

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Qtern 5 mg/10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje saxagliptíniumchlorid, čo zodpovedá 5 mg saxagliptínu a monohydrát dapagliflozíniumpropándiolu, čo zodpovedá 10 mg dapagliflozínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 40 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Svetlohnedá až hnedá, bikonvexná 0,8 cm okrúhla filmom obalená tableta s modrým atramentovým označením „5/10“ na jednej strane a „1122“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Qtern (fixná kombinácia saxagliptínu a dapagliflozínu) je indikovaný dospelým vo veku 18 rokov a starším s diabetes mellitus 2. typu:

- na zlepšenie kontroly glykémie, kedy metformín a/alebo sulfonylmočovina (sulphonylurea, SU) a jeden z monokomponentov Qternu neposkytujú dostatočnú kontrolu glykémie,
- keď už sú liečení voľnou kombináciou dapagliflozínu a saxagliptínu.

(Pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1 dostupné údaje o sledovaných kombináciách).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna tableta 5 mg saxagliptínu/10 mg dapagliflozínu jedenkrát denne (pozri časti 4.5 a 4.8).

Vynechaná dávka

Ak pacient zabudne užiť dávku a do ďalšej dávky je ≥ 12 hodín, dávka má sa užiť. Pri vynechaní dávky, keď je do ďalšej dávky < 12 hodín, sa zabudnutá dávka nemá užiť a ďalšiu dávku má pacient užiť v obvyklom čase.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Nie je odporúčaná žiadna úprava dávky v závislosti od funkcie obličiek.

Qtern sa nemá používať u pacientov s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie (glomerular filtration rate, GFR) trvale < 45 ml/min, ani u pacientov s renálnym zlyhaním v terminálnom štádiu (end stage renal disease, ESRD) (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Tento liek sa môže použiť u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene majú byť vyšetrení pred začatím liečby a počas liečby. Neodporúča sa používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Staršie osoby (≥ 65 rokov)

Nie je odporúčaná žiadna úprava dávky v závislosti od veku.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť tohto lieku u detí a dospievajúcich vo veku 0 až < 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Qtern sa užíva perorálne jedenkrát denne. Môže sa užívať kedykoľvek počas dňa, s jedlom alebo bez jedla. Tableta sa má prehltnúť celá.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, alebo závažná hypersenzitívna reakcia v anamnéze, vrátane anafylaktickej reakcie, anafylaktického šoku a angioedému, na ktorýkoľvek inhibítor dipeptidyl 4 peptidázy (DPP-4) alebo ktorýkoľvek inhibítor kotransportéra sodíka a glukózy 2 (SGLT2) (pozri časti 4.4, 4.8 a 6.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Akútna pankreatitída

Použitie inhibítorov DPP-4 sa spájalo s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. Pacienti majú byť informovaní o charakteristických príznakoch akútnej pankreatitídy; pretrvávajúcej silnej bolesti brucha. Pri podozrení na pankreatitídu sa má užívanie tohto lieku prerušiť; v prípade, že sa potvrdí akútna pankreatitída, v liečbe sa nesmie pokračovať. U pacientov s pankreatitídou v anamnéze je potrebná opatrnosť.

Po uvedení saxagliptínu na trh boli spontánne hlásené prípady nežiaducich reakcií akútnej pankreatitídy (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie obličiek

Hypoglykemická účinnosť dapagliflozínu závisí od funkcie obličiek a je znížená u pacientov s GFR < 45 ml/min a pravdepodobne chýba u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2, 5.1 a 5.2).

V jednej štúdii u pacientov s diabetes mellitus 2. typu so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min) mal vyšší podiel pacientov liečených dapagliflozínom v porovnaní s placebom nežiaduce reakcie zvýšenia kreatinínu, fosforu, parathormónu (PTH) a hypotenzie.

Tento liek sa nemá používať u pacientov s GFR trvale < 45 ml/min. Kombinácia fixnej dávky saxagliptínu/dapagliflozínu sa neskúmala u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min) alebo s renálnym zlyhaním v terminálnom štádiu (end-stage renal disease, ESRD).

