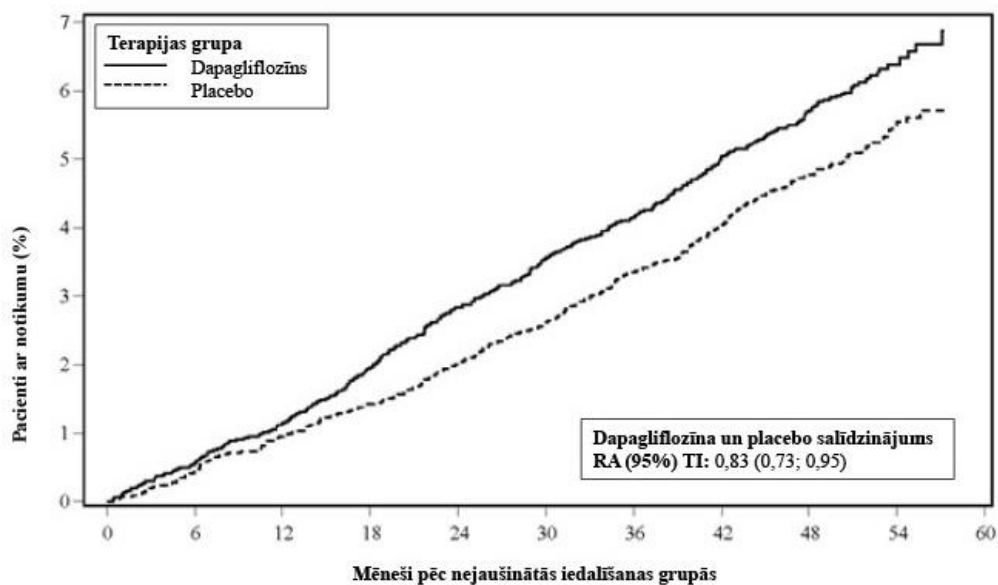
Sirds mazspēja vai kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve

Vērtējot spēju novērst salikto mērķa kritēriju, ko veidoja ar sirds mazspēju saistīta hospitalizācija vai kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve, 10 mg dapagliflozīna bija pārāki par placebo (1. attēls).

Atšķirību starp terapijas grupām noteica galvenokārt ietekme uz ar sirds mazspēju saistīto hospitalizāciju, bet ietekme uz kardiovaskulāru cēloņu izraisīto mirstību terapijas grupās neatšķīrās (2. attēls).

Labvēlīgu dapagliflozīna ietekmi salīdzinājumā ar placebo novēroja gan pacientiem ar pierādītu kardiovaskulāru slimību un pacientiem bez tās, gan pacientiem ar sirds mazspēju pētījuma sākumā un pacientiem bez tās, un tā bija konsekventa visās galvenajās pacientu apakšgrupās, tostarp apakšgrupās atkarībā no vecuma, dzimuma, nieru darbības (aGFĀ) un reģiona.

1. attēls. Laiks līdz pirmajai ar sirds mazspēju saistītai hospitalizācijai vai kardiovaskulāru cēloņu izraisītai nāvei



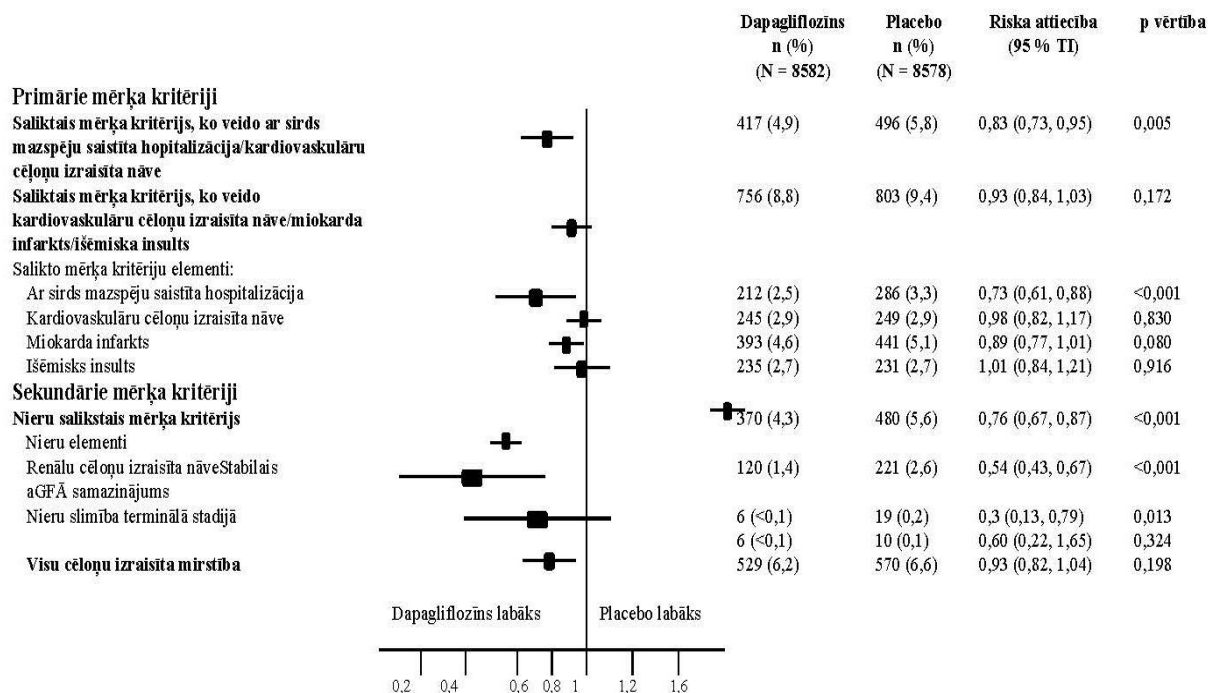
Riskam pakļauto pacientu skaits

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

Riskam pakļautie pacienti ir to pacientu skaits, kuriem perioda sākumā bija risks. RA – risku attiecība; TI – ticamības intervāls.

2. attēlā parādīti rezultāti attiecībā uz primārajiem un sekundārajiem mērķa kritērijiem. Dapagliflozīna pārākums pār placebo netika pierādīts MACE ($p=0,172$). Tādējādi nieru saliktais mērķa kritērijs un jebkāda cēloņa izraisīta mirstība netika pārbaudīta apstiprinošas pārbaudes procedūras ietvaros.

