

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Qtern 5 mg/10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat saxagliptinehydrochloride, overeenkomend met 5 mg saxagliptine en dapagliflozineproopaandiolmonohydraat, overeenkomend met 10 mg dapagliflozine.

Hulpstof met bekend effect

Elke 5 mg/10 mg tablet bevat 40 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Licht bruine tot bruine, biconvexe, ronde (diameter 0,8 cm) filmomhulde tablet, op de ene zijde “5/10” en op de andere zijde “1122” geprint met blauwe inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Qtern (de vaste dosiscombinatie van saxagliptine en dapagliflozine) is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten van 18 jaar en ouder met type 2-diabetes mellitus:

- ter verbetering van de bloedglucoseregulatie wanneer metformine en/of sulfonyleureum (SU) en een van de afzonderlijke componenten van Qtern geen adequate verbetering geven van de bloedglucoseregulatie;
- wanneer er al wordt behandeld met de combinatie dapagliflozine en saxagliptine als afzonderlijke componenten.

(Zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1 voor de beschikbare data over bestudeerde combinaties).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is eenmaal daags een tablet van 5 mg saxagliptine / 10 mg dapagliflozine (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Gemiste dosis

Wanneer een dosis wordt gemist en het duurt ≥ 12 uur tot de volgende dosis, dan dient de dosis alsnog te worden ingenomen. Wanneer een dosis wordt gemist en het duurt < 12 uur tot de volgende dosis, dan dient de gemiste dosis overgeslagen te worden en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip te worden genomen.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Nierinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen op basis van de nierfunctie.

Qtern dient niet gebruikt te worden bij patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) aanhoudend < 45 ml/min of bij patiënten met terminaal nierfalen (ESRD) (zie rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Dit geneesmiddel kan gebruikt worden bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie.

Patiënten met een matig verminderde leverfunctie dienen voor start van de behandeling en tijdens de behandeling te worden geëvalueerd. Het wordt niet aanbevolen voor patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4).

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen gebaseerd op leeftijd.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Qtern bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Qtern wordt eenmaal daags ingenomen. Het mag op ieder moment van de dag worden ingenomen, met of zonder voedsel. De tablet moet in zijn geheel worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of een voorgeschiedenis met een ernstige overgevoeligheidsreactie, inclusief anafylactische reactie, anafylactische shock en angio-oedeem na een dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmer of na een natriumglucose co-transporter-2 (SGLT-2)-remmer (zie rubriek 4.4, 4.8 en 6.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Acute pancreatitis

Het gebruik van DPP-4-remmers is in verband gebracht met een risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de karakteristieke symptomen van acute pancreatitis: ernstige en aanhoudende abdominale pijn. Bij een vermoeden op pancreatitis dient dit geneesmiddel te worden gestopt. Indien acute pancreatitis wordt bevestigd, dient de behandeling met dit middel niet hervat te worden. De nodige voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij patiënten met pancreatitis in de voorgeschiedenis.

Tijdens post-marketingervaring met saxagliptine zijn spontane bijwerkingen van acute pancreatitis gemeld (zie rubriek 4.8).

Nierinsufficiëntie

De glucoseverlagende werkzaamheid van dapagliflozine is afhankelijk van de nierfunctie en is verminderd bij patiënten met een GFR < 45 ml/min. Naar verwachting is deze afwezig bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2, 5.1 en 5.2).

In één studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met matige nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min) had een groter percentage van de patiënten die behandeld werden met dapagliflozine bijwerkingen, zoals een toename in creatinine, fosfor, parathyroïdhormoon (PTH) en hypotensie, in vergelijking met placebo.

Dit geneesmiddel dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een GFR aanhoudend < 45 ml/min. De vaste dosiscombinatie van saxagliptine en dapagliflozine is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min) of terminaal nierfalen (ESRD).

Het wordt geadviseerd om voor aanvang van de behandeling met dit geneesmiddel de nierfunctie te beoordelen. Hierna dient de nierfunctie, als onderdeel van de standaardzorg, periodiek te worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Wanneer de nierfunctie aanhoudend minder is dan GFR < 45 ml/min, dient de behandeling met dit geneesmiddel te worden gestopt.

Gebruik bij patiënten met een risico op volumedepletie en/of hypotensie

Door het werkingsmechanisme van dapagliflozine, verhoogt dit geneesmiddel de diurese, wat kan leiden tot de matige verlaging van de bloeddruk waargenomen in klinische studies (zie rubriek 5.1). Dit effect kan meer uitgesproken zijn bij patiënten met zeer hoge bloedsuikerconcentraties.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten voor wie een door dapagliflozine geïnduceerde bloeddrukdaling mogelijk risicovol is, zoals patiënten die behandeld worden met antihypertensiva en hypotensie in hun medische geschiedenis hebben en bij ouderen.

Bij gelijktijdige omstandigheden die kunnen leiden tot volumedepletie (zoals een gastro-intestinale aandoening), wordt een zorgvuldige controle van de volumestatus (bijvoorbeeld fysiek onderzoek, bloeddrukmetingen, laboratoriumonderzoeken inclusief hematocriet en elektrolyten) aanbevolen. Bij patiënten die volumedepletie ontwikkelen wordt een tijdelijke onderbreking van de behandeling met dit geneesmiddel aanbevolen totdat de depletie is gecorrigeerd (zie rubriek 4.8).

Gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis

Er is een beperkte hoeveelheid ervaring uit klinische studies bij patiënten met een leverfunctiestoornis. De blootstelling aan zowel dapagliflozine als saxagliptine is verhoogd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 5.2). De vaste dosiscombinatie van saxagliptine en dapagliflozine mag gebruikt worden bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis. Patiënten met een matige leverfunctiestoornis dienen voor start van de behandeling en tijdens de behandeling geëvalueerd te worden. Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Diabetische ketoacidose

Er zijn zeldzame gevallen van diabetische ketoacidose (DKA), inclusief levensbedreigende en fatale gevallen, gemeld bij patiënten die behandeld werden met SGLT2-remmers, inclusief dapagliflozine. In een aantal gevallen openbaarde de aandoening zich op een atypische manier, met slechts matig verhoogde bloedglucosewaarden, onder de 14 mmol/l (250 mg/dl). Het is niet bekend of DKA vaker voorkomt bij hogere doseringen van dapagliflozine.

Het risico op diabetische ketoacidose dient in overweging genomen te worden in het geval van niet specifieke symptomen zoals: misselijkheid, braken, anorexie, abdominale pijn, overmatige dorst, ademhalingsmoeilijkheden, verwardheid, ongebruikelijke vermoeidheid of slaperigheid. Wanneer deze symptomen optreden, dienen patiënten onmiddellijk onderzocht te worden op ketoacidose, ongeacht het bloedglucoseniveau.

Bij patiënten met vermoedelijke of vastgestelde DKA dient de behandeling met dit geneesmiddel onmiddellijk te worden gestopt.

De behandeling dient te worden onderbroken bij patiënten die worden opgenomen in het ziekenhuis voor grote chirurgische ingrepen of voor ernstige acute medische aandoeningen. Monitoring van ketonen wordt aanbevolen bij deze patiënten. Het meten van ketonenwaarden in het bloed heeft de voorkeur boven meten in de urine. Behandeling met dit middel kan opnieuw worden gestart wanneer de ketonwaarden normaal zijn en de toestand van de patiënt is gestabiliseerd.

Voordat gestart wordt met behandeling met dit geneesmiddel, dienen mogelijke predisponerende factoren voor ketoacidose in de voorgeschiedenis van de patiënt in overweging te worden genomen.

Langdurige ketoacidose en langdurige glucosurie zijn waargenomen bij dapagliflozine. Ketoacidose kan na stopzetting van dapagliflozine langer aanhouden dan verwacht op basis van de plasmahalfwaardetijd (zie rubriek 5.2). Dapagliflozine-onafhankelijke factoren, zoals insulinedeficiëntie, kunnen een rol spelen bij langdurige ketoacidose.

Patiënten met een mogelijk verhoogd risico op DKA zijn onder andere patiënten met een lage bètacelfunctiereserve (bijvoorbeeld patiënten met type 2-diabetes en een lage C-peptide of latente auto-immuundiabetes bij volwassenen (LADA) of patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis), patiënten met aandoeningen die leiden tot een beperkte voedselinname of ernstige dehydratatie, patiënten voor wie de insulinedoses verlaagd zijn en patiënten met een verhoogde insulinebehoefte als gevolg van een acute medische aandoening, chirurgie of alcoholmisbruik. SGLT2-remmers dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten.

Het wordt afgeraden om een behandeling met SGLT2-remmers te herstarten bij patiënten die DKA hebben ervaren tijdens een eerdere behandeling met SGLT2-remmers, tenzij een andere duidelijke predisponerende factor is geïdentificeerd en verholpen.

De veiligheid en werkzaamheid van de vaste dosiscombinatie van saxagliptine en dapagliflozine zijn niet vastgesteld bij patiënten met type 1-diabetes en deze combinatie dient niet gebruikt te worden voor de behandeling van deze patiënten. Tijdens klinische studies met dapagliflozine bij patiënten met type 1-diabetes, is DKA gemeld met de frequentie 'vaak'.

Necrotiserende fasciitis van het perineum (fournier-gangreen)

Na het in de handel brengen zijn er gevallen van necrotiserende fasciitis van het perineum (ook bekend als fournier-gangreen) gemeld bij vrouwelijke en mannelijke patiënten die SGLT2-remmers innemen (zie rubriek 4.8). Dit is een zeldzaam maar ernstig en potentieel levensbedreigend voorval dat met spoed een chirurgische ingreep en antibiotische behandeling vereist.

Patiënten moet worden geadviseerd een arts te raadplegen als ze last hebben van een combinatie van de symptomen pijn, gevoeligheid, erytheem, of zwelling in het genitale of perineale gebied, met koorts of malaise. Wees ervan bewust dat urogenitale infectie of perineaal abces aan necrotiserende fasciitis vooraf kan gaan. Als fournier-gangreen vermoed wordt, dient de toediening van Qtern te worden stopgezet en onmiddellijk een behandeling (waaronder antibiotica en chirurgisch debridement) te worden ingesteld.

Overgevoeligheidsreacties

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden bij patiënten die eerder een ernstige overgevoeligheidsreactie vertoonden op een DPP-4-remmer of een SGLT-2-remmer (zie rubriek 4.3).

Tijdens post-marketing ervaring met saxagliptine zijn de volgende bijwerkingen gemeld (zowel spontaan als tijdens klinische studies) tijdens het gebruik van saxagliptine: ernstige overgevoeligheidsreacties, inclusief anafylactische reactie, anafylactische shock en angio-oedeem. Dit geneesmiddel dient te worden gestopt wanneer een ernstige overgevoeligheidsreactie wordt vermoed. Het voorval dient beoordeeld te worden en er dient gestart te worden met een alternatieve behandeling van de diabetes (zie rubriek 4.8).

Urineweginfecties

De uitscheiding van glucose in de urine kan gepaard gaan met een verhoogd risico op urineweginfectie; daarom moet een tijdelijke onderbreking van dit geneesmiddel worden overwogen bij de behandeling van pyelonefritis of urosepsis.

Ouderen (≥ 65 jaar)

Ouderen kunnen een groter risico op volumedepletie hebben en hebben meer kans om met diuretica te worden behandeld.

Oudere patiënten hebben een grotere kans op een verminderde nierfunctie en/of te worden behandeld met bloeddrukverlagende middelen die veranderingen van de nierfunctie kunnen veroorzaken zoals angiotensineconverterendenzymremmers (ACE-I) en angiotensine-II-receptorblokkers (ARB). Ten aanzien van het controleren van de nierfunctie gelden voor ouderen dezelfde aanbevelingen als voor alle andere patiënten (zie rubriek 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1).

De therapeutische ervaring met dit geneesmiddel bij patiënten van 65 jaar en ouder is beperkt en zeer beperkt bij patiënten van 75 jaar en ouder.

Huidaandoeningen

Er zijn meldingen gedaan van zweren en necrose van de huid op extremiteiten van apen tijdens niet-klinische, toxicologische studies met saxagliptine (zie rubriek 5.3). Huidlaesies werden niet in verhoogde mate waargenomen in klinische studies met saxagliptine. Postmarketingmeldingen van huiduitslag zijn bekend voor de klasse van DPP-4-remmers. Huiduitslag is ook bekend als een bijwerking van dit geneesmiddel (zie rubriek 4.8). Daarom wordt in overeenstemming met de standaardzorg voor diabetespatiënten aangeraden de huid te controleren op huidaandoeningen zoals blaarvorming, ulceratie of uitslag.

Bulleus pemfigoïd

Postmarketinggevallen van bulleus pemfigoïd waarvoor hospitalisatie nodig was, zijn gemeld bij het gebruik van DPP-4-remmers waaronder saxagliptine. Bij gemelde gevallen, reageerden patiënten over het algemeen op topicale of systemische immunosuppressieve behandeling en stopzetting van de behandeling met de DPP-4-remmer. Als een patiënt blaren of erosies ontwikkelt tijdens een behandeling met saxagliptine en bulleus pemfigoïd wordt vermoed, dient behandeling met dit geneesmiddel onderbroken te worden en dient verwijzing naar een dermatoloog overwogen te worden voor diagnose en passende behandeling (zie rubriek 4.8).

Hartfalen

De ervaring met dapagliflozine in New York Heart Association (NYHA)-klasse IV is beperkt. De ervaring met saxagliptine in NYHA-klasse III-IV is beperkt.

In de SAVOR-studie werd een kleine toename waargenomen in ziekenhuisopnames als gevolg van hartfalen bij patiënten die werden behandeld met saxagliptine ten opzichte van placebo, hoewel een causaal verband niet werd vastgesteld (zie rubriek 5.1). Aanvullende analyse wees niet op een onderscheidend effect tussen de NYHA-klassen.

Voorzichtigheid is geboden als de vaste dosiscombinatie van saxagliptine en dapagliflozine wordt gebruikt bij patiënten met bekende risicofactoren voor ziekenhuisopname wegens hartfalen, zoals een voorgeschiedenis van hartfalen of matige tot ernstige nierfunctiestoornissen. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de karakteristieke symptomen van hartfalen en moeten geïnstrueerd worden om zulke symptomen direct te melden.