Pred začatím liečby týmto liekom sa odporúča vyšetrenie funkcie obličiek a potom sa má funkcia obličiek vyšetrovať pravidelne, v súlade s bežnou starostlivosťou (pozri časti 4.2 a 5.2). Ak funkcia obličiek klesne trvale pod GFR < 45 ml/min, liečba týmto liekom sa má ukončiť.

Použitie u pacientov s rizikom deplécie objemu a/alebo hypotenziou

Vzhľadom na mechanizmus účinku dapagliflozínu tento liek zvyšuje diurézu, ktorá môže viesť k miernemu poklesu krvného tlaku pozorovanému v klinických štúdiách (pozri časť 5.1). To môže byť výraznejšie u pacientov s veľmi vysokými koncentráciami glukózy v krvi.

Opatrnosť je potrebná u pacientov, u ktorých by dapagliflozínom navodený pokles krvného tlaku mohol predstavovať riziko, ako sú pacienti na antihypertenznej liečbe s hypotenziou v anamnéze alebo starší pacienti.

V prípade pridružených stavov, ktoré môžu viesť k deplécii objemu (napr. gastrointestinálne ochorenie), sa odporúča starostlivé sledovanie stavu objemu (napr. fyzikálne vyšetrenie, merania krvného tlaku, laboratórne testy vrátane hematokritu a elektrolytov). U pacientov, u ktorých sa vyvinula deplécia objemu, sa odporúča dočasné prerušenie liečby týmto liekom, až kým sa deplécia neupraví (pozri časť 4.8).

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti z klinických skúšaní u pacientov s poruchou funkcie pečene. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene je zvýšená expozícia dapagliflozínu a saxagliptínu (pozri časti 4.2 a 5.2). Kombinácia fixnej dávky saxagliptínu/dapagliflozínu sa môže používať u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene majú byť vyšetrení pred začatím liečby a počas liečby. Tento liek sa neodporúča používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Diabetická ketoacidóza

U pacientov liečených inhibítormi SGLT2, vrátane dapagliflozínu, boli hlásené zriedkavé prípady diabetickej ketoacidózy (DKA), vrátane život ohrozujúcich a fatálnych prípadov. V mnohých prípadoch bol prejav tohto stavu atypický s len mierne zvýšenými hodnotami glukózy v krvi, do 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie je známe, či sa DKA vyskytuje s vyššou pravdepodobnosťou pri vyšších dávkach dapagliflozínu.

Riziko výskytu diabetickej ketoacidózy sa musí zvážiť v prípade nešpecifických symptómov ako sú nauzea, vracanie, anorexia, bolesť brucha, nadmerný smäd, ťažkosti s dýchaním, zmätenosť, neobvyklá únava alebo ospalosť. Ak sa vyskytnú tieto príznaky, pacienti majú byť okamžite vyšetrení na ketoacidózu, bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi.

U pacientov so suspektnou alebo diagnostikovanou DKA sa má liečba týmto liekom okamžite prerušiť.

Liečba sa má prerušiť u pacientov hospitalizovaných kvôli závažným chirurgickým zákrokom alebo akútnym závažným ochoreniam. U týchto pacientov sa odporúča sledovať hladinu ketónov. Uprednostňuje sa meranie hladiny ketónov v krvi namiesto moču. Liečba dapagliflozínom sa môže opäť začať, ak je hladina ketónov normálna a stav pacienta je stabilizovaný.

Pred začatím liečby týmto liekom sa majú zvážiť faktory v anamnéze pacienta, ktoré by ho mohli predisponovať ku ketoacidóze.

Pacienti, u ktorých môže byť vyššie riziko DKA, zahŕňajú pacientov s nízkou funkčnou rezervou beta-buniek (napr. pacienti s diabetom 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu alebo s latentným autoimunitným diabetom u dospelých (LADA) alebo pacienti s pankreatitídou v anamnéze), pacientov s ochoreniami vedúcimi k obmedzenému príjmu potravy alebo závažnej dehydratácii, pacientov, u ktorých sú dávky inzulínu znížené a pacientov so zvýšenou potrebou inzulínu z dôvodu akútneho ochorenia, chirurgického zákroku alebo nadmerného požívania alkoholu. U týchto pacientov sa majú používať inhibítory SGLT2 s opatrnosťou.