2. attēls. Terapijas ietekme uz primārajiem saliktajiem mērķa kritērijiem, atsevišķiem to komponentiem, kā arī sekundārajiem mērķa kritērijiem un to komponentiem



Salikto nieru mērķa kritēriju veidoja šādi komponenti – stabils pierādīts aGFĀ samazinājums par $\geq 40\%$ līdz aGFĀ < 60 ml/min/1,73m² un/vai nieru slimība terminālā stadijā (dialīze ≥ 90 dienas vai nieru transplantācija, stabils pierādīts aGFĀ < 15 ml/min/1,73 m²), un/vai nieru vai kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve. p vērtības ir abpusējas. Sekundārajam mērķa kritērijam un atsevišķajiem mērķa kritēriju elementiem norādītas nominālās p vērtības. Laiks līdz pirmajam notikumam tika analizēts ar Koksas proporcionālo risku modeli. Pirmo notikumu skaits atsevišķo komponentu gadījumā ir katra komponenta pirmo notikumu patiesais skaits, tādēļ atsevišķo komponentu summa neatbilst notikumu skaitam saliktajā mērķa kritērijā.

TI – ticamības intervāls

Nefropātija

Dapagliflozīns samazināja saliktā mērķa kritērija, ko veidoja pierādīts stabils aGFĀ samazinājums, nieru slimība terminālā stadijā, nieru vai kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve, gadījumu rašanās biežumu. Atšķirību starp grupām noteica galvenokārt ar nieru komplikācijām saistīto komponentu (stabils aGFĀ samazinājums, nieru slimība terminālā stadijā un nieru cēloņu izraisīta nāve) gadījumu skaita samazināšanās (2.attēls).

Dapagliflozīna terapijas grupā riska attiecība laikam līdz nefropātijai (stabils aGFĀ samazinājums, nieru slimība terminālā stadijā un nieru cēloņu izraisīta nāve) salīdzinājumā ar placebo bija 0,53 (95 % TI: 0,43; 0,66).

Turklāt dapagliflozīns samazināja jaunas stabilas albuminūrijas rašanās risku (risks attiecība 0,79 [95 % TI: 0,72; 0,87]) un sekmēja lielāku makroalbuminūrijas mazināšanos (risks attiecība 1,82 [95 % TI: 1,51; 2,20]), salīdzinot ar placebo.

Nieru darbības traucējumi

Vidēji smagi nieru darbības traucējumi HNS 3A (aGFĀ no ≥ 45 līdz < 60 ml/min/1,73 m²)

Dapagliflozīns

Dapagliflozīna efektivitāte tika vērtēta īpašā pētījumā par diabēta slimniekiem ar aGFĀ no ≥ 45 līdz < 60 ml/min/1,73 m², kuru glikēmijas kontrole parastās aprūpes ietvaros bija neatbilstoša. Ārstēšana ar dapagliflozīnu radīja HbA1c pazemināšanos un ķermeņa masas samazināšanos, salīdzinot ar placebo (5. tabula).

5. tabula. 24 nedēļas ilga ar placebo kontrolēta pētījuma rezultāti par dapagliflozīna lietošanu diabēta slimniekiem ar aGFĀ no ≥ 45 līdz < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozīns ^a 10 mg	Placebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Sākotnēji (vidēji)	8,35	8,03
Pārmaiņa no sākotnējā rādītāja ^b	-0,37	-0,03
Atšķirība no placebo ^b (95% TI)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Ķermeņa masa (kg)		
Sākotnēji (vidēji)	92,51	88,30
Pārmaiņa procentos no sākotnējā rādītāja ^c	-3,42	-2,02
Pārmaiņu atšķirība procentos no placebo ^c (95% TI)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

^a Metformīns vai metformīna hidrohlorīds ietilpa parastajā aprūpē attiecīgi 69,4% un 64,0% pacientu dapagliflozīna un placebo grupās.

^b Mazākā vidējā kvadrāta vērtība, kas pielāgota sākotnējai vērtībai.

^c Atvasināts no mazākās vidējā kvadrāta vērtības, kas pielāgota sākotnējai vērtībai

* p<0,001

24. nedēļā terapija ar dapagliflozīnu parādīja glikozes līmeņa tukšā dūšā $-1,19$ mmol/l ($-21,46$ mg/dl) samazinājumu, salīdzinot ar $-0,27$ mmol/l ($-4,87$ mg/dl) placebo ($p \leq 0,001$), un sistoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī pazemināšanos $-4,8$ mmHg salīdzinājumā ar $-1,7$ mmHg placebo ($p < 0,05$).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Qtern pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās 2. tipa cukura diabēta gadījumos (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Saksagliptīna un dapagliflozīna kombinācija: kopumā saksagliptīna un dapagliflozīna farmakokinētika pēc lietošanas fiksētu devu kombinācijas formā salīdzinājumā ar saksagliptīna un dapagliflozīna neatkarīgu devu lietošanu netika klīniski nozīmīgi ietekmēta.

Tālāk aprakstītas tās fiksētu saksagliptīna un dapagliflozīna devu kombinācijas farmakokinētikas īpašības, kas nav minētas datos par saksagliptīna vai dapagliflozīna lietošanu.

Pēc vienas devas lietošanas tukšā dūšā veseliem brīvprātīgajiem ir apstiprināta Qtern 5 mg/10 mg tabletes bioekvivalence ar atsevišķām 5 mg saksagliptīna un 10 mg dapagliflozīna tabletēm. Dapagliflozīna, saksagliptīna un saksagliptīna galvenā metabolīta farmakokinētika veselu brīvprātīgo un 2. tipa cukura diabēta slimnieku organismā bija līdzīga.

Fiksētu saksagliptīna un dapagliflozīna devu kombinācijas lietošana kopā ar ļoti treknu ēdienu pat par 35 % samazina dapagliflozīna C_{max} un par aptuveni 1,5 stundām pagarina tā T_{max}, tomēr neietekmē tukšā dūšā novēroto AUC. Šīs pārmaiņas nav uzskatāmas par klīniski nozīmīgām. Uztura ietekme uz saksagliptīnu nav novērota. Šīs zāles var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Mijiedarbība ar citām zālēm

Saksagliptīna un dapagliflozīna kombinācija: mijiedarbības pētījumi saksagliptīna un dapagliflozīna fiksētās devas kombinācijai ar citām zālēm nav veikti. Šādi pētījumi ir veikti ar atsevišķajām aktīvajām vielām.

Saksagliptīns: *in vitro* veikto pētījumu laikā saksagliptīns un tā galvenais metabolīts neinhibēja CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 vai 3A4 un neinducēja CYP1A2, 2B6, 2C9 vai 3A4.

Dapagliflozīns: *in vitro* veikto pētījumu laikā dapagliflozīns neinhibēja citohroma P450 (CYP) izoenzīmu 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2D6 un CYP3A4 un neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4. Tādēļ nav paredzams, ka dapagliflozīns ietekmēs to vienlaikus lietoto zāļu metabolisko klīrensu, kuras metabolizē šie enzīmi.