Artralgie

In post-marketingverslagen voor DPP-4-remmers (zie rubriek 4.8) is melding gedaan van mogelijk ernstige gewrichtspijn. Na stoppen van de medicatie ervoeren patiënten verlichting van de symptomen en bij sommigen traden de symptomen weer op als dezelfde of een andere DPP-4-remmer opnieuw werd gebruikt. De symptomen kunnen snel na het begin van de therapie optreden of na langere periodes van behandeling.

Als een patiënt ernstige gewrichtspijn krijgt, moet het voortzetten van de behandeling individueel beoordeeld worden.

Patiënten met verlaagde immunocompetentie

In het klinische onderzoeksprogramma van saxagliptine is geen onderzoek gedaan bij patiënten met verlaagde immunocompetentie, zoals patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan, of patiënten met het humaan immunodeficiëntiesyndroom. Het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van de vaste dosiscombinatie van saxagliptine en dapagliflozine is bij deze patiënten niet vastgesteld.

Verhoogd hematocriet

Een verhoogd hematocriet is waargenomen bij dapagliflozinebehandeling (zie rubriek 4.8). Patiënten met uitgesproken hematocrietverhogingen moeten worden gecontroleerd en onderzocht op onderliggende hematologische aandoeningen.

Amputatie van onderste ledematen

Een toename van het aantal gevallen van amputatie van de onderste ledematen (voornamelijk van de teen) is waargenomen in lopende klinische langetermijnstudies met een andere SGLT2-remmer. Het is niet bekend of hier sprake is van een klasse-effect. Zoals voor alle diabetespatiënten is het belangrijk om patiënten te begeleiden bij routinematige preventieve voetzorg.

Gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hypoglykemie veroorzaken

Zowel saxagliptine als dapagliflozine kunnen afzonderlijk het risico verhogen op hypoglykemie bij gecombineerd gebruik met een middel dat de insulineafgifte bevordert. Wanneer dit geneesmiddel wordt gebruikt in combinatie met een middel dat de insulineafgifte bevordert (sulfonylureum), kan een dosisverlaging van het sulfonylureum nodig zijn om het risico op hypoglykemie te minimaliseren (zie rubriek 4.8).

Laboratoriumuitslagen urine

Als gevolg van het werkingsmechanisme van dapagliflozine, zullen patiënten die dit geneesmiddel krijgen positief testen op glucose in hun urine.

Gebruik met sterke CYP3A4-inductoren

Gebruik van CYP3A4-inductoren zoals carbamazepine, dexamethason, fenobarbital, fenytoïne en rifampicine kan het verlagende effect van dit geneesmiddel op het bloedglucose verminderen. De bloedglucoseregulatie dient beoordeeld te worden wanneer het gelijktijdig wordt gebruikt met een sterke CYP3A4/5-inductor (zie rubriek 4.5).

Lactose

De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Diuretica

Dapagliflozine kan het diuretische effect van thiazide en lisdiuretica versterken en kan het risico op dehydratatie en hypotensie verhogen (zie rubriek 4.4).

Gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hypoglykemie veroorzaken

Wanneer dit geneesmiddel wordt gebruikt in combinatie met een middel dat de insulineafgifte bevordert (sulfonylureum), kan een dosisverlaging van het sulfonylureum nodig zijn om het risico op hypoglykemie te minimaliseren (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Saxagliptine: de metabolisering van saxagliptine wordt voornamelijk gemedieerd door cytochroom P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozine: de metabolisering van dapagliflozine verloopt voornamelijk via glucuronideconjugatie gemedieerd door UDP glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

Interacties met andere orale anti-diabetische of cardiovasculaire geneesmiddelen

Saxagliptine: saxagliptine had geen wezenlijke invloed op de farmacokinetiek van dapagliflozine, metformine, glibenclamide, pioglitazon, digoxine, diltiazem of simvastatine. Deze geneesmiddelen hadden ook geen wezenlijke invloed op de farmacokinetiek van saxagliptine of zijn voornaamste actieve metaboliet.

Dapagliflozine: dapagliflozine had geen wezenlijke invloed op de farmacokinetiek van saxagliptine, metformine, pioglitazon, sitagliptine, glimepiride, voglibose, hydrochloorthiazide, bumetanide, valsartan of simvastatine. Deze geneesmiddelen hadden ook geen invloed op de farmacokinetiek van dapagliflozine.

Effect van andere geneesmiddelen op saxagliptine of dapagliflozine

Saxagliptine: gelijktijdige toediening van saxagliptine en de gematigde CYP3A4/5-remmer diltiazem verhoogde de C_{max} en AUC van saxagliptine met respectievelijk 63% en 2,1 maal, en de bijbehorende waarden voor de actieve metaboliet namen af met respectievelijk 44% en 34%. Deze farmacokinetische effecten zijn klinisch niet van betekenis en vereisen geen aanpassing van de dosering.

Gelijktijdige toediening van saxagliptine en de krachtige CYP3A4/5-remmer ketoconazol verhoogde de C_{max} en AUC van saxagliptine met respectievelijk 62% en 2,5 maal, en de bijbehorende waarden voor de actieve metaboliet namen af met respectievelijk 95% en 88%. Deze farmacokinetische effecten zijn klinisch niet van betekenis en vereisen geen aanpassing van de dosering.

Gelijktijdige toediening van saxagliptine en de krachtige CYP3A4/5-inductor rifampicine verlaagde de C_{max} en AUC van saxagliptine met respectievelijk 53% en 76%. De blootstelling aan de actieve metaboliet en remming van de DPP-4-activiteit in plasma tijdens een doseringsinterval werden niet beïnvloed door rifampicine (zie rubriek 4.4).

De gelijktijdige toediening van saxagliptine en geneesmiddelen die CYP3A4/5 induceren (zoals carbamazepine, dexamethason, fenobarbital en fenytoïne) is, met uitzondering van rifampicine, niet onderzocht en kan resulteren in een verlaagde plasmaconcentratie van saxagliptine en een verhoogde concentratie van zijn belangrijkste metaboliet. De bloedglucoseregulatie dient zorgvuldig te worden gecontroleerd als saxagliptine gelijktijdig wordt gebruikt met een krachtige CYP3A4/5-inductor.

In studies met gezonde vrijwilligers werden noch de farmacokinetiek van saxagliptine, noch van de voornaamste metaboliet wezenlijk veranderd door metformine, glibenclamide, pioglitazon, digoxine, simvastatine, omeprazol, antacida of famotidine.

Dapagliflozine: na gelijktijdige toediening van dapagliflozine en rifampicine (een inductor van diverse actieve transporters en geneesmiddelmetaboliserende enzymen) werd een afname van 22% waargenomen in de systemische blootstelling aan dapagliflozine (AUC), echter zonder klinisch betekenisvol effect op de glucose-uitscheiding via de urine gedurende 24 uur. Er wordt geen aanpassing van de dosering aanbevolen. Een klinisch relevant effect met andere inductoren (bijvoorbeeld carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital) wordt niet verwacht.

Na gelijktijdige toediening van dapagliflozine en mefenaminezuur (een remmer van UGT1A9) werd een toename van 55% waargenomen in de systemische blootstelling aan dapagliflozine, echter zonder klinisch betekenisvol effect op de glucose-uitscheiding via de urine gedurende 24 uur.

Effect van saxagliptine of dapagliflozine op andere geneesmiddelen

Saxagliptine: saxagliptine had geen wezenlijke invloed op de farmacokinetiek van metformine, glibenclamide (een substraat van CYP2C9), pioglitazon (een belangrijk substraat van CYP2C8 en in mindere mate van CYP3A4), digoxine (een substraat van P-gp), simvastatine (een substraat van CYP3A4), de werkzame bestanddelen van een gecombineerd oraal anticonceptivum (ethinylestradiol en norgestimaat), diltiazem of ketoconazol.

Dapagliflozine: dapagliflozine kan de renale lithiumexcretie verhogen en de lithiumconcentraties in het bloed kunnen dalen. De serumconcentratie van lithium moet vaker worden gecontroleerd na het starten met dapagliflozine. Voor het monitoren van de serumconcentratie van lithium moet de patiënt worden verwezen naar de arts die lithium voorschrijft.

Tijdens interactiestudies uitgevoerd met gezonde proefpersonen, voornamelijk aan de hand van een studieontwerp met één enkele dosis, veroorzaakte dapagliflozine geen verandering in de farmacokinetiek van metformine, pioglitazon (een belangrijk substraat van CYP2C8 en in mindere mate van CYP3A4), sitagliptine, glimepiride (een substraat van CYP2C9), hydrochloorthiazide, bumetanide, valsartan, digoxine (een substraat van P-gp) of warfarine (S-warfarine, een substraat van CYP2C9) of de antistollingseffecten van warfarine zoals gemeten aan de hand van de INR. De combinatie van één enkele dosis dapagliflozine 20 mg en simvastatine (een CYP3A4-substraat) leidde tot een toename met 19% van de AUC van simvastatine en een toename met 31% van de AUC van simvastatinezuur. De toename van de blootstelling aan simvastatine en simvastatinezuur wordt niet als klinisch relevant gezien.

Beïnvloeding van de 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) test

Het monitoren van glycemische controle met de 1,5-AG test wordt niet aanbevolen omdat metingen van 1,5-AG onbetrouwbaar zijn bij het bepalen van glycemische controle in patiënten die SGLT2 remmers gebruiken. Gebruik van alternatieve methodes voor het monitoren van glycemische controle wordt geadviseerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van saxagliptine en dapagliflozine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek met saxagliptine is reproductietoxiciteit gebleken bij hoge doseringen (zie rubriek 5.3). Studies met dapagliflozine bij ratten lieten toxiciteit zien voor de zich ontwikkelende nier, in de periode die overeenkomt met het tweede en derde trimester van de zwangerschap bij de mens (zie rubriek 5.3). Daarom mag Qtern niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Indien een zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met Qtern te worden gestopt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of saxagliptine en dapagliflozine en/of hun metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Dieronderzoeken hebben aangetoond dat saxagliptine en/of metabolieten worden uitgescheiden in melk. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische data bij dieren blijkt dat dapagliflozine/metabolieten wordt uitgescheiden in de melk en dat er farmacologische effecten optreden bij de jongen die worden gezoogd (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Qtern mag niet gebruikt worden in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Het effect van saxagliptine en dapagliflozine op de vruchtbaarheid van mensen is niet onderzocht. Bij alle geteste doseringen bleek dapagliflozine geen invloed te hebben op de vruchtbaarheid bij mannetjes- en vrouwtjesratten. Saxagliptine vertoonde een effect op de vruchtbaarheid van mannetjes- en vrouwtjesratten, met duidelijke tekenen van toxiciteit bij hoge doseringen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Qtern heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient men er rekening mee te houden dat duizeligheid is gemeld tijdens studies met gecombineerd gebruik van saxagliptine en dapagliflozine. Verder dienen patiënten te worden gewezen op het risico van hypoglykemie wanneer Qtern wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica waarvan bekend is dat ze hypoglykemie veroorzaken (bijvoorbeeld sulfonylureumderivaten).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel van saxagliptine plus dapagliflozine

De combinatie saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg werd geëvalueerd in drie 52-weeken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, met een werkzaam middel/placebo gecontroleerde, multicenter klinische fase 3-studies met parallelle groepen bij 1 169 volwassenen met type 2-diabetes mellitus (T2DM) en onvoldoende bloedglucoseregulatie bij gebruik van metformine (zie rubriek 5.1). De gepoolde veiligheidsanalyse omvatte 3 behandelgroepen: saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine (492 personen), saxagliptine plus metformine (336 personen) en dapagliflozine plus metformine (341 personen). Het veiligheidsprofiel van gecombineerd gebruik van saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine bleek overeen te komen met de bijwerkingen van de betreffende afzonderlijke componenten.

De meest frequent gemelde bijwerkingen geassocieerd met Qtern zijn infecties van de bovenste luchtwegen (zeer vaak), hypoglykemie bij gebruik in combinatie met SU (zeer vaak) en urineweginfecties (vaak). Diabetische ketoacidose kan in zeldzame gevallen voorkomen (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden weergegeven in tabel 1. Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op de samengevatte data afkomstig uit de gepoolde veiligheidsdata uit klinische studies met de combinatie saxagliptine/dapagliflozine en uit klinische studies, veiligheidsstudies na toelating en postmarketing ervaring met de afzonderlijke componenten. De bijwerkingen zijn geclassificeerd naar frequentie en systeem/orgaanklasse (SOK). De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Compilatie van gerapporteerde bijwerkingen

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak ^A	Soms ^B	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties van de bovenste luchtwegen ¹	Urineweg-infectie ² , vulvo-vaginitis, balanitis en gerelateerde genitale infectie ³ , gastro-enteritis ^D	Schimmel-infectie		Necrotiserende fasciitis van het perineum (Fournier-gangreen) ^{C,F,7}	

Immuun-systeem aandoeningen			Overgevoelighedsreacties ^C	Anafylactische reacties, inclusief anafylactische shock ^C		
Voedings- en stofwisselings stoornissen	Hypoglykemie ^D (bij gebruik met een SU)	Dyslipidemie ⁴	Volume-depletie ^F , dorst	Diabetische keto-acidose ^{F,G,7}		
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid				
Maagdarm-stelsel-aandoeningen		Abdominale pijn ^C , diarree, dyspepsie ^D , gastritis ^D , nausea ^C , braken ^D	Obstipatie, droge mond, pancreatitis ^C			
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash ⁵	Dermatitis ^C , pruritus ^C , urticaria ^C	Angio-oedeem ^C		Bulleus pemfigoïd
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie, rugpijn, myalgie ^D				
Nier- en urineweg-aandoeningen		Dysurie, polyurie ^{D,6}	Nycturie		Tubulointerstitiële nefritis	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Erectiele disfunctie, genitale pruritus, vulvo-vaginale pruritus			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid ^D , perifeer oedeem ^D				
Onderzoeken		Verminderde renale creatinineklaring gedurende initiële behandeling ^F , verhoogd hematocriet ^E	Verhoogd bloedcreatinine gedurende initiële behandeling ^F , verhoogd bloed ureum, gewichtsafname			

^A Bijwerkingen gerapporteerd door $\geq 2\%$ van de proefpersonen behandeld met de combinatie saxagliptine + dapagliflozine in de gepoolde veiligheidsanalyse; indien deze gerapporteerd werden door $< 2\%$ in de gepoolde veiligheidsanalyse, waren ze gebaseerd op gegevens voor de afzonderlijke individuele componenten.