Obnovenie liečby inhibítormi SGLT2 u pacientov s anamnézou DKA počas liečby inhibítormi SGLT2 sa neodporúča, s výnimkou prípadov, keď bol identifikovaný a vyriešený iný jednoznačný spúšťač faktor DKA.

Bezpečnosť a účinnosť kombinácie fixnej dávky saxagliptínu/dapagliflozínu u pacientov s diabetom 1. typu sa nestanovili a nemá sa používať na liečbu pacientov s diabetom 1. typu. V štúdiách s diabetes mellitus 1 typu s dapagliflozínom bola DKA hlásená často.

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

U pacientov a pacientok užívajúcich inhibítory SGLT2 boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady nekrotizujúcej fasciitídy perinea (známej tiež ako Fournierova gangréna) (pozri časť 4.8). Ide o zriedkavú, ale závažnú a potenciálne život ohrozujúcu udalosť, ktorá vyžaduje urgentný chirurgický zákrok a antibiotickú liečbu.

Pacientov je potrebné upozorniť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, erytém alebo opuch v oblasti genitálií alebo perinea spolu s horúčkou alebo malátnosťou. Lekár si má byť vedomý, že nekrotizujúcej fasciitíde môže predchádzať urogenitálna infekcia alebo perineálny absces. V prípade podozrenia na Fournierovu gangrénu sa má podávanie Qternu prerušiť a má sa urýchlene začať liečba (zahŕňajúca antibiotiká a chirurgickú excíziu a vyčistenie rany).

Hypersenzitívne reakcie

Tento liek sa nesmie používať u pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla akákoľvek závažná hypersenzitívna reakcia na inhibítory DPP-4 alebo inhibítory SGLT2 (pozri časť 4.3).

Pri používaní saxagliptínu po uvedení na trh, vrátane spontánnych hlásení a klinických skúšaní, boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie: závažné hypersenzitívne reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, anafylaktického šoku a angioedému. Pri podozrení na závažnú hypersenzitívnu reakciu sa má užívanie tohto lieku prerušiť. Udalosť sa má posúdiť a má sa začať s alternatívnou liečbou diabetu (pozri časť 4.8).

Infekcie močových ciest

Vylučovanie glukózy močom môže súvisieť so zvýšeným rizikom infekcie močových ciest; preto sa má počas liečby pyelonefritídy alebo urosepsy zvážiť dočasné prerušenie liečby týmto liekom.

Staršie osoby (≥ 65 rokov)

Starší pacienti môžu mať zvýšené riziko vzniku deplécie objemu a je u nich väčšia pravdepodobnosť, že budú liečení diuretikami.

U starších pacientov je väčšia pravdepodobnosť, že majú poruchu funkcie obličiek a/alebo sú liečení antihypertenzívami, ktoré môžu spôsobiť zmeny funkcie obličiek, ako sú inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE-I) a blokátory receptorov typu 1 pre angiotenzín II (ARB). Na starších pacientov sa vzťahujú tie isté odporúčania sledovania funkcie obličiek ako na ostatných pacientov (pozri časti 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

Terapeutická skúsenosť s týmto liekom u pacientov vo veku 65 rokov a starších je obmedzená a veľmi obmedzená u pacientov vo veku 75 rokov a starších.

Poruchy kože

V neklinických toxikologických štúdiách so saxagliptínom sa hlásili ulceratívne a nekrotické kožné lézie na končatinách opíc (pozri časť 5.3). V klinických skúšaníach so saxagliptínom sa zvýšený

výskyt kožných lézií nepozoroval. Hlásenia po uvedení lieku na trh uvádzajú pre triedu inhibítorov DPP-4 výskyt vyrážky. Vyrážka je tiež zaznamenaná ako nežiaduca reakcia tohto lieku (pozri časť 4.8). V rámci rutinej starostlivosti o diabetického pacienta sa preto odporúča monitorovanie porúch kože, ako sú tvorba pľuzgierov, ulcerácia alebo vyrážka.