Uzsūkšanās

Saksagliptīns: pēc lietošanas tukšā dūšā saksagliptīns strauji uzsūcas, un saksagliptīna, kā arī tā galvenā metabolīta maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta attiecīgi divu un četru stundu laikā (T_{max}). Saksagliptīna un tā galvenā metabolīta C_{max} un AUC vērtības palielinās proporcionāli saksagliptīna devas palielināšanai, un šī devu proporcionalitāte ir novērota, lietojot devas līdz 400 mg. Pēc 5 mg vienreizējas saksagliptīna devas lietošanas veselīgiem brīvprātīgajiem saksagliptīna un tā galvenā metabolīta AUC vidējās vērtības plazmā bija attiecīgi 78 ng h/ml un 214 ng h/ml. Attiecīgās C_{max} vērtības plazmā bija 24 ng/ml un 47 ng/ml. Viena pacienta organismā novērotās saksagliptīna C_{max} un AUC vērtību izmaiņu koeficienti bija < 12 %.

Dapagliflozīns: pēc perorālas lietošanas strauji un labi uzsūcas. Dapagliflozīna maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) pēc lietošanas tušā dūšā parasti tiek sasniegta divu stundu laikā. Līdzsvara stāvoklī dapagliflozīna C_{max} un AUC_τ ģeometriskās vidējās vērtības pēc 10 mg lielu dapagliflozīna devu lietošanas vienreiz dienā bija attiecīgi 158 ng/ml un 628 ng h/ml. Perorāli lietotas 10 mg lielas dapagliflozīna devas absolūtā biopieejamība ir 78 %.

Izkliede

Saksagliptīns: *in vitro* novērotā saksagliptīna un tā galvenā metabolīta saistīšanās ar cilvēka serumā esošajiem proteīniem ir maznozīmīga, tādēļ nav paredzams, ka dažādu patoloģiju (piemēram, nieru vai aknu darbības traucējumu) gadījumos novērojamās asinīs esošo proteīnu līmeņa pārmaiņas varētu ietekmēt saksagliptīna izkliedi. Saksagliptīna izklijes tilpums bija 205 l.

Dapagliflozīns: aptuveni 91 % dapagliflozīna saistās ar proteīniem. Dažādām patoloģijām (piemēram, nieru vai aknu darbības traucējumiem) nav raksturīga ietekme uz saistīšanos ar proteīniem. Līdzsvara apstākļos dapagliflozīna vidējais izklijes tilpums bija 118 l.

Biotransformācija

Saksagliptīna biotransformāciju galvenokārt pastarpina citohroms P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Saksagliptīna galvenais aktīvais metabolīts 5-OH saksagliptīns arī ir selektīvs un konkurējošs DPP-4 inhibitoru ar atgriezenisku iedarbību, un tā iedarbības intensitāte atbilst pusei no saksagliptīna iedarbības intensitātes.

Dapagliflozīns plaši metabolizējas, galvenokārt veidojoties neaktīvam metabolītam – 3-O-glikuronīdam. Dapagliflozīna 3-O-glikuronīdam vai citiem metabolītiem nav raksturīga glikozes līmeni pazeminoša darbība. Dapagliflozīna 3-O-glikuronīda veidošanās mediators ir aknu un nieru enzīms UGT1A9, un metabolisms ar CYP izoenzīmu starpniecību bija mazāk nozīmīgs klīrensa ceļš cilvēkiem.

Eliminācija

Saksagliptīna un tā galvenā metabolīta vidējais terminālais pusperiods plazmā ($t_{1/2}$) ir attiecīgi 2,5 un 3,1 stunda, un vidējā vērtība saistībā ar DPP-4 inhibīciju plazmā ir 26,9 stundas. Saksagliptīna eliminācija notiek gan ar nieru, gan aknu starpniecību. Pēc vienreizējas ar

^{14}C iezīmēta saksagliptīna devas lietošanas 24 %, 36 % un 75 % devas tika izvadīti saksagliptīna, tā aktīvā metabolīta un kopējās radioaktivitātes formā. Saksagliptīna vidējais klīrenss caur nierēm (~ 230 ml/min) bija ātrāks par vidējo aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu (~ 120 ml/min), un tas liecina par zināmu aktīvu ekskrēciju caur nierēm.

Dapagliflozīna vidējais terminālais pusperiods plazmā ($t_{1/2}$) pēc vienreizējas 10 mg lielas dapagliflozīna devas perorālas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem bija 12,9 stundas. Intravenozi ievadīta dapagliflozīna vidējā kopējā sistēmiskā klīrensa ātrums bija 207 ml/min. Dapagliflozīna un tā metabolītu eliminācija galvenokārt notiek saistībā ar ekskrēciju kopā ar urīnu, un tikai < 2 % dapagliflozīna devas tiek izvadīti neizmainītā veidā.

Linearitāte

Saksagliptīna un tā galvenā metabolīta $C_{\max}$ un AUC palielinās proporcionāli saksagliptīna devas lielumam. Pēc atkārtotas jebkura lieluma saksagliptīna devu lietošanas vienreiz dienā nozīmīga saksagliptīna vai tā galvenā metabolīta uzkrāšanās organismā nav novērota. 14 dienas pēc kārtas vienreiz dienā lietojot 2,5 mg–400 mg saksagliptīna devas, nav novērota nekāda ar devas lielumu un laiku saistīta saksagliptīna un tā galvenā metabolīta klīrensa atkarība.

Dapagliflozīna iedarbības intensitāte 0,1–500 mg devu intervālā palielinās proporcionāli devas palielināšanai, un, 24 nedēļas pēc kārtas lietojot atkārtotas dienas devas, dapagliflozīna farmakokinētika nemainījās.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Saksagliptīns: pēc vienreizējas saksagliptīna devas lietošanas pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (vai pacientiem ar NSTS), tā AUC vidējās vērtības, kas noteiktas, pamatojoties uz kreatinīna klīrensu, bija attiecīgi 1,2, līdz 2,1 un 4,5 reizes lielākas par AUC vērtībām pacientiem ar normālu nieru darbību. Palielinājās arī 5-OH-saksagliptīna AUC vērtības. Nieru darbības traucējumu smaguma pakāpe nav bijusi saistīta ar ietekmi uz saksagliptīna vai tā galvenā metabolīta $C_{\max}$.