- ^B De frequenties van alle bijwerkingen in de categorie ‘soms’ waren gebaseerd op de gegevens voor de individuele afzonderlijke componenten.
- ^C Bijwerking afkomstig van saxagliptine of dapagliflozine post-marketing veiligheidsgegevens.
- ^D Bijwerkingen werden gerapporteerd door $\geq 2\%$ van de proefpersonen met een van beide afzonderlijke componenten en $\geq 1\%$ meer dan placebo, maar niet in de gepoolde analyse.
- ^E Hematocriet-waarden $> 55\%$ werden gerapporteerd voor 1,3% van de proefpersonen die werden behandeld met dapagliflozine 10 mg ten opzichte van 0,4% voor de placeboproefpersonen.
- ^F De frequentie is gebaseerd op voorvallen in het klinische dapagliflozine-programma.
- ^G Gerapporteerd in de studie naar cardiovasculaire uitkomsten voor dapagliflozine bij patiënten met diabetes type 2 (DECLARE). Frequentie is gebaseerd op jaarlijks percentage.
- ¹ Meldingen van infectie van de bovenste luchtwegen omvatten de volgende gerapporteerde voorkeurtermen: nasofaryngitis, influenza, infectie van de bovenste luchtwegen, faryngitis, rinitis, sinusitis, bacteriële faryngitis, tonsillitis, acute tonsillitis, laryngitis, virale faryngitis en virale infectie van de bovenste luchtwegen.
- ² Infectie van de urinewegen omvat de volgende voorkeurtermen: infectie van de urinewegen, infectie van de urinewegen door *Escherichia*, pyelonefritis en prostatitis.
- ³ Vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde genitale infecties omvatten de volgende gerapporteerde voorkeurtermen: vulvovaginale mycotische infectie, balanoposthitis, genitale schimmelinfectie, vaginale infectie en vulvovaginitis.
- ⁴ Dyslipidemie omvat de volgende voorkeurtermen: dyslipidemie, hyperlipidemie, hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie.
- ⁵ Rash werd gerapporteerd tijdens postmarketing gebruik van saxagliptine en dapagliflozine. Voorkeurstermen gerapporteerd in klinische studies met dapagliflozine omvatten in volgorde van frequentie: rash, gegeneraliseerde rash, jeukende rash, vlekkerige rash, maculopapulaire rash, pustuleuze rash, vesiculaire rash en erythematuze rash.
- ⁶ Polyurie omvat de volgende voorkeurtermen: polyurie en pollakisurie.
- ⁷ Zie rubriek 4.4

SU = sulphonylureum

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Vulvovaginitis, balanitis en verwante genitale infecties

Saxagliptine/dapagliflozinecombinatie: de gerapporteerde bijwerkingen van vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde genitale infecties uit de gepoolde veiligheidsanalyse waren een weerspiegeling van het veiligheidsprofiel van dapagliflozine. Bijwerkingen van genitale infectie werden gerapporteerd door 3,0% van de proefpersonen in de groep met saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine, 0,9% van de proefpersonen in de groep met saxagliptine plus metformine en 5,9% van de proefpersonen in de groep met dapagliflozine plus metformine. De meerderheid van de meldingen van genitale infectie werd gerapporteerd bij vrouwen (84% van de proefpersonen met een genitale infectie). De meeste meldingen waren van lichte of matige intensiteit, deden zich maar één keer voor en de meeste patiënten zetten de behandeling voort.

Bij dapagliflozine zijn gevallen van fimose/verworven fimose gemeld met gelijktijdige genitale infecties; in sommige gevallen moest de patiënt worden besneden.

Hypoglykemie

In de gepoolde analyse van veiligheidsdata was de totale incidentie van hypoglykemie (alle gerapporteerde bijwerkingen inclusief degenen met een nuchter plasmagluucose $\leq 3,9$ mmol/l gemeten in het centrale laboratorium) 2,0% bij proefpersonen behandeld met 5 mg saxagliptine plus 10 mg dapagliflozine plus metformine (combinatietherapie), 0,6% in de groep met saxagliptine plus metformine en 2,3% in de groep met dapagliflozine plus metformine.

In een studie van 24 weken waarbij de combinatie van saxagliptine en dapagliflozine plus metformine met of zonder SU werd vergeleken met insuline plus metformine met of zonder SU, waren de totale incidentiepercentages van hypoglykemie bij patiënten zonder achtergrondbehandeling met SU 12,7% voor de combinatie en 33,1% voor insuline. In twee studies van 52 weken waarin de combinatietherapie werd vergeleken met glimepiride (een SU), waren de totale incidentiepercentages van hypoglykemie 4,2% voor de combinatietherapie tegenover 27,9% voor glimepiride plus metformine tegenover 2,9% voor dapagliflozine plus metformine in de eerste studie. Voor de tweede studie was dit 18,5% voor de combinatietherapie tegenover 43,1% voor glimepiride plus metformine.

Volumedepletie

Saxagliptine/dapagliflozinecombinatie: meldingen die wezen op volumedepletie (hypotensie, dehydratatie en hypovolemie) werden gerapporteerd door twee proefpersonen (0,4%) in de groep met saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine (een ernstige bijwerking van syncope en een bijwerking van verminderde urine-uitscheiding) en 3 proefpersonen (0,9%) in de groep met dapagliflozine plus metformine (2 bijwerkingen van syncope en 1 van hypotensie).

Voorvallen met betrekking tot een verminderde nierfunctie

Saxagliptine/dapagliflozinecombinatie: in de gepoolde veiligheidsanalyse bedroeg de incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan een verminderde nierfunctie 2,0% bij de proefpersonen in de groep met saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine, 1,8% bij de proefpersonen in de groep met saxagliptine plus metformine en 0,6% bij de proefpersonen in de groep met dapagliflozine plus metformine. Proefpersonen met bijwerkingen van verminderde nierfunctie hadden bij baseline lagere gemiddelde eGFR-waarden van 61,8 ml/min/1,73 m² ten opzichte van 93,6 ml/min/1,73 m² in de totale bevolking. De meeste voorvallen werden beschouwd als niet-ernstig, licht of matig in intensiteit en waren van voorbijgaande aard. De verandering van de eGFR van baseline tot week 24 bedroeg -1,17 ml/min/1,73 m² in de groep met saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine, -0,46 ml/min/1,73 m² in de groep met saxagliptine plus metformine en 0,81 ml/min/1,73 m² in de groep met dapagliflozine plus metformine.

Dapagliflozine: bijwerkingen gerelateerd aan verhoogde creatininewaarden zijn gemeld voor dapagliflozine als afzonderlijke component. De stijgingen van de creatininewaarden waren doorgaans van voorbijgaande aard tijdens voortzetting van de behandeling of omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

Necrotiserende fasciitis van het perineum (fournier-gangreen)

Na het in de handel brengen zijn er gevallen van fournier-gangreen gemeld bij patiënten die SGLT2-remmers innemen, waaronder dapagliflozine (zie rubriek 4.4).

In de studie naar cardiovasculaire uitkomsten voor dapagliflozine (DECLARE) met 17 160 patiënten met diabetes mellitus type 2 en een mediane blootstellingstijd van 48 maanden zijn in totaal 6 gevallen van fournier-gangreen gemeld; één in de groep behandeld met dapagliflozine en vijf in de placebogroep.

Diabetische ketoacidose

In de studie naar cardiovasculaire uitkomsten voor dapagliflozine (DECLARE), met een mediane blootstelling van 48 maanden, werden voorvallen van DKA gerapporteerd bij 27 patiënten in de groep met dapagliflozine 10 mg en bij 12 patiënten in de placebogroep. De voorvallen waren gelijkmatig verdeeld over de studieperiode. Van de 27 patiënten met DKA-voorvallen in de dapagliflozinegroep, ontvingen er 22 gelijktijdige insulinebehandeling op het moment van het voorval. Precipiterende factoren voor DKA waren zoals verwacht in een populatie met diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.4).

Urineweg infecties

Saxagliptine/dapagliflozine combinatie: in de gepoolde veiligheidsanalyse kwamen urineweginfecties in de drie behandelgroepen ongeveer even vaak voor: 5,7% in de groep met saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine, 7,4% in de groep met saxagliptine plus metformine en 5,6% in de groep met dapagliflozine plus metformine. Eén patiënt in de groep met saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine ervoer de ernstige bijwerking pyelonefritis en stopte de behandeling. De meeste meldingen van urineweginfectie werden gerapporteerd bij vrouwen (81% van de patiënten met urineweginfecties); alle meldingen waren van lichte of matige intensiteit en de meeste patiënten zetten de behandeling voort.

Laboratoriumbevindingen

Verminderd aantal lymfocyten

Saxagliptine: er werd een kleine afname in het absoluut aantal lymfocyten, ongeveer 100 cellen/microliter ten opzichte van placebo waargenomen in een pool van 5 placebogecontroleerde studies. Het gemiddelde absolute lymfocytenaantal bleef stabiel bij een dagelijkse dosering gedurende maximaal 102 weken. De afname van het gemiddelde absolute aantal lymfocyten werd niet in verband gebracht met klinisch relevante bijwerkingen.

Lipiden

Saxagliptine/dapagliflozinecombinatie: gegevens van de behandelarmen met saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine van drie fase 3-studies toonden trends aan van gemiddelde percentuele stijgingen ten opzichte van baseline (afgerond tot op het dichtstbijzijnde tiende) van het totale cholesterol (Totaal C), (variërend van 0,4% tot 3,8%), van het LDL-C (variërend van 2,1% tot 6,9%) en van het HDL-C (variërend van 2,3% tot 5,4%) evenals gemiddelde procentuele dalingen ten opzichte van baseline van de triglyceriden (variërend van -3,0% tot -10,8%).

Bijzondere populaties

Ouderen

Saxagliptine/dapagliflozinecombinatie: van de 1 169 proefpersonen die werden behandeld in de gepoolde veiligheidsdata van de 3 klinische studies waren er 1 007 proefpersonen (86,1%) jonger dan 65 jaar, 162 proefpersonen (13,9%) waren 65 jaar of ouder en 9 proefpersonen (0,8%) waren 75 jaar of ouder. In het algemeen waren de meest gemelde bijwerkingen bij proefpersonen van 65 jaar of ouder vergelijkbaar met die van proefpersonen jonger dan 65 jaar. De therapeutische ervaring bij patiënten van 65 jaar en ouder is beperkt en bij patiënten van 75 jaar en ouder erg beperkt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen informatie beschikbaar aangaande een overdosering met de vaste dosiscombinatie van saxagliptine en dapagliflozine. In geval van een overdosering dienen gepaste ondersteunende maatregelen te worden genomen, afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt.

Saxagliptine

Saxagliptine had geen klinisch betekenisvol effect op het QTc-interval of op de hartslag bij orale doses tot 400 mg per dag gedurende 2 weken (80 maal de aanbevolen dosis). Saxagliptine en zijn belangrijkste metaboliet worden verwijderd door hemodialyse (23% van de dosis over een periode van vier uur).

Dapagliflozine

Dapagliflozine vertoonde geen toxiciteit bij gezonde proefpersonen bij enkelvoudige orale doses tot 500 mg (50 maal de maximaal aanbevolen dosis voor de mens). Deze proefpersonen hadden aantoonbare glucose in de urine gedurende een dosisgerelateerde periode (ten minste 5 dagen voor de dosis van 500 mg), zonder meldingen van dehydratie, hypotensie of verstoorde elektrolytenbalans, en zonder klinisch relevant effect op het QTc-interval. De incidentie van hypoglykemie was vergelijkbaar met die met placebo. In klinische studies waarbij eenmaaldaagse doses van maximaal 100 mg (10 maal de maximale aanbevolen dosis voor de mens) gedurende 2 weken werden toegediend bij gezonde proefpersonen en patiënten met type 2-diabetes, was de incidentie van hypoglykemie iets hoger dan met placebo en was deze niet dosisgerelateerd. Het aantal bijwerkingen, waaronder dehydratie of hypotensie, was vergelijkbaar met die met placebo, en er waren geen klinisch relevante dosisgerelateerde veranderingen in laboratoriumparameters, waaronder serumelektrolyten en biomarkers van de nierfunctie. De verwijdering van dapagliflozine door hemodialyse werd niet bestudeerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, combinaties van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, ATC-code: A10BD21

Werkingsmechanisme

Dit geneesmiddel combineert saxagliptine en dapagliflozine met complementaire werkingsmechanismen om de bloedglucoseregulatie te verbeteren. Saxagliptine verbetert de glucose-gemedieerde insulineafgifte (incretine-effect) door selectieve remming van dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Dapagliflozine, een selectieve remmer van natriumglucose-co-transporter-2 (SGLT-2), remt de renale glucosereabsorptie onafhankelijk van insuline. De activiteit van beide geneesmiddelen worden gereguleerd door het glucosegehalte in het plasma.

Saxagliptine

Saxagliptine is een zeer krachtige (K_i : 1,3 nM), selectieve, reversibele, competitieve DPP-4-remmer, een enzym dat de afbraak van incretinehormonen verzorgt. Dit leidt tot een glucose-afhankelijke toename van insulineafgifte waardoor nuchtere en postprandiale glucoseconcentraties worden verlaagd.

Dapagliflozine

Dapagliflozine is een zeer krachtige (K_i : 0,55 nM), selectieve, reversibele remmer van SGLT-2.

Remming van SGLT-2 door dapagliflozine vermindert de reabsorptie van glucose uit het glomerulaire filtraat in de proximale niertubuli met een gelijktijdige afname van natriumreabsorptie, wat leidt tot uitscheiding van glucose via de urine en osmotische diurese. Daarom verhoogt dapagliflozine de afgifte van natrium aan de distale tubuli, wat de tubuloglomerulaire feedback verhoogt en de intraglomerulaire druk vermindert. Dit in combinatie met osmotische diurese leidt tot een afname van volumeoverbelasting, verlaagde bloeddruk en lagere pre- en afterload, wat gunstige effecten kan hebben op de cardiale remodelling, de diastolische functie en op het behouden van de nierfunctie. De cardiale en renale voordelen van dapagliflozine zijn niet uitsluitend afhankelijk van de bloedglucoseverlagende werking. Andere effecten omvatten een toename van hematocriet en afname van het lichaamsgewicht.