Bulózny pemfigoid

V súvislosti s používaním inhibítorov DPP-4, vrátane saxagliptínu, boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady bulózneho pemfigoidu vyžadujúce hospitalizáciu. V hlásených prípadoch pacienti zvyčajne reagovali na topickú alebo systémovú imunosupresívnu liečbu a na vysadenie inhibítora DPP4. Ak sa počas užívania saxagliptínu objavia u pacienta pľuzgiere alebo erózie a existuje podozrenie na bulózny pemfigoid, tento liek sa má vysadiť a je potrebné zvážiť vyšetrenie u dermatológa za účelom určenia diagnózy a vhodnej liečby (pozri časť 4.8).

Srdcové zlyhávanie

Skúsenosti s dapagliflozínom u pacientov so zlyhávaním srdca triedy IV podľa klasifikácie NYHA (New York Heart Association) sú obmedzené. Skúsenosti s použitím saxagliptínu u pacientov so zlyhávaním srdca triedy III-IV podľa klasifikácie NYHA sú obmedzené.

V skúšaní SAVOR sa pozorovalo malé zvýšenie miery hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie u pacientov liečených saxagliptínom v porovnaní s placebom, hoci príčinná súvislosť sa nestanovila (pozri časť 5.1). Ďalšia analýza nenaznačila odlišný účinok medzi triedami NYHA.

Pri používaní kombinácie fixnej dávky saxagliptínu/dapagliflozínu u pacientov so známymi rizikovými faktormi hospitalizácie pre zlyhávanie srdca, ako sú zlyhávanie srdca v anamnéze alebo stredne ťažká až ťažká porucha funkcie obličiek, je potrebná opatrnosť. Pacientov treba upozorniť na charakteristické príznaky zlyhávania srdca a na to, aby okamžite hlásili výskyt týchto príznakov.

Artralgia

V hláseniach po uvedení inhibítorov DPP-4 na trh sa zaznamenala bolesť kĺbov, ktorá môže byť silná (pozri časť 4.8). U pacientov sa po vysadení liečby príznaky zmiernili a u niektorých sa tieto príznaky vyskytli znova po opätovnom nasadení toho istého alebo iného inhibítora DPP-4. Nástup týchto príznakov môže byť po začatí liečby rýchly, alebo sa môžu objaviť po dlhodobejšej liečbe. Ak sa u pacienta objaví silná bolesť kĺbov, je potrebné individuálne posúdiť pokračovanie v liečbe.

Pacienti s oslabeným imunitným systémom

Pacienti s oslabeným imunitným systémom, ako sú pacienti podstupujúci transplantáciu orgánov alebo pacienti, ktorým bol diagnostikovaný syndróm ľudskej imunodeficiencie, neboli skúmaní v klinickom programe so saxagliptínom. Profil účinnosti a bezpečnosti kombinácie fixnej dávky saxagliptínu/dapagliflozínu nebol u takýchto pacientov stanovený.

Amputácie dolných končatín

V prebiehajúcich dlhodobých klinických štúdiách s iným inhibítorom SGLT2 sa pozoroval zvýšený počet prípadov amputácie dolných končatín (hlavne prstov). Nie je známe, či sa jedná o skupinový účinok. Rovnako ako u všetkých diabetických pacientov je dôležité odporučiť pacientom pravidelnú preventívnu starostlivosť o chodidlá.

Použitie s liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu

Saxagliptín aj dapagliflozín môžu pri kombinácii s inzulínovým sekretagógom individuálne zvýšiť riziko hypoglykémie. Ak sa tento liek použije v kombinácii s inzulínovým sekretagógom

(sulfonylmočovina), môže byť potrebné zníženie dávky sulfonylmočoviny na minimalizáciu rizika hypoglykémie (pozri časť 4.8).

Laboratórne vyšetrenia moču

Vzhľadom na mechanizmus účinku dapagliflozínu budú mať pacienti užívajúci tento liek pozitívny výsledok testu na prítomnosť glukózy v moči.

Použitie so silnými induktormi CYP3A4

Použitie induktorov CYP3A4 ako sú karbamazepín, dexametazón, fenobarbital, fenytoín a rifampicín môže znížiť glykemický účinok tohto lieku. Pri súbežnom používaní so silným induktorom CYP3A4/5 sa má hodnotiť kontrola glykémie (pozri časť 4.5).