Dapagliflozīns: līdzsvara stāvoklī pēc septiņas dienas ilgas 20 mg lielu dapagliflozīna devu lietošanas vienu reizi dienā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, kas noteikti pēc joheksola klīrensa no plazmas, dapagliflozīna vidējā sistēmiskās iedarbības intensitāte bija par attiecīgi 32 %, 60 % un 87 % lielāka nekā 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ar normālu nieru darbību. Līdzsvara stāvoklī 24 stundās kopā ar urīnu izvadītās glikozes daudzums bija izteikti atkarīgs no nieru funkcijas, un no to 2. tipa cukura diabēta slimnieku organisma, kam bija normāla nieru funkcija vai viegli, vidēji smagi vai smagi tās traucējumi, tika izvadīti attiecīgi 85, 52, 18 un 11 g glikozes dienā. Hemodialīzes ietekme uz dapagliflozīna ekskrēciju nav zināma.

Aknu darbības traucējumi

Saksagliptīns: pacientiem ar viegliem (pēc *Child-Pugh* klasifikācijas A klases), vidēji smagiem (pēc *Child-Pugh* klasifikācijas B klases) un smagiem (pēc *Child-Pugh* klasifikācijas C klases) aknu darbības traucējumiem saksagliptīna iedarbības intensitāte bija attiecīgi 1,1, 1,4 un 1,8 reizes lielāka, un tā metabolīta BMS-510849 iedarbības intensitāte bija par attiecīgi 22 %, 7 % un 33 % mazāka par to, kas novērota veseliem brīvprātīgajiem.

Dapagliflozīns: pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (attiecīgi pēc *Child-Pugh* klasifikācijas A vai B klases) dapagliflozīna vidējā $C_{\max}$ un AUC vērtība bija līdz attiecīgi par 12 % un 36 % lielāka nekā atbilstošiem veseliem kontroles brīvprātīgajiem. Šīs atšķirības netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (pēc *Child-Pugh* klasifikācijas C klases) dapagliflozīna vidējā $C_{\max}$ un AUC vērtība bija attiecīgi par 40 % un 67 % lielāka nekā atbilstošiem veseliem kontroles brīvprātīgajiem.

Gados vecāki pacienti

Saksagliptīns: gados vecākiem (65–80 gadus veciem) pacientiem saksagliptīna AUC bija par aptuveni 60 % lielāks nekā gados jaunākiem (18–40 gadus veciem) pacientiem. Šī atšķirība nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu, tādēļ saksagliptīna deva, pamatojoties tikai uz pacientu vecumu, nav jāpielāgo.

Dapagliflozīns: līdz 70 gadus veciem pacientiem tikai no vecuma atkarīga iedarbības intensitātes palielināšanās nav novērota, tomēr var būt paredzama ar vecumu saistītas nieru darbības pasliktināšanās izraisīta iedarbības intensitātes palielināšanās. Nav pietiekamu datu, lai izdarītu secinājumus par iedarbības intensitāti pacientiem pēc 70 gadu vecuma.

Dzimums

Saksagliptīns: sieviešu organismā saksagliptīna iedarbības intensitāte ir par aptuveni 25 % lielāka. Klīniski nozīmīgas saksagliptīna farmakokinētikas atšķirības vīriešu un sieviešu organismā nav novērotas.

Dapagliflozīns: aprēķināts, ka dapagliflozīna AUC_{ss} sievietēm ir par aptuveni 22 % lielāks nekā vīriešiem.

Rase

Saksagliptīns: rases piederība nav identificēta kā statistiski nozīmīgs līdzvērtīgais mainīgais saistībā ar saksagliptīna un tā metabolīta šķietamo klīrensu.

Dapagliflozīns: baltādainās, melnādainās un aziātu rases pacientu organismā klīniski nozīmīgas sistēmiskās iedarbības intensitātes atšķirības nav novērotas.

Ķermeņa masa

Saksagliptīns: ķermeņa masai ir maza un klīniski nenozīmīga ietekme uz saksagliptīna iedarbības intensitāti. Sieviešu organismā saksagliptīna iedarbības intensitāte ir par aptuveni 25 % lielāka. Šī atšķirība nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu.

Dapagliflozīns: konstatēts, ka, palielinoties ķermeņa masai, samazinās dapagliflozīna iedarbības intensitāte, tādēļ pacientiem ar mazu ķermeņa masu iedarbība var nedaudz pastiprināties, un pacientiem ar lielu ķermeņa masu iedarbība var būt nedaudz vājāka. Tomēr šīs iedarbības intensitātes atšķirības netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par saksagliptīna vai dapagliflozīna farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti vai kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Garastes makaku sugas pērtiķiem saksagliptīns ir izraisījis pārejošus ekstremitāšu (astes, pirkstu, sēklinieku maisiņa un/vai deguna) ādas bojājumus (krevelošanos, čūlas un nekrozi). Saksagliptīna un tā galvenā metabolīta līmenis, kas neizraisa iedarbību (NOEL), saistībā ar minētajiem bojājumiem ir attiecīgi vienu un divas reizes augstāks par cilvēkam ieteicamo devu (*recommended human dose*-RHD) 5 mg dienā. Minēto ādas bojājumu klīniskā nozīme nav zināma, un cilvēkam šādi bojājumi nav novēroti.

Visām pārbaudītajām dzīvnieku sugām, izmantojot iedarbības intensitāti, kas vismaz septiņas reizes lielāka par RHD, ir novērota ar imūnsistēmu saistīta minimāla neprogresējoša limfoida liesas, limfmezglu un kaulu smadzeņu hiperplāzija, kas nav radījusi nevēlamas sekas.

Saksagliptīna devas, kas četras reizes lielākas par NOEL un divas reizes lielākas par saksagliptīna un tā galvenā metabolīta iedarbības līmeni cilvēkam, attiecīgi RHD, ir toksiski iedarbojies uz suņu kuņģa-zarnu traktu. Toksicitāte izpaudās kā asiņainu vai gļotainu izkārnījumu veidošanās un enteropātija. Līdz 92. un 120. dienai pēc atnešanās ir novērota ietekme uz sievišķo un vīrišķo pēcnācēju ķermeņa masu.