Dapagliflozine verbetert zowel de nuchtere als de postprandiale glucoseplasmaspiegel door de renale glucosereabsorptie te verminderen, wat leidt tot uitscheiding van glucose via de urine. Deze glucose-uitscheiding (glucosurie) wordt waargenomen na de eerste dosis, blijft doorgaan gedurende het 24-uurs doseringsinterval en houdt aan gedurende de duur van de behandeling. De hoeveelheid glucose die via dit mechanisme wordt verwijderd door de nieren is afhankelijk van de bloedglucoseconcentratie en de GFR. Bij personen met een normale bloedglucoseconcentratie is dus de neiging tot hypoglykemie bij gebruik van dapagliflozine laag. Dapagliflozine vermindert de normale endogene glucoseproductie niet als reactie op een hypoglykemie. Dapagliflozine werkt onafhankelijk van de insulinesecretie en de insulinewerking. In klinische studies met dapagliflozine is er een verbetering van de bètacelfunctie met het homeostasemodel (HOMA-bètacel) waargenomen.

SGLT-2 komt selectief tot uiting in de nier. Dapagliflozine remt geen andere glucosetransporters die belangrijk zijn voor het glucosetransport naar de perifere weefsels en is > 1.400 keer selectiever voor SGLT-2 dan voor SGLT-1, de voornaamste transporter in de darmen die verantwoordelijk is voor de glucose-absorptie.

Farmacodynamische effecten

Bij patiënten met type 2-diabetes leidde toediening van saxagliptine tot een remming van de DPP-4-enzymactiviteit gedurende een gehele periode van 24 uur. De remming van de DPP-4-activiteit in plasma door saxagliptine gedurende minstens 24 uur na orale toediening is te danken aan een grote sterkte, een hoge affiniteit en een uitgebreide binding aan de actieve site. Na een orale glucosebelasting resulteerde dit in een 2- tot 3-voudige verhoging van de circulerende spiegels van glucagonachtige peptide-1 (GLP-1) en glucoseafhankelijke insulintrope polypeptide (GIP). Daarnaast zorgde de DPP-4-remming voor verlaagde glucagonconcentraties en verhoogde glucoseafhankelijke bètacelresponsiviteit, die resulteerden in hogere insuline- en C-peptideconcentraties. De toename van insulineafgifte door bètacellen van de pancreas en de verlaging van glucagonafgifte door alfacellen van de pancreas werden geassocieerd met lagere nuchtere glucoseconcentraties en verminderde glucoseafwijkingen na een orale glucosebelasting of een maaltijd.

Het effect van dapagliflozine op de glucose-uitscheiding in urine wordt waargenomen na de eerste dosis, blijft doorgaan gedurende het 24-uurs doseringsinterval en houdt aan gedurende de duur van de behandeling. Na toediening van dapagliflozine werden stijgingen van de hoeveelheid glucose uitgescheiden via de urine waargenomen bij gezonde personen en bij personen met type 2-diabetes mellitus. Er werd ongeveer 70 g glucose per dag (equivalent aan 280 kcal/dag) in de urine uitgescheiden bij een dosis dapagliflozine van 10 mg/dag gedurende 12 weken bij personen met type 2-diabetes mellitus. Er is bewijs voor aanhoudende glucose-uitscheiding welke werd waargenomen bij proefpersonen met type 2-diabetes mellitus die 10 mg/dag dapagliflozine kregen gedurende een periode tot 2 jaar. De uitscheiding van urinezuur nam ook tijdelijk toe (gedurende 3-7 dagen) en ging gepaard met een aanhoudende afname in de concentratie van urinezuur in het serum. Na 24 weken varieerden de afnames van de urinezuurconcentraties in het serum van –48,3 tot –18,3 micromol/l (–0,87 tot –0,33 mg/dl).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van de vaste-dosiscombinatie 5 mg saxagliptine/10 mg dapagliflozine werd geëvalueerd in drie gerandomiseerde, dubbelblinde fase 3-studies met werkzame controle en placebo bij 1 169 volwassen proefpersonen met type 2-diabetes mellitus. Er werd één studie uitgevoerd waarbij saxagliptine en dapagliflozine gedurende 24 weken samen met metformine werden toegediend. Er werden eveneens twee studies met add-ontherapie uitgevoerd, waarbij gedurende 24 weken gevolgd door een verlenging van de behandeling met 28 weken hetzij dapagliflozine aan saxagliptine plus metformine werd toegevoegd, hetzij saxagliptine aan dapagliflozine plus metformine. Na 52 weken was het veiligheidsprofiel van het gecombineerde gebruik van saxagliptine plus dapagliflozine in deze studies vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van de afzonderlijke componenten.

Bloedglucoseregulatie

Gelijktijdige behandeling met saxagliptine en dapagliflozine bij patiënten met onvoldoende glucoseregulering met metformine

In totaal 534 volwassen patiënten met type 2-diabetes mellitus en een onvoldoende glykemische controle met metformine alleen ($\text{HbA1c} \geq 8\%$ en $\leq 12\%$) namen deel aan een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde superioriteitsstudie met werkzame controle met als doel de combinatie van saxagliptine en dapagliflozine toegevoegd aan metformine te vergelijken met saxagliptine (DPP-4 remmer) of dapagliflozine (SGLT-2 remmer) toegevoegd aan metformine. De patiënten werden gerandomiseerd naar een van drie dubbelblinde behandelgroepen. Zij kregen hetzij saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg in combinatie met metformine, hetzij saxagliptine 5 mg en placebo in combinatie met metformine, hetzij dapagliflozine 10 mg en placebo in combinatie met metformine.

In week 24 werden in de groep met saxagliptine en dapagliflozine significant grotere afnames van HbA1c waargenomen ten opzichte van hetzij de saxagliptinegroep, hetzij de dapagliflozinegroep (zie tabel 2).

Tabel 2. HbA1c in week 24 in een studie met werkzame controle waarbij de combinatie van saxagliptine en dapagliflozine toegevoegd aan metformine werd vergeleken met ofwel saxagliptine of dapagliflozine toegevoegd aan metformine

Werkzaamheidsparameter	Saxagliptine 5 mg + dapagliflozine 10 mg + metformine N=179 ²	Saxagliptine 5 mg + metformine N=176 ²	Dapagliflozine 10 mg + metformine N=179 ²
HbA1c (%) in week 24¹			
Baseline (gemiddelde)	8,93	9,03	8,87
Verandering t.o.v. baseline (aangepast gemiddelde ³) (95% Betrouwbaarheidsinterval [CI])	–1,47 (–1,62; –1,31)	–0,88 (–1,03; –0,72)	–1,20 (–1,35; –1,04)

Vershil t.o.v. saxagliptine + metformine (aangepast gemiddelde ³) (95% CI)	-0,59 ⁴ (-0,81; -0,37)	-	-
Vershil t.o.v. dapagliflozine + metformine (aangepast gemiddelde ³) (95% CI)	-0,27 ⁵ (-0,48; -0,05)	-	-

1. LRM = Longitudinale herhaalde metingen (gebruikmakend van de waarden vóór rescuebehandeling).
2. Gerandomiseerde en behandelde patiënten
3. Least squares mean gecorrigeerd voor de baselinewaarde.
4. p-waarde < 0,0001.
5. p-waarde = 0,0166.

Voor de meeste patiënten in deze studie bedroeg het HbA1c bij baseline > 8% (zie tabel 3). De combinatie saxagliptine en dapagliflozine samen met metformine liet op consistente wijze grotere afnames van het HbA1c zien, onafhankelijk van de baselinewaarde van het HbA1c, in vergelijking met saxagliptine of dapagliflozine alleen samen met metformine. In een aparte, vooraf gespecificeerde subgroepanalyse, waren de gemiddelde afnames van het HbA1c ten opzichte van de baselinewaarde doorgaans groter bij patiënten met hogere HbA1c-uitgangswaarden.

Tabel 3. HbA1c subgroepanalyse op basis van het baseline HbA1c voor gerandomiseerde personen in week 24

Behandelingen	Gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline van HbA1c		
	< 8,0%	≥ 8% tot < 9,0%	≥ 9,0%
Saxagliptine + dapagliflozine + metformine Gecorrigeerde gemiddelde verandering t.o.v. baseline (95% CI)	-0,80 (n = 37) (-1,12; -0,47)	-1,17 (n = 56) (-1,44; -0,90)	-2,03 (n = 65) (-2,27; -1,80)
Saxagliptine + metformine Gecorrigeerde gemiddelde verandering t.o.v. baseline (95% CI)	-0,69 (n = 29) (-1,06; -0,33)	-0,51 (n = 51) (-0,78; -0,25)	-1,32 (n = 63) (-1,56; -1,09)
Dapagliflozine + metformine Gecorrigeerde gemiddelde verandering t.o.v. baseline (95% CI)	-0,45 (n = 37) (-0,77; -0,13)	-0,84 (n = 52) (-1,11; -0,57)	-1,87 (n = 62) (-2,11; -1,63)

n = aantal proefpersonen met een baselinewaarde en een waarde in week 24.

Aantal patiënten dat een HbA1c < 7% bereikte

Van de patiënten in de groep met de combinatie saxagliptine en dapagliflozine bereikte 41,4% (95% CI [34,5; 48,2]) HbA1c-waarden lager dan 7% in vergelijking met 18,3% (95% CI [13,0; 23,5]) van de patiënten in de saxagliptinegroep en 22,2% (95% CI [16,1; 28,3]) van de patiënten in de dapagliflozinegroep.

Add-on-therapie met dapagliflozine bij patiënten die onvoldoende gereguleerd worden met saxagliptine plus metformine

In een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werd de sequentiële toevoeging van 10 mg dapagliflozine aan 5 mg saxagliptine en metformine vergeleken met de toevoeging van placebo aan 5 mg saxagliptine (DPP-4 remmer) en metformine, bij patiënten met type 2-diabetes

mellitus en een onvoldoende glykemische controle ($\text{HbA1c} \geq 7\%$ en $\leq 10,5\%$). Driehonderd twintig (320) personen werden in gelijke groepen gerandomiseerd naar hetzij de behandelgroep waarin dapagliflozine werd toegevoegd aan saxagliptine, hetzij naar de behandelgroep waarin placebo plus saxagliptine plus metformine werd toegediend. Patiënten die de initiële 24 weken durende studieperiode afmaakten, kwamen in aanmerking voor opname in een 28 weken durende, gecontroleerde langetermijnnextensiestudie (52 weken).

In week 24 werden in de groep waarin dapagliflozine sequentieel werd toegevoegd aan saxagliptine en metformine statistisch significant (p -waarde $< 0,0001$) grotere afnames van HbA1c bereikt ten opzichte van de groep waarin placebo sequentieel werd toegevoegd aan saxagliptine plus metformine (zie tabel 4). Het effect op het HbA1c waargenomen in week 24 was behouden in week 52.

Add-on-therapie met saxagliptine bij patiënten die onvoldoende gereguleerd worden met dapagliflozine plus metformine

In een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij patiënten met type 2-diabetes mellitus met onvoldoende glykemische controle ($\text{HbA1c} \geq 7\%$ en $\leq 10,5\%$) met metformine en dapagliflozine alleen, werd de sequentiële toevoeging van 5 mg saxagliptine aan 10 mg dapagliflozine en metformine vergeleken met de toevoeging van placebo aan 10 mg dapagliflozine en metformine. 153 patiënten werden gerandomiseerd naar de behandelgroep waarin saxagliptine werd toegevoegd aan dapagliflozine plus metformine en 162 patiënten werden gerandomiseerd naar de behandelgroep waarin placebo werd toegevoegd aan dapagliflozine plus metformine. Patiënten die de initiële 24 weken studieperiode afrondden, kwamen in aanmerking voor opname in een 28 weken durende langetermijnnextensiestudie (52 weken). Het veiligheidsprofiel van saxagliptine toegevoegd aan dapagliflozine plus metformine in de langetermijnbehandelperiode was consistent met wat eerder werd waargenomen in klinische trials voor de studie naar comedatie en met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen gedurende de 24 weken durende behandelperiode van deze studie.

In de groep waarin saxagliptine sequentieel werd toegevoegd aan dapagliflozine en metformine werden in week 24 statistisch significant (p -waarde $< 0,0001$) grotere afnames van HbA1c bereikt ten opzichte van de groep waarin placebo sequentieel werd toegevoegd aan dapagliflozine plus metformine (zie tabel 4). Het effect op het HbA1c waargenomen in week 24 was behouden in week 52.

Tabel 4. Verandering in HbA1c ten opzichte van baseline in week 24 met uitsluiting van gegevens na rescuebehandeling voor gerandomiseerde proefpersonen – studies MB102129 en CV181168

Werkzaamheids- parameter	Klinische studies naar sequentiële add-on			
	Studie MB102129		Studie CV181168	
	Dapagliflozine 10 mg toegevoegd aan saxagliptine 5 mg + metformine (N = 160) [†]	Placebo + saxagliptine 5 mg + metformine (N = 160) [†]	Saxagliptine 5 mg toegevoegd aan dapagliflozine 10 mg + metformine (N = 153) [†]	Placebo + dapagliflozine 10 mg + metformine (N = 162) [†]
HbA1c (%) op week 24*				
Baseline (gemiddelde)	8,24	8,16	7,95	7,85
Verandering t.o.v. baseline (gecorrigeerd gemiddelde [‡]) (95% CI)	-0,82 (-0,96; 0,69)	-0,10 (-0,24; 0,04)	-0,51 (-0,63; -0,39)	-0,16 (-0,28; -0,04)

Verschil in effect op HbA1c		
Aangepast gemiddelde	-0,72	-0,35
(95% CI)	(-0,91; -0,53)	(-0,52; -0,18)
p-waarde	< 0,0001	< 0,0001

* LRM = Longitudinale herhaalde metingen (gebruikmakend van de waarden voor de rescuebehandeling).

† N is het aantal gerandomiseerde en behandelde patiënten

‡ Least squares mean aangepast voor baseline.