Laktóza

Tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Diuretiká

Dapagliflozín môže prispieť k diuretickému účinku tiazidových a slučkových diuretík a môže zvýšiť riziko dehydratácie a hypotenzie (pozri časť 4.4).

Použitie s liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu

Ak sa tento liek použije v kombinácii s inzulínovým sekretagógom (sulfonylmočovina), môže byť potrebné zníženie dávky sulfonylmočoviny na minimalizáciu rizika hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Saxagliptín: Metabolizmus saxagliptínu je primárne sprostredkovaný cytochrómom P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozín: Dapagliflozín sa metabolizuje hlavne konjugáciou na glukuronid sprostredkovanou UDP glukuronozyltransferázou 1A9 (UGT1A9).

Interakcie s inými perorálnymi antidiabetikami alebo kardiovaskulárnymi liekmi

Saxagliptín: Saxagliptín významne nemenil farmakokinetiku dapagliflozínu, metformínu, glibenklamidu, pioglitazónu, digoxínu, diltiazemu alebo simvastatínu. Tieto lieky nemenili farmakokinetiku saxagliptínu alebo jeho hlavného aktívneho metabolitu.

Dapagliflozín: Dapagliflozín významne nemenil farmakokinetiku saxagliptínu, metformínu, pioglitazónu, sitagliptínu, glimepiridu, voglibózy, hydrochlorotiazidu, bumetanidu, valsartanu alebo simvastatínu. Tieto lieky nemenili farmakokinetiku dapagliflozínu.

Účinok iných liekov na saxagliptín alebo dapagliflozín

Saxagliptín: Súbežné podávanie saxagliptínu so stredne silným inhibítorom CYP3A4/5 diltiazemom zvýšilo $C_{\max}$ saxagliptínu o 63% a AUC saxagliptínu 2,1-krát a zodpovedajúce hodnoty pre aktívny

metabolit sa znížili o 44% a 34% v uvedenom poradí. Tieto farmakokinetické účinky nie sú klinicky významné a nevyžadujú úpravu dávky.

Súbežné podávanie saxagliptínu so silným inhibítorom CYP3A4/5 ketokonazolom zvýšilo $C_{\max}$ saxagliptínu o 62% a AUC saxagliptínu 2,5-krát a zodpovedajúce hodnoty pre aktívny metabolit sa znížili o 95% a 88% v uvedenom poradí. Tieto farmakokinetické účinky nie sú klinicky významné a nevyžadujú úpravu dávky.

Súbežné podávanie saxagliptínu so silným induktorom CYP3A4/5 rifampicínom znížilo $C_{\max}$ saxagliptínu o 53% a AUC saxagliptínu o 76%. Expozícia aktívnemu metabolitu a inhibícia plazmatickej aktivity DPP-4 počas dávkového intervalu neboli ovplyvnené rifampicínom (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie saxagliptínu a induktorov CYP3A4/5, iných ako rifampicín (ako sú karbamazepín, dexametazón, fenobarbital a fenytoín) sa neskúmalo a môže mať za následok zníženie plazmatických koncentrácií saxagliptínu a zvýšenie koncentrácií jeho hlavného metabolitu. Pri súbežnom používaní saxagliptínu so silným induktorom CYP3A4/5 sa má starostlivo hodnotiť kontrola glykémie.

V štúdiách vykonaných u zdravých osôb nebola farmakokinetika saxagliptínu, ani jeho hlavného metabolitu, významne zmenená metformínom, glibenklamidom, pioglitazónom, digoxínom, simvastatínom, omeprazolom, antacidami alebo famotidínom.

Dapagliflozín: Po súbežnom podávaní dapagliflozínu s rifampicínom (induktor rôznych aktívnych transportérov a enzýmov metabolizujúcich liečivá) sa pozorovalo 22% zníženie systémovej expozície dapagliflozínu (AUC), ale bez klinicky významného účinku na 24-hodinové vylučovanie glukózy močom. Neodporúča sa žiadna úprava dávky. Neočakáva sa klinicky významný účinok s inými induktormi (napr. karbamazepín, fenytoín, fenobarbital).