Toksiska ietekme uz reprodukcijas spēju un attīstību

Saksagliptīns ietekmē žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti lielās devās izraisot nepārprotamas toksicitātes pazīmes. Neviena ar žurkām vai trušiem pārbaudītā saksagliptīna deva nav bijusi teratogēna. Lielas saksagliptīna devas žurkām izraisa lēnāku augļa iegurņa pārkaulošanos (kavētu attīstību) un augļa ķermeņa masas samazināšanos (vienlaikus tiek novērota toksiska ietekme uz mātes organismu). Minētās parādības ir novērojamas, ja devas 303 reizes lielākas par NOEL un 30 reizes lielākas par saksagliptīna un tā galvenā metabolīta iedarbības līmeni cilvēkam, attiecīgi RHD. Trušiem saksagliptīna ietekme izpaudās kā sīkas skeleta pārmaiņas, un tikai tad, kad tika lietotas mātes organismam toksiskas devas (158 reizes lielākas par NOEL un 224 reizes lielākas par saksagliptīna un tā galvenā metabolīta iedarbības līmeni cilvēkam, attiecīgi RHD). Pētījumā par žurku prenatalo un postnatalo attīstību saksagliptīns gadījumos, kad tā deva bija toksiska mātes organismam, izraisīja dzīvnieku mazuļu ķermeņa masas samazināšanos (488 reizes lielākas par NOEL un 45 reizes lielākas par saksagliptīna un tā galvenā metabolīta iedarbības līmeni cilvēkam, attiecīgi RHD). Līdz 92. un 120. dienai pēc atnešanās ir novērota ietekme uz sievišķo un vīrišķo pēcnācēju ķermeņa masu.

Dapagliflozīna tieša ievadīšana tikko no mātes atšķirti žurku jaunuļiem un netieša to pakļaušana dapagliflozīna iedarbībai grūsnības vēlīnajās stadijās (laikā, kas pēc cilvēka nieru nobriešanas stadijas atbilst cilvēka grūtniecības 2. un 3. trimestrim) un laktācijas periodā žurku pēcnācējiem bija saistīta ar biežākiem un/vai smagākiem nieru blodiņu un kanāliņu paplašināšanās gadījumiem.

Pētījumā ar juveniliem dzīvniekiem pēc dapagliflozīna tiešas ievadīšanas žurku jaunuļiem no 21. postnatālās dienas līdz 90. postnatālajai dienai saistībā ar jebkura lieluma devu lietošanu tika novērota nieru blodiņu un kanāliņu paplašināšanās (ar devas atkarīgu nieru masas palielināšanos un nieru makroskopisku palielināšanos). Mazākā ar jaunuļiem pārbaudītā deva bija ≥ 15 reižu lielāka par cilvēkam ieteicamo maksimālo devu. Dzīvnieku jaunuļiem novērotā nieru blodiņu un kanāliņu paplašināšanās arī pēc aptuveni mēnesi ilga atlabšanas perioda nebija pilnībā izzudusi.

Dapagliflozīna lietošana grūsnām žurkām no grūsnības 6. dienas līdz 21. dienai pēc atnešanās mazuļus *in utero* un visā laktācijas periodā pakļāva netiešai dapagliflozīna iedarbībai. Pieaugušiem dapagliflozīnu saņēmušu mātīšu pēcnācējiem novērota nieru blodiņu paplašināšanās sastopamības un smaguma pakāpes palielināšanās, tomēr tikai pēc vislielāko pārbaudīto devu lietošanas (kad dapagliflozīna iedarbības intensitāte mātes un mazuļa organismā bija attiecīgi 1415 un 137 reizes lielāka nekā šie rādītāji cilvēkam, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (*maximum recommended human dose* –MRHD). Cita veida toksiskā ietekme uz attīstību izpaudās kā ar devas lielumu saistīta mazuļu ķermeņa masas samazināšanās, kas tika novērota tikai pēc ≥ 15 mg/kg lielu dienas devu lietošanas (iedarbības intensitāte mazuļu organismā bija ≥ 29 reizes lielāka nekā šie rādītāji cilvēkam, lietojot MRHD). Toksiska ietekme uz mātes organismu tika novērota tikai lietojot lielākās pārbaudāmās devas, un pēc devas saņemšanas tika novērota pārejoša ķermeņa masas un apēstās barības daudzuma samazināšanās. NOAEL saistībā ar toksisku ietekmi uz attīstību pēc sistēmiskas iedarbības uz mātes organismu ir 19 reižu augstāks nekā šie rādītāji cilvēkam, lietojot MRHD.

Pētījumos par trušu embrija un augļa attīstību neviena no pārbaudītajām dapagliflozīna devām nav izraisījusi toksisku ietekmi ne uz mātes organismu, ne attīstību (maksimālās pārbaudītās devas sistēmiskās iedarbības līmenis bija 1191 reizi lielāka par MRHD). Žurkām dapagliflozīns nav bijis ne embriotēls, ne teratogēns, ja iedarbības līmenis bija līdz 1441 reizi lielāks nekā šie rādītāji cilvēkam, lietojot MRHD.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Laktoze
Magnija stearāts (E470b)
Dentālais silīcija dioksīds (E551)

Apvalks

Polivinilspirts (E1203)
Makrogols 3350 (E1521)
Titāna dioksīds (E171)
Talks (E553b)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Iespiedkrāsa

Šellaka
Indogokarmīna alumīnija laka (E132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PA/Al/PVH/alumīnija blisteri.
Iepakojumi ar 14, 28 un 98 apvalkotajām tabletēm kalendāra blisteros.
Iepakojumi ar 30 apvalkotajām tabletēm blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1108/001 14 apvalkotās tabletes

EU/1/16/1108/002 28 apvalkotās tabletes

EU/1/16/1108/003 98 apvalkotās tabletes

EU/1/16/1108/004 30 apvalkotās tabletes

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2016. gada 15. jūlijs.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

B. IZPLATĪŠANAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (MAH) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBIŅĀ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Qtern 5 mg/10 mg apvalkotās tabletes
saxagliptinum/dapagliflozinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur saksagliptīna hidrochlorīdu, kura daudzums atbilst 5 mg saksagliptīna, un dapagliflozīna propāndiols monohidrātu, kura daudzums atbilst 10 mg dapagliflozīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotās tabletes

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

qtern 5 mg/10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Qtern 5 mg/10 mg tabletes
saxagliptinum/dapagliflozinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA INFORMĀCIJA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
KALENDĀRA BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Qtern 5 mg/10 mg tabletes
saxagliptinum/dapagliflozinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA INFORMĀCIJA

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Qtern 5 mg/10 mg apvalkotās tabletes saxagliptinum/dapagliflozinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāšai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Qtern un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Qtern lietošanas
3. Kā lietot Qtern
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Qtern
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Qtern un kādam nolūkam to lieto

Qtern satur aktīvās vielas saksagliptīnu un dapagliflozīnu. Abas šīs vielas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par iekšķīgi lietojamiem pretdiabēta līdzekļiem. Šīs zāles tiek iekšķīgi lietotas pret diabētu.