Aantal patiënten dat een HbA1c < 7% bereikte

Het aantal patiënten dat in week 24 een HbA1c < 7,0% bereikte met de add-ontherapie waarbij dapagliflozine aan saxagliptine plus metformine werd toegevoegd, lag hoger in de groep met dapagliflozine plus saxagliptine plus metformine (38,0%) (95% CI [30,9; 45,1]) in vergelijking met de groep met placebo plus saxagliptine plus metformine (12,4%) (95% CI [7,0; 17,9]). Het effect op het HbA1c waargenomen in week 24 was behouden in week 52. Het aantal patiënten dat in week 24 een HbA1c < 7% bereikte in een studie met een add-ontherapie van saxagliptine bij dapagliflozine plus metformine (CV181168) lag hoger in de groep met saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine (35,3%) (95% CI [28,2; 42,2]) in vergelijking met de groep met placebo plus dapagliflozine plus metformine (23,1%) (95% CI [16,9; 29,3]). Het effect op het HbA1c waargenomen in week 24 was behouden in week 52.

Lichaamsgewicht

In de studie met gelijktijdige behandeling was de gecorrigeerde gemiddelde verandering van het lichaamsgewicht ten opzichte van baseline in week 24 (exclusief gegevens na rescue) -2,05 kg (95% CI [-2,52; -1,58]) in de groep met saxagliptine 5 mg plus dapagliflozine 10 mg plus metformine en -2,39 kg (95% BCI [-2,87; -1,91]) in de groep met dapagliflozine 10 mg plus metformine, terwijl er in de groep met saxagliptine 5 mg plus metformine geen verandering was (0,00 kg) (95% CI [-0,48; 0,49]).

Bloeddruk

Behandeling met de vaste dosiscombinatie van saxagliptine en dapagliflozine leidde tot een verandering van de systolische bloeddruk ten opzichte van de baselinewaarde van -1,3 tot -2,2 mmHg en voor de diastolische bloeddruk van -0,5 tot -1,2 mmHg als gevolg van het lichte diuretische effect. De bescheiden bloeddrukverlagende effecten waren consistent in de loop van de tijd en in de verschillende behandelgroepen had een vergelijkbaar aantal personen in week 24 een systolische bloeddruk < 130 mmHg of een diastolische BP < 80 mmHg.

Cardiovasculaire veiligheid

In de pool van drie studies zijn cardiovasculaire (CV) voorvallen, die werden beoordeeld en bevestigd als CV voorvallen, gerapporteerd door in totaal 1,0% van de proefpersonen in de groep met saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine, 0,6% van de proefpersonen in de groep met saxagliptine plus metformine en 0,9% van de patiënten in de groep met dapagliflozine plus metformine.

Studies naar cardiovasculaire uitkomsten bij patiënten met diabetes mellitus type 2

Er zijn geen studies naar cardiovasculaire uitkomsten uitgevoerd om de combinatie saxagliptine/dapagliflozine te onderzoeken.

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

SAVOR was a cardiovasculaire uitkomststudie bij 16.492 patiënten met HbA1c $\geq$ 6,5% en < 12% (12.959 met een vastgestelde CV aandoening; 3.533 met alleen meerdere risicofactoren) die werden gerandomiseerd naar saxagliptine (n = 8.280) of placebo (n = 8.212) in aanvulling op regionale standaardzorg voor CV- en HbA1c-risicofactoren. De studipopulatie omvatte patiënten $\geq$ 65 jaar (n = 8.561) en $\geq$ 75 jaar (n = 2.330), met een normale nierfunctie of lichte nierinsufficiëntie (n = 13.916) evenals een matige (n = 2.240) of ernstige (n = 336) nierinsufficiëntie.

Het primaire eindpunt voor veiligheid (non-inferioriteit) en werkzaamheid (superioriteit) was een samengesteld eindpunt, bestaand uit de tijd tot het eerste optreden van een van de volgende ernstige cardiovasculaire voorvallen (MACE): cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocard infarct of niet-fatale ischemische beroerte.

Na een opvolging van gemiddeld 2 jaar behaalde de studie zijn primaire veiligheidseindpunt, waarmee werd aangetoond dat saxagliptine als toevoeging aan bestaande achtergrondtherapie het cardiovasculaire risico bij patiënten met type 2-diabetes niet verhoogt ten opzichte van placebo.

Er werd geen voordeel waargenomen op de eindpunten MACE en overlijden ongeacht de oorzaak.

Eén component van het secundaire samengestelde eindpunt, ziekenhuisopname in verband met hartfalen, kwam vaker voor in de saxagliptinegroep (3,5%) dan in de placebogroep (2,8%), met nominaal statistische significantie in het voordeel van placebo [HR = 1,27; (95% CI 1,07; 1,51); P = 0,007]. Klinisch relevante factoren met een voorspellende waarde voor een verhoogd relatief risico bij behandeling met saxagliptine konden niet met zekerheid worden aangewezen. Proefpersonen met een verhoogd risico op ziekenhuisopname in verband met hartfalen, ongeacht de toegewezen behandeling, konden geïdentificeerd worden door bekende risicofactoren voor hartfalen zoals een geschiedenis van hartfalen of een verminderde nierfunctie bij baseline. Proefpersonen op saxagliptine met een geschiedenis van hartfalen of verminderde nierfunctie bij baseline vertoonden ten opzichte van placebo echter geen verhoogd risico op het primaire of secundaire samengestelde eindpunt van overlijden ongeacht de oorzaak.

Een ander secundair eindpunt, overlijden ongeacht de oorzaak, kwam voor met een frequentie van 5,1% in de saxagliptinegroep en 4,6% in de placebogroep. Voorvallen van cardiovasculair overlijden waren gelijk verdeeld over de behandelgroepen. Er was een numerieke disbalans in niet-cardiovasculair overlijden, met meer voorvallen op saxagliptine (1,8%) dan op placebo (1,4%) [HR = 1,27; (95% CI 1,00; 1,62); P = 0,051].

Het effect van dapagliflozine op cardiovasculaire voorvallen (DECLARE)

DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) was een internationale, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie die uitgevoerd werd om het effect van dapagliflozine op cardiovasculaire uitkomsten te bepalen in vergelijking met placebo als het werd toegevoegd aan de huidige achtergrondbehandeling. Alle patiënten hadden diabetes mellitus type 2 en ofwel minstens twee extra cardiovasculaire risicofactoren (leeftijd ≥ 55 jaar bij mannen of ≥ 60 jaar bij vrouwen en een of meer van de volgende risicofactoren: dyslipidemie, hypertensie of huidig tabaksgebruik) ofwel vastgestelde cardiovasculaire ziekte.

Van de 17.160 gerandomiseerde patiënten hadden 6.974 (40,6%) een vastgestelde cardiovasculaire ziekte en 10.186 (59,4%) geen vastgestelde cardiovasculaire ziekte. 8.582 patiënten werden gerandomiseerd naar dapagliflozine 10 mg en 8.578 naar placebo en de mediane follow-up tijd bedroeg 4,2 jaar.

De gemiddelde leeftijd van de studiepopulatie was 63,9 jaar. 37,4% was vrouw. In totaal had 22,4% al ≤ 5 jaar diabetes; de gemiddelde diabetesduur was 11,9 jaar. De gemiddelde HbA1c was 8,3% en de gemiddelde BMI was 32,1 kg/m².

Bij baseline had 10,0% van de patiënten een voorgeschiedenis van hartfalen. De gemiddelde eGFR was 85,2 ml/min/1,73 m²; 7,4% van de patiënten had een eGFR < 60 ml/min/1,73 m² en 30,3% van de patiënten had micro- of macroalbuminurie (verhouding albumine tot creatinine in urine [UACR, urine albumin to creatinine ratio] respectievelijk ≥ 30 tot ≤ 300 mg/g of > 300 mg/g).

De meeste patiënten (98%) gebruikten een of meer diabetesgeneesmiddelen bij baseline, waaronder metformine (82%), insuline (41%) en een sulfonyleureumderivaat (43%).

De primaire eindpunten waren de tijd tot het eerste voorval van het samengestelde eindpunt bestaande uit cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of ischemische beroerte (MACE) en de tijd tot het eerste voorval van het samengestelde eindpunt bestaande uit hospitalisatie voor hartfalen of cardiovasculaire sterfte. De secundaire eindpunten waren een renaal samengesteld eindpunt en mortaliteit ongeacht de oorzaak.

Ernstige cardiovasculaire bijwerkingen

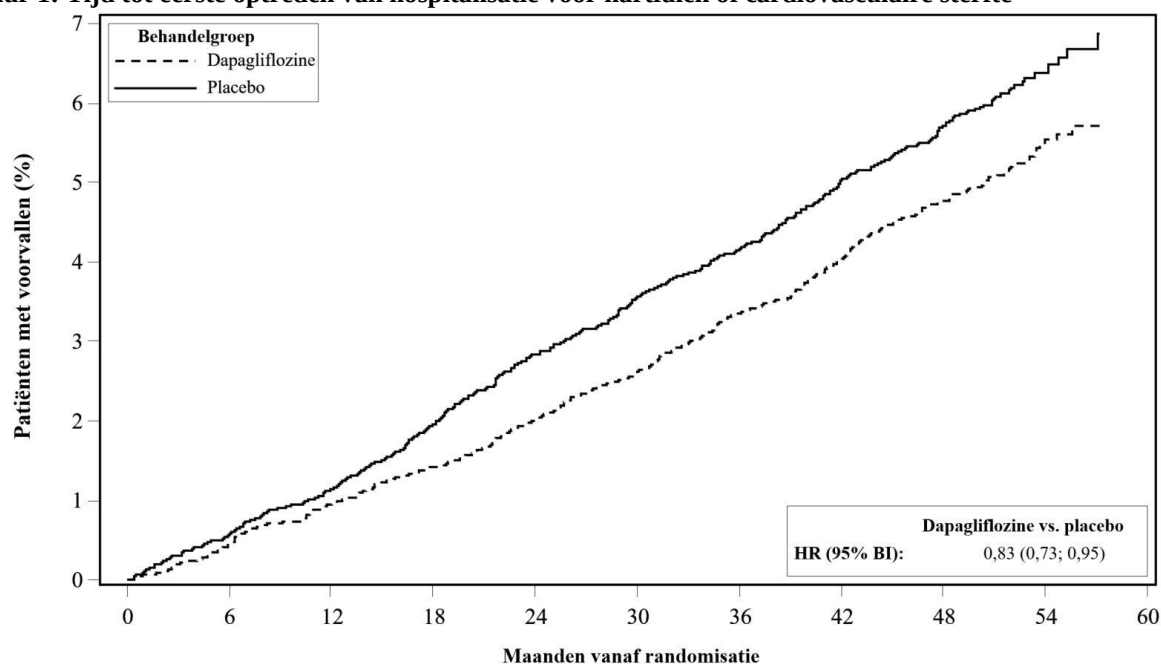
Dapagliflozine 10 mg liet non-inferioriteit zien in vergelijking met placebo voor het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of ischemische beroerte (eenzijdige $p < 0,001$).

Hartfalen of cardiovasculaire sterfte

Dapagliflozine 10 mg liet superioriteit zien in vergelijking met placebo in het voorkómen van het samengestelde eindpunt van hospitalisatie voor hartfalen of cardiovasculaire sterfte (figuur 1). Het verschil in behandel-effect was toe te schrijven aan hospitalisatie voor hartfalen. Er was geen verschil in cardiovasculaire sterfte (figuur 2).

Het behandelvoordeel van dapagliflozine vergeleken met placebo werd waargenomen bij patiënten met en zonder gediagnosticeerde cardiovasculaire ziekte, met en zonder hartfalen bij baseline en was consistent in alle belangrijke subgroepen, inclusief leeftijd, geslacht, nierfunctie (eGFR) en regio.

Figuur 1: Tijd tot eerste optreden van hospitalisatie voor hartfalen of cardiovasculaire sterfte



Aantal patiënten at risk

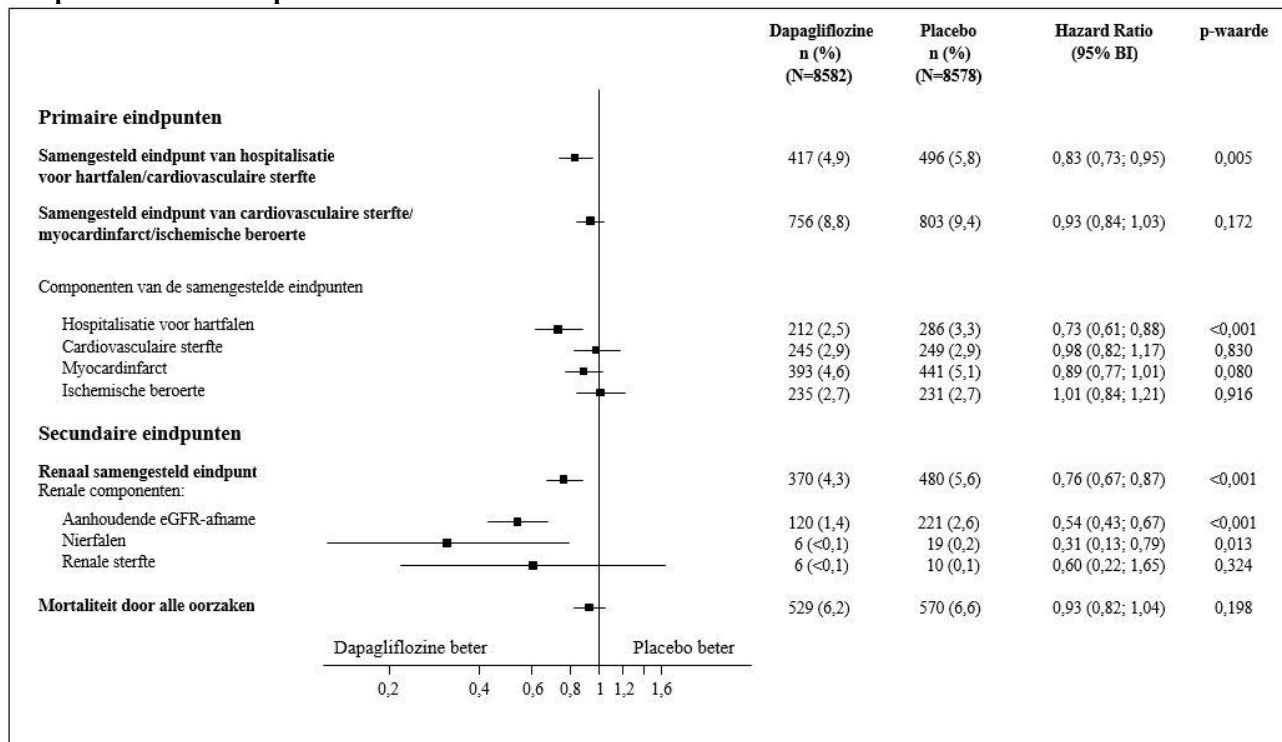
Dapagliflozine:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Patiënten at risk is het aantal patiënten dat risico loopt aan het begin van de periode.