Po súbežnom podávaní dapagliflozínu s kyselinou mefenamovou (inhibítor UGT1A9) sa pozorovalo 55% zvýšenie systémovej expozície dapagliflozínu, ale bez klinicky významného účinku na 24-hodinové vylučovanie glukózy močom.

Účinok saxagliptínu alebo dapagliflozínu na iné lieky

Saxagliptín: Saxagliptín významne nemenil farmakokinetiku metformínu, glibenklamidu (substrát CYP2C9), pioglitazónu [substrát CYP2C8 (hlavný) a CYP3A4 (vedľajší)], digoxínu (substrát P-gp), simvastatínu (substrát CYP3A4), liečiv kombinovaných perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a norgestimát), diltiazemu alebo ketokonazolu.

Dapagliflozín: Dapagliflozín môže zvýšiť vylučovanie lítia obličkami a hladiny lítia v krvi môžu byť znížené. Sérová koncentrácia lítia sa má po začatí liečby dapagliflozínom sledovať častejšie. Odkážte pacienta k lekárovi predpisujúcemu lítium, aby sledoval koncentráciu lítia v sére.

V interakčných štúdiách vykonaných u zdravých osôb, väčšinou s použitím režimu s jednorazovou dávkou, dapagliflozín nemenil farmakokinetiku metformínu, pioglitazónu [substrát CYP2C8 (hlavný) a CYP3A4 (vedľajší)], sitagliptínu, glimepiridu (substrát CYP2C9), hydrochlorotiazidu, bumetanidu, valsartanu, digoxínu (substrát P-gp) alebo warfarínu (S-warfarín, substrát CYP2C9), alebo antikoagulačné účinky warfarínu stanovené ako INR. Kombinácia jednorazovej dávky dapagliflozínu 20 mg a simvastatínu (substrát CYP3A4) viedla k 19% zvýšeniu AUC simvastatínu a 31% zvýšeniu AUC kyseliny simvastatínovej. Zvýšenia expozícií simvastatínu a kyseliny simvastatínovej sa nepovažujú za klinicky významné.

Interferencia s testom s 1,5-anhydroglucitolom (1,5-AG)

Monitorovanie glykemickej kontroly testom s 1,5-AG sa neodporúča, pretože merania s 1,5-AG sú nespoľahlivé pri hodnotení glykemickej kontroly u pacientov užívajúcich inhibítory SGLT2. Na monitorovanie glykemickej kontroly sa odporúča použiť alternatívne metódy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití saxagliptínu a dapagliflozínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách so saxagliptínom preukázali pri vysokých dávkach reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Štúdie na potkanoch s dapagliflozínom preukázali toxicitu na vývoj obličiek v období, ktoré zodpovedá druhému a tretiemu trimestru ľudskej gravidity (pozri časť 5.3). Qtern sa preto nemá užívať počas gravidity. Ak sa potvrdí gravidita, liečba Qternom sa má ukončiť.

Dojčenie

Nie je známe, či sa saxagliptín a dapagliflozín a/alebo ich metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie saxagliptínu a/alebo metabolitu do mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie dapagliflozínu/metabolitov do mlieka, ako aj farmakologicky sprostredkované účinky u dojčených potomkov (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Qtern sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Účinok saxagliptínu a dapagliflozínu na fertilitu u ľudí sa neskúmal. U samcov a samíc potkanov nepreukázal dapagliflozín pri žiadnej z testovaných dávok účinky na fertilitu. Pri vysokých dávkach saxagliptínu sa u samcov a samíc potkanov pozorovali účinky na fertilitu so zjavnými prejavmi toxicity (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Qtern nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov sa má vziať do úvahy, že v štúdiách kombinovaného užívania saxagliptínu a dapagliflozínu boli hlásené závraty. Okrem toho majú byť pacienti upozornení na riziko hypoglykémie pri užívaní v kombinácii s inými antidiabetikami, o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu (napr. sulfonylmočovina).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu saxagliptínu plus dapagliflozín