Qtern pieaugušajiem pēc 18 gadu vecuma tiek lietots pret diabēta formu, ko sauc par 2. tipa cukura diabētu. Ja Jums ir 2. tipa cukura diabēts, Jūsu aizkuņģa dziedzeris neražo pietiekami daudz insulīna vai arī Jūsu organisms nespēj pareizi izmantot saražoto insulīnu, tādēļ Jūsu asinīs rodas augsts cukura līmenis. Qtern sastāvā esošās divas aktīvās vielas darbojas dažādos veidos palīdzot kontrolēt cukura līmeni asinīs un kopā ar urīnu izvadīt lieko cukuru no organisma.

Qtern 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai ir lietojams, kad:

- saksagliptīna vai dapagliflozīna lietošana kopā ar metformīnu un (vai) sulfonilurīnvielas atvasinājumu nespēj nodrošināt Jūsu diabēta kontroli;
- Jūs jau tiekat ārstēti ar saksagliptīnu un dapagliflozīnu, tos lietojot kā atsevišķas tabletes. Ārsts Jums var lūgt pāriet uz šo zāļu lietošanu.

Ir būtiski turpināt ievērot ārsta, farmaceita vai medmāšas ieteikumus par diētu un fizisko slodzi.

2. Kas Jums jāzina pirms Qtern lietošanas

Nelietojiet Qtern šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret saksagliptīnu, dapagliflozīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir bijušas nopietnas alerģiskas reakcijas pret jebkurām citām līdzīgām zālēm (piemēram, DPP-4 inhibitoriem kā sitagliptīns, linagliptīns, alogliptīns vai SGLT-2 inhibitoriem kā kanagliflozīns, empagliflozīns), ko esat lietojis, lai asinīs kontrolētu cukura līmeni.

Nelietojiet šīs zāles, ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums. Ja Jums ir kādas šaubas, pirms Qtern lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Qtern lietošanas un ārstēšanās laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir vai agrāk ir bijusi aizkuņģa dziedzera slimība, kas tiek saukta par pankreatītu. Iespējamās pankreatīta pazīmes ir norādītas 4. punktā;
- ja Jūs lietojat zāles asinsspiediena pazemināšanai (prehipertensijas līdzekļus) un Jums anamnēzē ir zems asinsspiediens (hipotensija). Sīkāka informācija ir sniegta apakšpunktā “Citas zāles un Qtern” zemāk;
- ja Jūsu asinīs ir ļoti augsts cukura līmenis, kas var izraisīt organisma dehidratāciju (pārāk lielu organisma šķidruma zudumu). Dehidratācijas iespējamo pazīmju saraksts ir norādīts 4. punkta sākumā. Ja Jums ir kāda no šīm pazīmēm, pirms sākt lietot Qtern, informējiet par tām savu ārstu;
- ja Jums ir vai attīstās slikta dūša, vemšana vai drudzis, vai ja nespējat ēst vai dzert. Šie stāvokļi var izraisīt dehidratāciju. Ārsts Jums var lūgt līdz atlabšanai pārtraukt lietot Qtern, lai nepieļautu dehidratāciju;
- ja Jums ir vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir strauja ķermeņa masas samazināšanās, slikta dūša vai vemšana, sāpes vēderā, pārmērīgas slāpes, strauja un dziļa elpošana, apjukums, neparasta miegainība vai noguruma sajūta, salda smaka no mutes, salda vai metāliska garša mutē, vai urīna vai sviedru smakas pārmaiņas, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu. Šie simptomi var norādīt uz diabētisku ketoacidozi – retu, bet smagu, dažreiz dzīvībai bīstamu, cukura diabēta izraisītu patoloģiju, kas raksturīga ar analīžu laikā atklājamu paaugstinātu ketonvielu līmeni urīnā vai asinīs. Diabētiskas ketoacidozes rašanās risks var būt lielāks pēc ilgstošas badošanās, pārmērīgas alkoholisko dzērienu lietošanas, dehidratācijas, pēkšņas insulīna devas samazināšanas, vai, ja plašas operācijas vai nopietnas slimības dēļ ir palielinājusies nepieciešamība pēc insulīna;
- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts – diabēta forma, kuras gadījumā Jūsu organisms vispār neražo insulīnu. Qtern nedrīkst lietot šīs slimības ārstēšanai;
- ja Jums ir vai ir bijusi nopietna paaugstinātas jutības (alerģiska) reakcija vai ir aizdomas par to. Nopietnas alerģiskas reakcijas pazīmes ir norādītas 4. punktā;
- ja Jums bieži mēdz būt urīnceļu infekcijas;
- ja Jūsu anamnēzē ir nopietna sirds slimība;
- ja Jums ir sirds mazspēja vai ja Jums ir citi sirds mazspējas riska faktori, piemēram, nieru darbības traucējumi. Ārsts Jūs informēs par sirds mazspējas pazīmēm un simptomiem. Starp iespējamajiem simptomiem ir arī arvien vairāk izteikts elpas trūkums, strauja ķermeņa masas palielināšanās un pēdu tūska. Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, par tiem nekavējoties jāinformē ārsts, farmaceits vai medmāsa.
- ja Jums ir stipras locītavu sāpes;
- ja Jums ir stāvoklis, kas vājina organisma spēju pretoties infekcijām, piemēram, ja Jums ir tāda slimība kā AIDS vai ja Jums ir transplantēts kāds orgāns;
- ja lietojat zāles asinīs esošā cukura līmeņa pazemināšanai, piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumus (skatīt “Citas zāles un Qtern”).

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums vai neesat pārliecināts, pirms Qtern lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Bieža diabēta komplikācija ir ādas bojājumi (tādi kā čūlas). Izsitumi novēroti pēc abu - gan saksagliptīna, gan dapagliflozīna lietošanas, lietojot tos atsevišķi (skatīt 4. punktu). Jums ir ieteicams ievērot ārsta vai medmāsas norādījumus par ādas kopšanu. Sazinieties ar ārstu, ja uz ādas rodas pūslīši, jo tas var liecināt par stāvokli, ko sauc par bullozo pemfigoīdu. Ārsts var lūgt pārtraukt Qtern lietošanu.

Līdzīgi kā visiem pacientiem ar cukura diabētu ir svarīgi pārbaudīt Jūsu pēdas regulāri un ņemt vērā visus veselības aprūpes speciālista padomus par pēdu kopšanu.

Ja Jums rodas tādi simptomi kā ārējo dzimumorgānu vai apvidus starp ārējiem dzimumorgāniem un anālo atveri sāpes, jutīgums, apsārtums vai pietūkums kopā ar drudzi vai vispārēji sliktu pašsajūtu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Šie simptomi var liecināt par retu, bet nopietnu vai pat dzīvībai

bīstamu infekciju, ko sauc par starpenes nekrotizējošo fasciītu jeb Furnjē gangrēnu un kuras gadījumā tiek bojāti zemādas audi. Furnjē gangrēna jāārstē nekavējoties.