HR=hazardratio BI=betrouwbaarheidsinterval.

Resultaten voor de primaire en secundaire eindpunten zijn weergegeven in figuur 2. Superioriteit van dapagliflozine in vergelijking met placebo is niet aangetoond voor MACE ($p = 0,172$). Het renale samengestelde eindpunt en mortaliteit ongeacht de oorzaak werden daarom niet getest als onderdeel van de bevestigende testprocedure.

Figuur 2: Behandel effecten voor de primaire samengestelde eindpunten en hun componenten, en de secundaire eindpunten en hun componenten



Renale samengesteld eindpunt gedefinieerd als: aanhoudende bevestigde $\geq 40\%$ afname in eGFR tot eGFR < 60 ml/min/1,73 m² en/of terminaal nierfalen (dialyse ≥ 90 dagen of niertransplantatie, aanhoudende bevestigde eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) en/of renale of cardiovasculaire sterfte.

p-waarden zijn tweezijdig. p-waarden voor de secundaire eindpunten en voor individuele componenten zijn nominaal. Tijd tot eerste voorval werd geanalyseerd in een Cox proportional hazards-model. Het aantal eerste voorvallen voor de individuele componenten is het daadwerkelijke aantal van eerste voorvallen voor elke component en dit aantal komt niet overeen met het aantal voorvallen in het samengestelde eindpunt.

BI = betrouwbaarheidsinterval.

Nefropathie

Dapagliflozine verminderde de incidentie van voorvallen van het samengestelde eindpunt van bevestigde aanhoudende eGFR-afname, terminaal nierfalen, renale of cardiovasculaire sterfte. Het verschil tussen de groepen was het gevolg van afnames in voorvallen van de renale componenten: aanhoudende eGFR-afname, terminaal nierfalen en renale sterfte (figuur 2).

De hazardratio voor tijd tot nefropathie (aanhoudende eGFR-afname, terminaal nierfalen en renale sterfte) was 0,53 (95%-BI 0,43; 0,66) voor dapagliflozine versus placebo.

Daarnaast verminderde dapagliflozine het ontstaan van aanhoudende albuminurie (hazardratio 0,79 [95%-BI 0,72; 0,87]) en leidde het tot grotere regressie van macroalbuminurie (hazardratio 1,82 [95%-BI 1,51; 2,20]) vergeleken met placebo.

Nierinsufficiëntie

Matige nierinsufficiëntie CKD 3A (eGFR ≥ 45 tot < 60 ml/min/1,73 m²)

Dapagliflozine

De werkzaamheid van dapagliflozine werd geëvalueerd in een studie met diabetespatiënten met een eGFR ≥ 45 tot < 60 ml/min/1,73 m² bij wie standaardzorg onvoldoende glykemische controle tot stand bracht. Behandeling met dapagliflozine resulteerde in verlagingen in HbA1c en in lichaamsgewicht vergeleken met placebo (tabel 5).

Tabel 5. Resultaten in week 24 van een placebogecontroleerde studie van dapagliflozine bij diabetespatiënten met een eGFR ≥ 45 tot < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozine ^a 10 mg	Placebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Baseline (gemiddelde)	8,35	8,03
Verandering t.o.v. baseline ^b	-0,37	-0,03
Verskil met placebo ^b (95% BI)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Lichaamsgewicht (kg)		
Baseline (gemiddelde)	92,51	88,30
Percentage verandering t.o.v. baseline ^c	-3,42	-2,02
Verskil in percentage verandering t.o.v. placebo ^c (95% BI)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metformine of metforminehydrochloride waren onderdeel van de standaardzorg in 69,4% en 64,0% van de patiënten voor respectievelijk de dapagliflozine- en placebogroep.

^b Least squares mean gecorrigeerd voor de baselinewaarde.

^c Afgeleid van least squares mean gecorrigeerd voor de baselinewaarde.

* p<0,001.

In week 24, toonde behandeling met dapagliflozine verlagingen in nuchtere plasmagluucose (fasting plasma glucose: FPG) aan: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) in vergelijking met -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) voor placebo (p≤0,001). Daarnaast werden verlagingen in zittende, systolische bloeddruk (seated systolic blood pressure: SBP) aangetoond: -4,8 mmHg in vergelijking met -1,7 mmHg voor placebo (p<0,05).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Qtern in alle subgroepen van pediatrische patiënten met type 2-diabetes (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Saxagliptine/dapagliflozinecombinatie: in het algemeen werd de farmacokinetiek van saxagliptine en dapagliflozine niet op klinisch relevante manier beïnvloed wanneer het als vaste dosiscombinatie werd toegediend ten opzichte van afzonderlijke doses van saxagliptine en dapagliflozine.

Onderstaande gegevens geven de farmacokinetische eigenschappen van de vaste dosiscombinatie van saxagliptine en dapagliflozine weer, tenzij vermeld wordt dat de gepresenteerde gegevens de toediening van saxagliptine of dapagliflozine betreffen.

Er werd bio-equivalentie aangetoond tussen de Qtern 5 mg-/10 mg-tablet en de afzonderlijke saxagliptine 5 mg- en dapagliflozine 10 mg-tabletten na toediening van een enkele dosis aan nuchtere gezonde vrijwilligers. De farmacokinetiek van dapagliflozine en saxagliptine en hun voornaamste metaboliëten was vergelijkbaar bij gezonde vrijwilligers en patiënten met type 2-diabetes.

Toediening van de vaste dosiscombinatie van saxagliptine en dapagliflozine met een vetrijke maaltijd doet de C_{max} van dapagliflozine met maximaal 35% afnemen en verlengt de T_{max} met ongeveer 1,5 uur, maar verandert de AUC niet in vergelijking met toediening op de nuchtere maag. Deze veranderingen worden niet als klinisch relevant beschouwd. Er werd geen invloed van voedsel waargenomen voor saxagliptine. Dit geneesmiddel kan met of zonder voedsel worden toegediend.

Interacties met andere geneesmiddelen

Saxagliptine/dapagliflozinecombinatie: er werden geen interactiestudies uitgevoerd met de vaste dosiscombinatie van saxagliptine en dapagliflozine en andere geneesmiddelen. Dergelijke studies zijn met de afzonderlijke actieve bestanddelen uitgevoerd.

Saxagliptine: tijdens *in-vitro* studies vertoonden saxagliptine en de voornaamste metaboliet geen remmende werking op CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A4 en ook geen inducerende werking op CYP1A2, 2B6, 2C9 of 3A4.

Dapagliflozine: tijdens *in-vitro*-studies vertoonde dapagliflozine geen remmende werking op cytochroom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 en ook geen inducerende werking CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4. Daarom wordt niet verwacht dat dapagliflozine de metabole klaring zal veranderen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door deze enzymen worden gemetaboliseerd.

Absorptie

Saxagliptine: saxagliptine werd snel geabsorbeerd na orale toediening in nuchtere toestand. De maximale plasmaconcentraties (C_{max}) van saxagliptine en zijn voornaamste metaboliet werden bereikt binnen respectievelijk 2 en 4 uur (T_{max}). De C_{max} en AUC-waarden van saxagliptine en zijn voornaamste metaboliet namen evenredig toe met verhoging van de saxagliptinedosis en deze dosisproportionaliteit werd waargenomen bij doses tot 400 mg. Na een enkele dosis van 5 mg saxagliptine aan gezonde proefpersonen waren de gemiddelde plasma-AUC-waarden voor saxagliptine en zijn belangrijkste metaboliet respectievelijk 78 ng h/ml en 214 ng h/ml. De overeenkomstige C_{max} -plasmawaarden waren respectievelijk 24 ng/ml en 47 ng/ml. De variatiecoëfficiënten van de C_{max} en AUC van saxagliptine tussen de proefpersonen waren minder dan 12%.

Dapagliflozine: dapagliflozine werd na orale toediening goed en snel geabsorbeerd. De maximale concentraties van dapagliflozine in plasma (C_{max}) werden doorgaans binnen 2 uur na toediening op de nuchtere maag bereikt. De geometrisch gemiddelde steady-state-waarden voor C_{max} en AUC_τ van dapagliflozine na doses van 10 mg dapagliflozine eenmaal daags waren respectievelijk 158 ng/ml en 628 ng h/ml. De absolute orale biologische beschikbaarheid van dapagliflozine na toediening van een dosis van 10 mg is 78%.

Distributie

Saxagliptine: de *in-vitro*-eiwitbinding van saxagliptine en zijn voornaamste metaboliet in menselijk serum is verwaarloosbaar. De verwachting is daarom dat veranderingen van bloedeiwitniveaus bij diverse ziektoestanden (bijv. nier- of leverfunctiestoornissen) de werking van saxagliptine niet zullen veranderen. Het distributievolume van saxagliptine was 205 l.

Dapagliflozine: dapagliflozine is ongeveer voor 91% eiwitgebonden. De eiwitbinding veranderde niet bij verschillende ziektoestanden (bijv. nier- of leverinsufficiëntie). Het gemiddelde steady-state-distributievolume van dapagliflozine was 118 l.

Biotransformatie

Saxagliptine: de biotransformatie van saxagliptine wordt primair gemedieerd door cytochroom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). De belangrijkste actieve metaboliet van saxagliptine, 5-OH-saxagliptine, is ook een selectieve, reversibele, competitieve DPP-4-remmer, half zo sterk als saxagliptine.

Dapagliflozine: dapagliflozine wordt uitgebreid gemetaboliseerd, waarbij hoofdzakelijk de inactieve metaboliet dapagliflozine-3-O-glucuronide ontstaat. Dapagliflozine-3-O-glucuronide of andere metabolieten dragen niet bij aan de glucoseverlagende effecten. De vorming van dapagliflozine-3-O-glucuronide wordt gemedieerd door UGT1A9, een enzym dat in de lever en nieren aanwezig is en metabolisering gemedieerd door CYP was een weinig belangrijke klaringsroute bij de mens.

Eliminatie

Saxagliptine: de gemiddelde terminale plasmahalfwaardetijden ($t_{1/2}$) van saxagliptine en zijn belangrijkste metaboliet zijn respectievelijk 2,5 en 3,1 uur, terwijl de gemiddelde halfwaardetijd voor remming van DPP-4 in plasma 26,9 uur was. Saxagliptine wordt geëlimineerd door zowel de nieren als de lever. Na een enkele 50 mg-dosis van ^{14}C -saxagliptine werd 24%, 36% en 75% van de dosis uitgescheiden in de urine als respectievelijk saxagliptine, zijn belangrijkste metaboliet en volledige radioactiviteit. De gemiddelde nierklaring van saxagliptine (~230 ml/min) was groter dan de gemiddelde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (~120 ml/min), wijzend op enige actieve renale uitscheiding.

Dapagliflozine: de gemiddelde terminale plasmahalfwaardetijd ($t_{1/2}$) voor dapagliflozine was 12,9 uur na een enkele orale dosis van dapagliflozine 10 mg bij gezonde proefpersonen. De gemiddelde totale systemische klaring van intraveneus toegediend dapagliflozine was 207 ml/min. Dapagliflozine en de bijbehorende metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de urine, waarbij minder dan 2% onveranderd dapagliflozine is.

Lineariteit

Saxagliptine: de $C_{\max}$ en AUC van saxagliptine en zijn belangrijkste metaboliet namen evenredig toe met de saxagliptinedosis. Bij herhaalde eenmaal daagse toediening werd op geen enkel dosisniveau een ophoping van betekenis gezien van saxagliptine of zijn belangrijkste metaboliet. Bij eenmaal daagse toediening van doses uiteenlopend van 2,5 tot 400 mg saxagliptine gedurende 14 dagen werd geen dosis- of tijdsafhankelijkheid gezien in de klaring van saxagliptine en zijn belangrijkste metaboliet.

Dapagliflozine: de blootstelling aan dapagliflozine nam evenredig toe met een toenemende dosis dapagliflozine in het bereik van 0,1 tot 500 mg en de farmacokinetiek veranderde niet met de tijd na herhaalde dagelijkse toediening tot maximaal 24 weken.

Specifieke populaties

Nierinsufficiëntie

Saxagliptine: na toediening van een enkele dosis saxagliptine aan personen met een lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie (of ESRD), ingedeeld op basis van de creatinineklaring, waren de gemiddelde AUC-waarden voor saxagliptine verhoogd met respectievelijk factor 1,2, maximaal 2,1 en 4,5 ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie. De AUC-waarden van 5-OH-saxagliptine waren ook verhoogd. De mate van nierinsufficiëntie had geen invloed op de $C_{\max}$ van saxagliptine of zijn belangrijkste metaboliet.

Dapagliflozine: bij steady state (20 mg dapagliflozine eenmaal daags gedurende 7 dagen) was de gemiddelde systemische blootstelling aan dapagliflozine bij patiënten met type 2-diabetes mellitus en lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie (zoals bepaald door de klaring van iohexol in plasma) verhoogd met respectievelijk 32%, 60% en 87%, ten opzichte van patiënten met type 2-diabetes mellitus en een normale nierfunctie. De steady-state-glucose-uitscheiding in de urine gedurende 24 uur was in hoge mate afhankelijk van de nierfunctie en er werd 85, 52, 18 en 11 g glucose per dag uitgescheiden door patiënten met type 2-diabetes mellitus en respectievelijk een normale nierfunctie of lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie. De uitwerking van hemodialyse op de blootstelling aan dapagliflozine is onbekend.

Leverinsufficiëntie

Saxagliptine: bij patiënten met lichte (Child-Pugh klasse A), matige (Child-Pugh klasse B) of ernstige (Child-Pugh klasse C) leverfunctiestoornis waren de blootstellingen aan saxagliptine respectievelijk 1,1, 1,4 en 1,8 maal hoger en waren de blootstellingen aan BMS-510849 (metaboliet van saxagliptine) respectievelijk 22%, 7% en 33% lager dan die waargenomen bij gezonde vrijwilligers.