Kombinácia 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu sa hodnotila u 1 169 dospelých s diabetes mellitus 2. typu (T2DM) a s nedostatočnou kontrolou glykémie metformínom až počas 52 týždňov v troch randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrických klinických skúšaní fázy 3, s aktívnou kontrolou/kontrolou placebom, s paralelnými skupinami (pozri časť 5.1). Združená bezpečnostná analýza pozostávala z 3 liečebných skupín: saxagliptín plus dapagliflozín plus metformín (492 osôb), saxagliptín plus metformín (336 osôb) a dapagliflozín plus metformín (341 osôb). Bezpečnostný profil kombinovaného použitia saxagliptínu plus dapagliflozín plus metformín bol porovnateľný s nežiaducimi reakciami zistenými pri jednotlivých zložkách.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s liekom Qtern sú infekcie horných dýchacích ciest (veľmi časté), hypoglykémia, keď sa používa so SU (veľmi časté) a infekcie močových ciest (časté). Diabetická ketoacidóza sa môže vyskytovať zriedkavo (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľke 1. Profil bezpečnosti je založený na súhrnných údajoch zo združených údajov o bezpečnosti z klinických skúšaní kombinácie saxagliptín/dapagliflozín a tiež z klinických štúdií, štúdií bezpečnosti po registrácii lieku a z postmarketingových skúseností s monozložkami. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánového systému a frekvencie. Kategórie frekvencií sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté

($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1. Súbor hlásených nežiaducich reakcií

Trieda orgánového systému	Veľmi časté	Časté^A	Menej časté^B	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	infekcia horných dýchacích ciest ¹	infekcia močových ciest ² vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie ³ gastroenteritída ^D	hubová infekcia		nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna) ^{C,F,7}	
Poruchy imunitného systému			hypersenzitívne reakcie ^C	anafylaktické reakcie vrátane anafylaktického šoku ^C		
Poruchy metabolizmu a výživy	hypoglykémia ^D (keď sa použil so SU)	dyslipidémia ⁴	deplécia objemu ^F , smäd	diabetická ketoacidóza ^{F,G,7}		
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy, závrat				
Poruchy gastrointestinálneho traktu		abdominálna bolesť ^C , hnačka, dyspepsia ^D , gastritída ^D , nauzea ^C , vracanie ^D	zápcha, sucho v ústach, pankreatitída ^C			
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka ⁵	dermatitída ^C , pruritus ^C , urtikária ^C	angioedém ^C		bulózny pemfigoid ^{C,7}
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia, bolesť chrbta, myalgia ^D				
Poruchy obličiek a močových ciest		dyzúria, polyúria ^{D,6}	noktúria		Tubulointersticiálna nefritída	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			erektálna dysfunkcia, genitálny pruritus, vulvovaginálny pruritus			

Trieda orgánového systému	Veľmi časté	Časté ^A	Menej časté ^B	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava ^D , periférny edém ^D				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		znížený renálny klírens kreatinínu počas úvodnej liečby ^F , zvýšený hematokrit ^E	zvýšený kreatinín v krvi počas úvodnej liečby ^F , zvýšená močovina v krvi, zníženie telesnej hmotnosti			

^A Nežiaduce reakcie hlásené u $\geq 2\%$ osôb liečených kombinovaným použitím saxagliptínu + dapagliflozín v združenej bezpečnostnej analýze, alebo založené na údajoch pre jednotlivé zložky individuálne v prípade, že boli hlásené u $< 2\%$ osôb v združenej bezpečnostnej analýze.

^B Frekvencie všetkých menej častých nežiaducich reakcií boli založené na údajoch pre jednotlivé zložky individuálne.

^C Nežiaduca reakcia pochádza z údajov získaných počas sledovania po uvedení saxagliptínu alebo dapagliflozínu na trh.

^D Nežiaduce reakcie boli hlásené u $\geq 2\%$ osôb pri ktorejkoľvek z jednotlivých zložiek a $\geq 1\%$ viac než u placebo, ale neboli hlásené v združenej analýze.

^E Hodnoty hematokritu $> 55\%$ sa zaznamenali u 1,3% osôb liečených dapagliflozínom 10 mg v porovnaní s 0,4% osôb liečených placebom.

^F Frekvencia je založená na udalostiach v klinickom programe s dapagliflozínom.

^G Hlásené v štúdií s dapagliflozínom sledujúcej kardiovaskulárne účinky u pacientov s diabetom 2. typu (DECLARE). Frekvencia je uvedená na základe ročného výskytu.