Nieru darbība

Pirms uzsākt Qtern lietošanu, jāpārbauda nieru darbība. Šo zāļu lietošanas laikā ārsts vienreiz gadā pārbaudīs Jūsu nieru darbību, bet tad, ja Jums paslikstināsies nieru darbība, tas notiks biežāk.

Urīna analīzes

Qtern iedarbības dēļ tā lietošanas laikā Jūsu urīna analīžu rezultāti būs pozitīvi attiecībā uz cukura klātbūtni.

Bērni un pusaudži

Bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam Qtern nav ieteicams, jo tā lietošana šādiem pacientiem nav pētīta.

Citas zāles un Qtern

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši būtiski ir informēt ārstu:

- ja lietojat zāles, lai palielinātu ūdens izvadīšanu no organisma (diurētiskos līdzekļus).
- ja lietojat citas zāles, kas pazemina cukura līmeni Jūsu asinīs, piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumus (piemēram, glimepirīdu). Ārsts var vēlēties samazināt šo otru zāļu devu, lai nepieļautu pārmērīgu cukura daudzumu samazināšanos Jūsu asinīs (hipoglikēmiju);
- ja lietojat litiju, jo Qtern var samazināt litija daudzumu asinīs;
- ja lietojat citas zāles, kas satur jebkuru tālāk minēto aktīvo vielu, kas var ietekmēt Qtern noārdīšanos Jūsu organismā. Ārsts var Jūs lūgt biežāk pārbaudīt cukura līmeni asinīs, ja lietojat šīs zāles:
 - karbamazepīnu, fenobarbitālu vai fenitoīnu. Šīs zāles var tikt lietotas krampju lēkmju vai hronisku sāpju kontrolei;
 - steroīdo līdzekli- deksametazonu. Tas var tikt lietots dažādu organisma daļu un orgānu iekaisumu ārstēšanai;
 - rifampicīnu. Tas ir antibiotisks līdzeklis infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai;
 - ketokonazolu. Tas var tikt lietots sēnīšu infekciju ārstēšanai;
 - diltiazemu. Šīs zāles var tikt lietotas stenokardijas (sāpju krūškurvī) ārstēšanai un asinsspiediena pazemināšanai;

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums vai neesat pārliecināts, pirms Qtern lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Qtern lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama un Jūsu ārsts lūgs Jums pārtraukt lietot šīs zāles, ja Jums iestājas grūtniecība. Konsultējieties ar savu ārstu par to, kā grūtniecības laikā vislabāk kontrolēt cukura līmeni asinīs.

Nelietojiet Qtern, ja Jūs barojat bērnu ar krūti. Nav zināms, vai šīs zāles cilvēkam izdalās mātes pienā. Ja plānojat barot ar krūti vai jau to darāt, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka šīs zāles ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Qtern lietošanas laikā Jums ir reiboņa sajūta, nevadiet transportlīdzekli un nestrādājiet ar instrumentiem vai iekārtām. Šo zāļu lietošana kopā ar citām zālēm, kas pazemina cukura līmeni Jūsu asinīs, piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumu, var arī pārmērīgi pazemināt cukura līmeni asinīs (izraisīt hipoglikēmiju). Tas var izraisīt tādus simptomus kā trīce, svīšana un redzes pārmaiņas, kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un strādāt ar iekārtām.

Qtern satur laktozi

Qtern satur laktozi (piena cukuru). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles konsultējieties ar ārstu.

Qtern satur nātriju

Qtern satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Qtern

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Cik daudz lietot

- Ieteicamā deva ir viena tablete dienā.

Šo zāļu lietošana

- Šī tablete jānorij vesela, uzdzerot pusglāzi ūdens.
- Šo tableti Jūs varat lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.
- Šo tableti Jūs varat lietot jebkurā dienas laikā, tomēr mēģiniet to lietot katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Tas palīdzēs Jums atcerēties lietot zāles.

Ārsts Jums var parakstīt citas zāles, lai samazinātu cukura daudzumu Jūsu asinīs. Atcerieties, ka citas zāles jālieto tā, kā to noteicis ārsts. Tas vislabāk palīdzēs Jūsu veselībai.

Diēta un fiziskā slodze

Lai kontrolētu cukura diabētu, Jums jāturpina ievērot diētu un ieteikumus par fizisko slodzi pat tad, ja lietojat šīs zāles. Tādēļ ir būtiski turpināt ievērot ārsta, farmaceita vai medmāsas ieteikumus par diētu un fizisko slodzi. Ja ievērojat diētu diabēta slimnieku ķermeņa masas kontrolei, ir īpaši būtiski turpināt tās ievērošanu Qtern lietošanas laikā.

Ja esat lietojis Qtern vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Qtern tabletes vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi šo zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Qtern

Kā rīkoties, ja esat aizmirsis ieņemt tableti.

- Ja kopš plānotā devas lietošanas laika ir pagājušas mazāk kā 12 stundas, lietojiet Qtern devu, tiklīdz par to atceraties, un pēc tam parastajā laikā lietojiet nākamo devu.
- Ja kopš plānotā zāļu lietošanas laika ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas, aizmirsto devu izlaidiet un pēc tam parastajā laikā lietojiet nākamo devu.
- Nelietojiet dubultu Qtern devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Qtern

Nepārtrauciet Qtern lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu. Nelietojot šīs zāles, asinīs var paaugstināties cukura līmenis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums ir kāda no tālāk minētajām nopietnajām nevēlamajām blakusparādībām, nekavējoties pārtrauciet Qtern lietošanu un dodieties pie ārsta:

- **Nopietnas alergiskas reakcijas iespējamie simptomi (anafilaktiska reakcija, angioedēma),** kas novērojami reti (var rasties ne vairāk kā vienam no 1000 cilvēkiem):
 - izsitumi;
 - reljefi sarkani plankumi uz Jūsu ādas (nātrene);
 - sejas, lūpu, mēles un rīkles tūska, kas var izraisīt elpošanas vai rīšanas traucējumus.

Jūsu ārsts var parakstīt Jums zāles alergisko reakciju ārstēšanai un citas zāles pret diabētu.

- **Pankreatīts,** novērots retāk (var rasties ne vairāk kā vienam no 100 cilvēkiem): stipras un nepārejošas sāpes vēderā (kuņģa apvidū), kas var izstarot uz muguru, kā arī slikta dūša un vemšana, tās var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma pazīmes.