Dapagliflozine: bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A en B) waren de gemiddelde $C_{\max}$ en AUC van dapagliflozine respectievelijk tot 12% en 36% hoger ten opzichte van gezonde overeenkomende controleproefpersonen. Deze verschillen werden als klinisch niet relevant beschouwd. Bij

patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C) waren de gemiddelde $C_{\max}$ en AUC van dapagliflozine respectievelijk 40% en 67% hoger dan bij gezonde overeenkomende controlepersonen.

Oudere patiënten

Saxagliptine: oudere patiënten (65-80 jaar) hadden een circa 60% hogere saxagliptine-AUC dan jonge patiënten (18-40 jaar). Omdat dit niet klinisch relevant wordt geacht, wordt geen dosisaanpassing van saxagliptine aanbevolen alleen op basis van leeftijd.

Dapagliflozine: er is geen klinisch betekenisvolle toename van de blootstelling uitsluitend op grond van leeftijd bij patiënten tot en met 70 jaar. Een verhoogde blootstelling wegens leeftijdgerelateerde afname van de nierfunctie kan echter worden verwacht. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om conclusies te trekken over blootstelling bij patiënten > 70 jaar oud.

Geslacht

Saxagliptine: bij vrouwen was de systemische blootstelling aan saxagliptine ongeveer 25% hoger. Op het vlak van de farmacokinetiek werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen tussen mannen en vrouwen.

Dapagliflozine: de gemiddelde AUC_{ss} van dapagliflozine bij vrouwen was naar schatting ongeveer 22% hoger dan bij mannen.

Ras

Saxagliptine: ras werd niet geïdentificeerd als een statistisch significante covariabele voor de schijnbare klaring van saxagliptine en zijn metaboliet.

Dapagliflozine: er waren geen klinisch relevante verschillen in systemische blootstelling tussen het blanke, zwarte of Aziatische ras.

Lichaamsgewicht

Saxagliptine: het lichaamsgewicht had een klein en klinisch niet relevant effect op de blootstelling aan saxagliptine. De systemische blootstellingswaarden waren bij vrouwen ongeveer 25% hoger; dit verschil wordt als klinisch niet-relevant beschouwd.

Dapagliflozine: het bleek dat de blootstelling aan dapagliflozine afnam met toenemend gewicht. Patiënten met een laag gewicht hebben dus mogelijk een enigszins hogere blootstelling en patiënten met een hoog gewicht een enigszins lagere blootstelling. De verschillen in blootstelling werden echter niet als klinisch relevant beschouwd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens met hetzij saxagliptine, hetzij dapagliflozine duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit of carcinogeen potentieel.

Bij cynomolgusapen veroorzaakte saxagliptine reversibele huidlaesies (korsten, zweren en necrose) aan de extremiteiten (staart, vingers of tenen, scrotum en/of neus). Het niveau waarbij geen effect optreedt (NOEL) voor wat betreft huidlaesies is respectievelijk 1 en 2 maal de menselijke blootstelling voor saxagliptine en de belangrijkste metaboliet bij de aanbevolen menselijke dosering (RHD) van 5 mg/dag. De klinische relevantie van de huidlaesies is onbekend en ze werden niet waargenomen bij de mens.

Gevallen van aan immuniteit gerelateerde minimale, niet-progressieve lymfoïde hyperplasie van milt, lymfeknopen en beenmerg zonder nadelige gevolgen zijn gemeld bij alle diersoorten die zijn onderzocht bij blootstellingen vanaf 7 maal de RHD.

Saxagliptine veroorzaakte gastro-intestinale toxiciteit bij honden, waaronder bloederige/slijmerige feces en enteropathie bij hogere doses met een niveau waarbij geen effect optreedt van respectievelijk 4 en 2 maal de menselijke blootstelling voor saxagliptine en de voornaamste metaboliet bij RHD. De effecten op het

lichaamsgewicht van de nakomelingen werden gezien tot 92 en 120 dagen na de geboorte bij respectievelijk vrouwtjes en mannetjes.

Toxiciteit voor de voortplanting en ontwikkeling

Effecten op de fertiliteit werden waargenomen bij mannelijke en vrouwelijke ratten bij hoge doses die duidelijke tekenen van toxiciteit veroorzaakten. Saxagliptine was bij geen van de bij ratten en konijnen onderzochte doses teratogeen. Bij hoge doses bij ratten veroorzaakte saxagliptine verminderde ossificatie (een vertraging in de ontwikkeling) van het foetale bekken en verminderd foetaal lichaamsgewicht (bij optreden van maternale toxiciteit), met een NOEL van respectievelijk 303 en 30 maal de menselijke blootstelling aan saxagliptine en de belangrijkste metaboliet bij RHD. Bij konijnen waren de effecten van saxagliptine beperkt tot kleine variaties aan het skelet die alleen werden waargenomen bij doses waarbij maternale toxiciteit optrad (NOEL van respectievelijk 158 en 224 maal de menselijke blootstelling aan saxagliptine en de belangrijkste metaboliet bij RHD). In een pre- en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten veroorzaakte saxagliptine een verminderd gewicht van de jongen bij doses waarbij maternale toxiciteit optrad, met een NOEL van respectievelijk 488 en 45 maal de menselijke blootstelling aan saxagliptine en de belangrijkste metaboliet bij RHD. De effecten op het lichaamsgewicht van de nakomelingen werden gezien tot 92 en 120 dagen na de geboorte bij respectievelijk vrouwtjes en mannetjes.

Directe toediening van dapagliflozine aan pas gespeende jonge ratten en indirecte blootstelling in de laatste fase van de dracht (tijdsperiodes die overeenstemmen met het tweede en derde trimester van de zwangerschap qua rijping van de nieren bij de mens) en bij het zogen gaan elk gepaard met een hogere incidentie en/of ernst van verwijdingen van het nierbekken en de nierbuisjes bij nakomelingen.

In een studie bij jonge ratten, waarbij dapagliflozine rechtstreeks werd toegediend vanaf dag 21 na de geboorte tot dag 90, werden verwijdingen van het nierbekken en de nierbuisjes (met dosisgerelateerde toenames in het gewicht van de nieren en macroscopische niervergroting) gemeld bij alle doses; de blootstellingen van de jongen aan de laagste geteste dosis waren ≥ 15 keer de maximaal aanbevolen dosis voor mensen. De verwijdingen van het nierbekken en de nierbuisjes die bij jonge dieren werden waargenomen, werden niet volledig ongedaan gemaakt binnen de herstelperiode van ongeveer 1 maand.

Dapagliflozine werd toegediend aan moederratten vanaf dag 6 van de dracht tot en met dag 21 en de jongen werden indirect blootgesteld *in utero* en tijdens het zogen. Er werd een hogere incidentie of ernst van verwijdingen van het nierbekken waargenomen bij volwassen jongen van behandelde wijfjes, maar alleen bij de hoogste bestudeerde dosis (de bijbehorende blootstellingen aan dapagliflozine van moeder en jongen waren respectievelijk 1 415 en 137 keer de menselijke waarden bij de maximaal aanbevolen dosis voor mensen). De bijkomende toxiciteit voor de ontwikkeling was beperkt tot dosisgerelateerde afnames van het lichaamsgewicht van de jongen en werd alleen waargenomen bij doses van ≥ 15 mg/kg/dag (de bijbehorende blootstellingen van jongen waren ≥ 29 keer de menselijke waarden bij de maximaal aanbevolen dosis voor mensen). De maternale toxiciteit kwam alleen tot uiting bij de hoogste bestudeerde dosis en was beperkt tot afnames van voorbijgaande aard in lichaamsgewicht en voedselinname bij de dosis. Het No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) voor ontwikkelingstoxiciteit hangt samen met een veelvoud van de maternale systemische blootstelling die ongeveer 19keer de menselijke waarde is bij de maximaal aanbevolen dosis voor mensen.

In studies naar de ontwikkeling van het embryo/de foetus bij konijnen werd voor dapagliflozine bij geen enkele geteste dosis toxiciteit waargenomen, noch bij de moeder noch voor de ontwikkeling; de hoogste geteste dosis kwam overeen met een systemische blootstelling van ongeveer 1 191 keer de maximaal aanbevolen dosis voor mensen. Bij ratten was dapagliflozine noch embryolethaal, noch teratogeen bij blootstelling aan maximaal 1 441 keer de maximaal aanbevolen dosis voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E460i)
Natriumcroscarmellose (E468)
Lactose
Magnesiumstearaat (E470b)
Silica, tandheelkundig type (E551)

Filmomhulling

Poly(vinylalcohol) (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Titaniumdioxide (E171)
Talk (E553b)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172)

Drukinkt

Schellak
Indigokarmijn aluminium lak (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PA/Alu/PVC-Alu blisterverpakking.
Verpakkingen van 14, 28 en 98 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen met kalender.
Verpakkingen van 30 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1108/001	14 filmomhulde tabletten
EU/1/16/1108/002	28 filmomhulde tabletten
EU/1/16/1108/003	98 filmomhulde tabletten
EU/1/16/1108/004	30 filmomhulde tabletten

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 juli 2016

Datum van laatste verlenging: 19 mei 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zweden

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Qtern 5 mg/10 mg filmomhulde tabletten
saxagliptine/dapagliflozine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat saxagliptinehydrochloride overeenkomend met 5 mg saxagliptine, en dapagliflozinepropanediolmonohydraat overeenkomend met 10 mg dapagliflozine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

filmomhulde tabletten

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1108/001	14 filmomhulde tabletten
EU/1/16/1108/002	28 filmomhulde tabletten
EU/1/16/1108/003	98 filmomhulde tabletten
EU/1/16/1108/004	30 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

qtern 5 mg/10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Qtern 5 mg/10 mg tabletten
saxagliptine/dapagliflozine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERS (MET KALENDERAANDUIDING)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Qtern 5 mg/10 mg tabletten
saxagliptine/dapagliflozine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Ma. Di. Woe. Don. Vrij. Zat. Zon.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Qtern, 5 mg/10 mg filmomhulde tabletten saxagliptine/dapagliflozine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Qtern en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Qtern en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Qtern bevat de werkzame stoffen saxagliptine en dapagliflozine. Zij behoren elk tot een groep van geneesmiddelen die ‘orale antidiabetica’ worden genoemd. Deze geneesmiddelen worden via de mond ingenomen voor de behandeling van diabetes.

Qtern wordt gebruikt bij de behandeling van een bepaalde vorm van diabetes die ‘type 2-diabetes mellitus’ wordt genoemd bij volwassen patiënten (18 jaar en ouder). Wanneer u type 2-diabetes heeft, dan maakt uw alvleesklier niet genoeg insuline aan of uw lichaam is niet in staat om de aangemaakte insuline op de juiste manier te gebruiken. Dit leidt tot een hoog gehalte aan suiker in uw bloed. De twee werkzame stoffen in Qtern werken op verschillende manieren om het bloedsuikergehalte te reguleren en het teveel aan suiker via uw urine uit uw lichaam te helpen verwijderen.

Qtern wordt gebruikt voor de behandeling van type 2-diabetes als:

- enkel saxagliptine of dapagliflozine samen met metformine en/of een sulfonylureumderivaat uw diabetes niet onder controle kan houden.
- u al wordt behandeld met saxagliptine en dapagliflozine als losse tabletten. Uw arts kan u vragen om over te stappen op dit geneesmiddel.

Het is belangrijk om het advies van uw arts, apotheker of verpleegkundige over dieet en lichaamsbeweging te blijven volgen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft eerder een ernstige allergische reactie gehad op vergelijkbare geneesmiddelen die uw bloedsuikergehalte verbeteren (bijv. DPP-4-remmers zoals sitagliptine, linagliptine en alogliptine, of SGLT-2 remmers zoals canagliflozine en empagliflozine).

Gebruik Qtern niet wanneer een van bovenstaande waarschuwingen op u van toepassing is. Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u begint met het gebruik van dit geneesmiddel.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Qtern gebruikt en tijdens de behandeling:

- als u een aandoening aan de alvleesklier (pancreas) heeft of heeft gehad. Dit wordt pancreatitis genoemd. Mogelijk tekenen van pancreatitis staan in rubriek 4;
- als u geneesmiddelen gebruikt om uw bloeddruk te verlagen (antihypertensiva) en in het verleden last heeft gehad van lage bloeddruk (hypotensie). Zie de rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen' hieronder voor meer informatie;
- als u zeer hoge bloedsuikerwaarden heeft die kunnen leiden tot het verlies van te veel lichaamsvocht (uitdroging of dehydratatie). De mogelijke tekenen van dehydratatie worden in rubriek 4 genoemd. Vertel het uw arts voordat u Qtern gebruikt wanneer bij u sprake is van een van deze tekenen;
- als u misselijk bent of misselijk wordt (nausea), moet overgeven of koorts heeft of als u niet in staat bent om te eten of te drinken. Deze omstandigheden kunnen leiden tot dehydratatie. Mogelijk vraagt uw arts u om te stoppen met Qtern tot u voldoende hersteld bent, om dehydratatie te voorkomen;
- als u matige of ernstige leverproblemen heeft;
- als u snel gewicht verliest, misselijk bent of moet overgeven, buikpijn heeft, overmatige dorst heeft, snel en diep ademt, verward bent, zich ongewoon slaperig of moe voelt, uw adem zoet ruikt, u een zoete of metaalachtige smaak in de mond heeft of als uw urine of zweet een andere geur hebben, raadpleeg dan onmiddellijk een dokter of ga naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Deze signalen kunnen een teken zijn van 'diabetische ketoacidose' – een zeldzaam maar ernstig, soms levensbedreigend probleem dat zich kan voordoen bij diabetes door een verhoogd aantal 'ketonlichamen' in uw urine of uw bloed (vastgesteld met tests). Het risico op diabetische ketoacidose kan verhoogd zijn bij langdurig niet eten, overmatig alcoholgebruik, vochtverlies (dehydratatie), plotse verminderingen van de dosis insuline of een grotere behoefte aan insuline door een belangrijke chirurgische ingreep of een ernstige ziekte;
- als u 'type 1-diabetes' heeft (uw lichaam maakt geen insuline aan). Qtern mag niet gebruikt worden om dit te behandelen;
- als u een ernstige overgevoeligheidsreactie (allergische reactie) heeft of heeft gehad of als dit vermoed wordt. Teken van een ernstige allergische reactie staan in rubriek 4;
- als u vaak urineweginfecties heeft;
- als u in het verleden een ernstige hartziekte heeft gehad;
- als u last heeft van hartfalen of als u een verhoogd risico heeft op het ontwikkelen van hartfalen, zoals bij problemen met uw nieren. Uw arts zal u de verschijnselen en symptomen van hartfalen uitleggen. De signalen kunnen onder andere zijn, maar zijn niet beperkt tot, een toenemende kortademigheid, een snelle toename van gewicht en opzwellen van de voeten (voetoeдем). U moet onmiddellijk uw arts, apotheker of verpleegkundige bellen als u een van deze tekenen ervaart;
- als u ernstige gewrichtspijn heeft;
- als uw afweersysteem verzwakt is, bijvoorbeeld als u een ziekte zoals aids heeft of als u een orgaantransplantatie gehad heeft;
- als u een geneesmiddel gebruikt om uw bloedsuiker te verlagen, zoals een sulfonylureumderivaat (zie de rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').