- **Urīnceļu infekcijas,** novērotas bieži (var rasties ne vairāk kā vienam no 10 cilvēkiem): Smagas urīnceļu infekcijas pazīmes ir:

- drudzis un/vai drebuļi;
- dedzināšanas sajūta urinējot;
- muguras vai sānu sāpes.

Ja konstatējat asinis urīnā, kas sastopamas retāk, nekavējoties informējiet par to savu ārstu.

- **Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija),** novērota ļoti bieži (var rasties vairāk nekā vienam no 10 cilvēkiem), ja Qtern tiek lietots vienlaikus ar citām pretdiabēta zālēm, par kurām zināms, ka tās izraisa hipoglikēmiju.

Zema asinīs esošā cukura līmeņa pazīmes ir:

- trīce, svīšana, ļoti izteikta trauksmes sajūta, ātra sirdsdarbība;
- izsalkuma sajūta, galvassāpes, redzes pārmaiņas;
- noskaņojuma pārmaiņas vai apjukuma sajūta.

Ārsts Jums pateiks, kā novērst zemu cukura līmeni asinīs un kā rīkoties, ja rodas iepriekšminētās pazīmes.

- **Diabētiskā ketoacidoze,** novērota reti .

Šīs ir diabētiskās ketoacidozes pazīmes (skatīt arī 2. punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”):

- paaugstināts ketonvielu līmenis urīnā vai asinīs;
- strauja ķermeņa masas samazināšanās;
- slikta dūša vai vemšana;
- sāpes vēderā;
- pārmērīgas slāpes;
- strauja un dziļa elpošana;
- apjukums;
- neparasta miegainība vai noguruma sajūta;
- salda smaka no mutes, salda vai metāliska garša mutē, vai urīna vai sviedru smakas pārmaiņas.

Tā ir iespējama neatkarīgi no glikozes līmeņa asinīs. Ārsts var nolemt uz laiku vai pilnībā pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Qtern.

- **Starpenes nekrotizējošs fasciīts** jeb Furnjē gangrēna, nopietna ārējo dzimumorgānu vai apvidus starp ārējiem dzimumorgāniem un anālo atveri mīksto audu infekcija, novērots ļoti reti (var rasties ne vairāk kā vienam no 10 000 cilvēkiem).

Ja Jums ir kāda no iepriekšminētajām nopietnajām nevēlamajām blakusparādībām, nekavējoties pārtrauciet Qtern lietošanu un nekavējoties dodieties pie ārsta vai medmāsas.

Citas blakusparādības, kas iespējamās, lietojot tikai Qtern vai tā kombināciju ar metformīnu. Ļoti bieži:

- augšējo elpceļu infekcija, tai skaitā:
 - augšējo elpceļu vai plaušu infekcija;
 - deguna blakusdobumu infekcija ar sāpēm un pilnuma sajūtu aiz vaigiem un virs acīm (sinusīts);

- deguna vai rīkles iekaisums (nazofaringīts) ar tādām pazīmēm kā saaukstēšanās sajūta vai kakla iekaisums;

Bieži:

- dzimumorgānu infekcija (piena sēnīte). Tās iespējamās pazīmes ir kairinājums, nieze, neparasti izdalījumi vai smaka);
- muguras sāpes;
- neparasti liels izvadītā urīna daudzums vai biežāka nepieciešamība urinēt;
- asinīs esošā holesterīna vai taukvielu daudzuma pārmērīgums (uzrāda analīžu rezultāti);
- palielināts eritrocītu skaits asinīs (uzrāda analīžu rezultāti);
- samazināts kreatinīna klīrenss caur nierēm (uzrāda analīžu rezultāti) ārstēšanas sākumā;
- reibonis;
- noguruma sajūta;
- stipras locītavu sāpes (artralģija);
- kuņģa sāpes un gremošanas traucējumi (dispepsija);
- slikta dūša;
- caureja;
- kuņģa vai zarnu iekaisums (gastroenterīts), ko parasti izraisa infekcija;
- galvassāpes, muskuļu sāpes (mialģija);
- vemšana, kuņģa iekaisums (gastrīts);
- izsitumi.

Retāk:

- pārlietu liels ķermeņa šķidruma zudums (dehidratācija, pazīmes var būt izteikts sausums vai lipīgums mutē, mazs urīna daudzums vai tā nav vispār, vai ātra sirdsdarbība);
- slāpes;
- aizcietējums;
- pamošanās naktī, lai urinētu;
- mutes sausums;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ārstēšanas sākumā (uzrāda analīžu rezultāti);
- paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs ārstēšanas sākumā (uzrāda analīžu rezultāti);
- ādas izsitumi, arī reljefi izsitumi, ādas kairinājums vai nepatīkama nieze;
- grūtības panākt vai saglabāt erekciju (erektilā disfunkcija);
- sēnīšu infekcija;
- paaugstinātas jutības reakcijas;
- nieze dzimumorgānu rajonā (dzimumorgānu nieze vai vulvovagināla nieze) vai diskomforta sajūta urinējot.

Ļoti reti

- nieru iekaisums (tubulointerstiālais nefrīts).

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- pūslīšu veidošanās uz ādas (bullozais pemfigoīds).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Qtern

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera vai kastītes pēc apzīmējuma “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Qtern satur

- Aktīvās vielas ir saksagliptīns un dapagliflozīns.
Katra tablete satur saksagliptīna hidrohlorīdu, kas atbilst 5 mg saksagliptīna un dapagliflozīna propāndiola monohidrātu, kura daudzums atbilst 10 mg dapagliflozīna.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - tabletes kodolā – mikrokristāliskā celuloze (E460i), kroskarmelozes nātrija sāls (E468) (skatīt 2.sadaļā “Qtern satur nātriju”), laktoze (skatīt 2. punktu, “Qtern satur laktozi”), magnija stearāts (E470b) un dentālais silīcija dioksīds (E551);
 - apvalkā – polivinilspirts (E1203), makrogols 3350 (E1521), titāna dioksīds (E171), talks (E553b), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un sarkanais dzelzs oksīds (E172);
 - apdrukas tinte – šellaka un indogokarmīna alumīnija laka (E132).

Qtern ārējais izskats un iepakojums

Qtern 5 mg/10 mg apvalkotās tabletes ir gaišbrūnas vai brūnas, abpusēji izliektas apvalkotas 0,8 cm diametra apaļas tabletes ar zilu tintes uzdruku “5/10” vienā pusē un “1122” otrā pusē.

Qtern 5 mg/10 mg tabletes ir pieejamas alumīnija kalendāra blisteros, iepakojumos ar 14, 28 vai 98 apvalkotajām tabletēm, un alumīnija blisteros, iepakojumos ar 30 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valsts tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

Ražotājs

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 4455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Lielbritānija (Norther Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.