Als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is, of als u het niet zeker weet, bespreek dit dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Qtern gaat gebruiken.

Diabetische huidaandoeningen (beschadiging van de huid zoals blazen of zweren) zijn een vaak voorkomend probleem bij diabetes. Huiduitslag werd gezien met zowel saxagliptine als dapagliflozine indien apart gegeven (zie rubriek 4). U wordt aangeraden om het advies van uw arts of verpleegkundige over huidverzorging op te volgen. Neem contact op met uw arts als u blaren op uw huid heeft, omdat dit een teken kan zijn van een aandoening die bulleus pemfigoïd wordt genoemd. Uw arts kan u vragen uw behandeling met Qtern te stoppen.

Zoals voor alle diabetespatiënten is het belangrijk dat u uw voeten regelmatig controleert en dat u zich houdt aan het advies over voetverzorging dat u van uw arts, apotheker of verpleegkundige heeft gekregen.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van een combinatie van de symptomen pijn, gevoeligheid, roodheid, of zwelling van de geslachtsorganen of het gebied tussen de geslachtsdelen en de anus, met koorts of een algeheel gevoel van onwelzijn. Deze symptomen kunnen wijzen op een zeldzame maar ernstige of zelfs levensbedreigende infectie, genaamd necrotiserende fasciitis van het perineum of fournier-gangreen, dat het weefsel onder de huid beschadigt. Fournier-gangreen dient onmiddellijk te worden behandeld.

Nierfunctie

Voordat u begint met Qtern, moeten uw nieren gecontroleerd worden. Tijdens de behandeling met dit geneesmiddel zal uw arts uw nierfunctie één keer per jaar controleren of vaker als u een verslechtering van de nierfunctie heeft.

Urinetesten

Vanwege de manier waarop Qtern werkt, zal uw urine positief testen op de aanwezigheid van suiker.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Qtern wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat het niet bestudeerd werd bij deze patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Qtern nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Het informeren van uw arts is bijzonder belangrijk:

- als u plaspillen (een diureticum) gebruikt.
- als u een ander geneesmiddel gebruikt dat de hoeveelheid suiker in uw bloed verlaagt, zoals een sulfonylureumderivaat (bijvoorbeeld glimepiride). Het kan zijn dat uw arts de dosis van dit andere geneesmiddel wil verlagen om te voorkomen dat u een lage bloedsuikerspiegel krijgt (hypoglykemie).
- als u lithium gebruikt. Qtern kan de hoeveelheid lithium in uw bloed verlagen.
- als u geneesmiddelen gebruikt die een van de volgende werkzame stoffen bevatten die een effect kunnen hebben op de afbraak van Qtern in uw lichaam. Uw arts kan u vragen uw bloedsuikerspiegel vaker te controleren tijdens het gebruik van deze geneesmiddelen.
 - carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne. Deze kunnen worden gebruikt tegen epilepsie ('vallende ziekte') of chronische pijn;
 - dexamethason – dit is een steroïde. Dit kan worden gebruikt om ontstekingen in verschillende organen en delen van uw lichaam te behandelen;
 - rifampicine. Dit is een antibioticum dat wordt gebruikt om infecties zoals tuberculose te behandelen;
 - ketoconazol. Dit kan worden gebruikt om schimmelinfecties te behandelen;
 - diltiazem. Dit is een geneesmiddel dat wordt gebruikt om angina pectoris (pijn op de borst) te behandelen of de bloeddruk te verlagen.

Wanneer een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is, of als u het niet zeker weet, raadpleeg dan uw arts voordat u Qtern gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Qtern wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en uw arts zal u vragen de behandeling met dit geneesmiddel te stoppen indien u zwanger wordt. Bespreek met uw arts hoe uw bloedsuiker het best onder controle gehouden kan worden tijdens uw zwangerschap.

U mag Qtern niet gebruiken als u borstvoeding geeft. Het is niet bekend of dit middel bij de mens overgaat in de moedermelk. Wanneer u borstvoeding geeft of wilt gaan geven, bespreek dit dan met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het wordt niet verwacht dat Qtern een invloed zal hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen om gereedschap of machines te gebruiken. Als u zich duizelig voelt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, neem dan geen deel aan het verkeer en gebruik geen gereedschap of machines. Het gebruik van dit middel samen met een ander geneesmiddel dat uw bloedsuikerspiegel verlaagt, zoals een sulfonyleureumderivaat, kan leiden tot te lage bloedsuikerwaarden (hypoglykemie). Dit kan verschijnselen als rillen, zweten en minder goed kunnen zien als gevolg hebben en kan invloed hebben op uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen.

Qtern bevat lactose

Qtern bevat lactose (een soort melksuiker). Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Qtern bevat natrium

Qtern bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Dosering

- De aanbevolen dosering is één tablet per dag.

Hoe neemt u dit geneesmiddel in?

- Slik de hele tablet door met een half glas water.
- U kunt uw tablet met of zonder voedsel innemen.
- De tablet kan op ieder moment van de dag worden ingenomen. Probeer echter de tablet iedere dag op dezelfde tijd in te nemen. Dit helpt u om het innemen niet te vergeten.

Uw arts kan andere geneesmiddelen voorschrijven om de hoeveelheid suiker in uw bloed te verlagen. Denk eraan andere geneesmiddelen in te nemen zoals uw arts heeft verteld. Dit zal helpen om de beste resultaten voor uw gezondheid te krijgen.

Dieet en lichaamsbeweging

Om uw diabetes te controleren, moet u doorgaan met uw dieet en lichaamsbeweging, zelfs wanneer u dit geneesmiddel inneemt. Het is dus belangrijk dat u het advies van uw arts, apotheker of verpleegkundige over dieet en lichaamsbeweging blijft opvolgen. Vooral indien u een diabetesdieet volgt voor gewichtsbeheersing, moet u dit tijdens het gebruik van Qtern blijven volgen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem direct contact op met uw arts of ga onmiddellijk naar het ziekenhuis als u meer Qtern-tabletten heeft ingenomen dan zou mogen. Neem de verpakking mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Wat moet u doen als u vergeten bent dit middel in te nemen?

- Als het minder dan 12 uur geleden is dat u uw dosis had moeten innemen, neem dan een dosis Qtern in zodra u eraan denkt. Neem dan de volgende dosis in op het gewone tijdstip.
- Als het meer dan 12 uur geleden is dat u uw dosis had moeten nemen, sla dan de gemiste dosis over. Neem daarna uw volgende dosis in op het gewone tijdstip.
- Neem geen dubbele dosis Qtern om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Qtern zonder eerst met uw arts hierover gesproken te hebben. Uw bloedsuiker kan stijgen zonder dit geneesmiddel.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

U moet stoppen met het gebruik van Qtern en onmiddellijk uw arts raadplegen als u de volgende ernstige bijwerkingen vaststelt:

- **Symptomen van een ernstige allergische reactie (anafylactische reactie, angio-oedeem)** dit komt zelden voor (bij minder dan 1 op de 1 000 gebruikers) zoals:
 - huiduitslag
 - rode, gezwollen vlekken op de huid (netelroos)
 - zwelling van het gezicht, lippen, tong en keel waardoor ademen of slikken moeilijk kan zijn.Uw arts kan u een geneesmiddel voorschrijven om uw allergische reactie te behandelen en een ander geneesmiddel voor uw diabetes.
- **Pancreatitis:** komt soms voor (bij minder dan 1 op 100 gebruikers): ernstige en aanhoudende buikpijn (in de buurt van uw maag) die mogelijk uitstraalt naar uw rug, gecombineerd met misselijkheid en overgeven. Dit kan namelijk een signaal zijn van een ontstoken alvleesklier (pancreatitis).
- **Infectie van de urineweg,** komt vaak voor (bij minder dan 1 op 10 gebruikers).
Tekenen van een ernstige infectie van de urinewegen zijn:
 - koorts en/of rillingen
 - branderig gevoel bij het plassen (urineren)
 - pijn in uw rug of zijde.Wanneer u bloed in uw urine ziet (dit komt soms voor), raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- **Lage bloedsuikergehaltes (hypoglykemie):** komt zeer vaak voor (bij meer dan 1 op 10 gebruikers) bij gelijktijdig gebruik van andere middelen tegen diabetes waarvan bekend is dat ze hypoglykemie veroorzaken.
Tekenen van een te laag bloedsuikergehalte zijn:
 - rillen, zweten, zich zeer angstig voelen, versnelde hartslag
 - hongerig gevoel, hoofdpijn, verandering van het gezichtsvermogen
 - een stemmingsverandering of verwardheid.Uw arts zal u zeggen hoe u lage bloedsuikergehaltes moet behandelen en wat u moet doen indien u een van bovenvermelde tekenen krijgt.
- **Diabetische ketoacidose:** komt zelden voor.
Tekenen van diabetische ketoacidose (zie ook rubriek 2 ‘Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?’) zijn:
 - verhoogde hoeveelheid ‘ketonlichamen’ in uw urine of bloed
 - snel gewichtsverlies
 - zich misselijk voelen of overgeven
 - buikpijn
 - overmatige dorst
 - snel en diep ademen
 - verwardheid
 - zich ongewoon slaperig of vermoeid voelen

- een zoete adem, een zoete of metaalachtige smaak in uw mond of een veranderde geur van uw urine of zweet.

Dit kan optreden ongeacht uw bloedsuikerwaarde. Uw arts kan beslissen uw behandeling met Qtern tijdelijk of definitief te stoppen.

- **Necrotiserende fasciitis van het perineum** of fournier-gangreen, een ernstige infectie van weke delen van de geslachtsorganen of het gebied tussen de geslachtsdelen en de anus, wat zeer zelden voorkomt (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 000 gebruikers).

Stop met de inname van Qtern en raadpleeg onmiddellijk een arts of verpleegkundige wanneer u een van bovenstaande ernstige bijwerkingen opmerkt.

Andere bijwerkingen wanneer u Qtern alleen of in combinatie met metformine inneemt:

Zeer vaak

- infectie van de bovenste luchtwegen, waaronder:
- infectie van het bovenste gedeelte van de borst of longen
- infectie van de bijholten met pijn en een drukkend gevoel achter uw wangen en ogen (bijholte ontsteking of sinusitis)
- een ontstoken neus of keel (nasofaryngitis) (tekenen hiervan zijn bijvoorbeeld een verkoudheid of keelpijn).

Vaak

- genitale infectie (spruw) van uw penis of vagina (tekenen omvatten irritatie, jeuk, ongewone afscheiding of geur)
- rugpijn
- meer plassen dan gewoonlijk of vaker moeten plassen dan gewoonlijk
- verandering van de hoeveelheid cholesterol of vetten in uw bloed (vastgesteld met tests)
- toename in het aantal rode bloedlichamen in uw bloed (vastgesteld met tests)
- afname in creatinine-uitscheiding door de nier (vastgesteld met tests) aan het begin van de behandeling
- duizeligheid
- vermoeidheid
- ernstige gewrichtspijn (artralgie)
- buikpijn en indigestie (dyspepsie)
- misselijkheid
- diarree
- een ontstoken maag of darm gewoonlijk veroorzaakt door een infectie (gastro-enteritis)
- hoofdpijn, spierpijn (myalgie)
- overgeven, ontsteking van de maag (gastritis)
- huiduitslag

Soms

- verlies van te veel vocht uit uw lichaam (uitdroging, tekenen zijn onder meer: erg droge of plakkerige mond, weinig of niet plassen en een snelle hartslag)
- dorst
- obstipatie
- 's nacht wakker worden om te plassen
- droge mond
- gewichtsafname
- toename in creatinine (aangetoond door laboratoriumtests van het bloed) aan het begin van de behandeling
- toename in ureum (aangetoond door laboratoriumtests van het bloed)
- huiduitslag die kan bestaan uit bultjes, huidirritatie of onaangenaam jeukend gevoel
- moeilijkheden om een erectie te krijgen of aan te houden (erectiele disfunctie)
- schimmelinfectie
- overgevoeligheidsreacties
- jeuk in de genitale streek (genitale jeuk of vulvovaginale jeuk) of ongemak bij het plassen.

Zeer zelden

- ontsteking van de nieren (tubulo-interstitiële nefritis)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- blaren op de huid (bulleus pemfigoïd)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blister en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn geen specifieke bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stoffen in dit middel zijn saxagliptine en dapagliflozine. Elke tablet bevat saxagliptinehydrochloride overeenkomend met 5 mg saxagliptine, en dapagliflozinepropaandiolmonohydraat overeenkomend met 10 mg dapagliflozine. De andere stoffen in dit middel zijn:
 - tabletkern: microkristallijne cellulose (E460i), natriumcroscarmellose (E468) (zie rubriek 2 'Qtern bevat natrium'), lactose (zie rubriek 2 'Qtern bevat lactose'), magnesiumstearaat (E470b), silica, tandheelkundig type (E551)
 - filmomhulling: poly(vinylalcohol) (E1203), macrogol 3350 (E1521), titaandioxide (E171), talk (E553b), geel ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172).
 - drukinkt: schellak, indigokarmijn aluminiumlak (E132).

Hoe ziet Qtern eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Qtern 5 mg/10 mg filmomhulde tabletten zijn lichtbruin tot bruin, bolrond, 0,8 cm rond, met op de ene zijde '5/10' en op andere zijde '1122' geprint, met blauwe inkt.

Qtern 5 mg/10 mg tabletten zijn beschikbaar in aluminium blisterverpakkingen van 14, 28 of 98 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen met kalenderaanduiding en 30 filmomhulde tabletten in blisterverpakking.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zweden

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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
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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.