¹ Infekcia horných dýchacích ciest zahŕňa nasledujúce hlásené preferované termíny: nazofaryngitída, chrípka, infekcia horných dýchacích ciest, faryngitída, rinitída, sinusitída, bakteriálna faryngitída, tonzilitída, akútna tonzilitída, laryngitída, vírusová faryngitída a vírusová infekcia horných dýchacích ciest.

² Infekcia močových ciest zahŕňa nasledujúce preferované termíny: infekcia močových ciest, infekcia močových ciest zapríčinená baktériami *Escherichia*, pyelonefritída a prostatitída.

³ Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie zahŕňajú nasledujúce preferované termíny: vulvovaginálna mykotická infekcia, balanopostitída, genitálna hubová infekcia, vaginálna infekcia a vulvovaginitída.

⁴ Dyslipidémia zahŕňa nasledujúce preferované termíny: dyslipidémia, hyperlipidémia, hypercholesterolémia a hypertriglyceridémia.

⁵ Vyrážka bola hlásená po uvedení saxagliptínu a dapagliflozínu na trh. Preferované termíny hlásené v klinických štúdiách s dapagliflozínom v poradí podľa frekvencie zahŕňajú: vyrážku, generalizovanú vyrážku, pruritickú vyrážku, makulárnu vyrážku, makulopapulárnu vyrážku, pustulárnu vyrážku, vezikulárnu vyrážku a erytematóznou vyrážku.

⁶ Polyúria zahŕňa nasledujúce hlásené preferované termíny: polyúria a polakizúria.

⁷ Pozri časť 4.4

SU=sulfonylmočovina

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie

Kombinácia saxagliptín/dapagliflozín: Hlásené nežiaduce udalosti vulvovaginitídy, balanitídy a súvisiacich genitálnych infekcií zo združenej bezpečnostnej analýzy odrážali bezpečnostný profil dapagliflozínu. Nežiaduce udalosti genitálnych infekcií boli hlásené u 3,0% osôb v skupine so saxagliptínom plus dapagliflozín plus metformín, 0,9% osôb v skupine so saxagliptínom plus metformín a 5,9% osôb v skupine s dapagliflozínom plus metformín. Väčšina nežiaducich udalostí

genitálnych infekcií bola hlásená u žien (84% osôb s genitálnou infekciou), boli miernej alebo strednej intenzity, vyskytla sa jednorazovo a väčšina pacientov pokračovala v liečbe.

Súbežne s infekciami pohlavných orgánov boli počas užívania dapagliflozínu hlásené prípady fimózy/získanej fimózy a v niektorých prípadoch bola potrebná obriezka.

Hypoglykémia

V združenej bezpečnostnej analýze bol celkový výskyt hypoglykémie (všetky hlásené udalosti vrátane udalostí s hladinou glukózy v plazme nalačno potvrdenou centrálnym laboratóriom $\leq 3,9$ mmol/l) 2,0% u osôb liečených 5 mg saxagliptínu plus 10 mg dapagliflozínu plus metformín (kombinovaná liečba), 0,6% v liečebnej skupine saxagliptín plus metformín a 2,3% v liečebnej skupine dapagliflozín plus metformín.

V 24-týždňovej štúdií porovnávajúcej kombináciu saxagliptín a dapagliflozín plus metformín so SU alebo bez nej, s inzulínom plus metformín so SU alebo bez nej, boli celkové miery výskytu hypoglykémie u pacientov bez základnej liečby SU 12,7% pre kombináciu v porovnaní s 33,1% pre inzulín. Celkové miery výskytu hypoglykémie v dvoch 52-týždňových štúdiách porovnávajúcich kombinovanú liečbu s glimepiridom (SU) boli: v prvej štúdií 4,2% pre kombinovanú liečbu oproti 27,9% pre glimepirid plus metformín oproti 2,9% pre dapagliflozín plus metformín; v druhej štúdií 18,5% pre kombinovanú liečbu oproti 43,1% pre glimepirid plus metformín.

Deplécia objemu

Kombinácia saxagliptín/dapagliflozín: Udalosti naznačujúce depléciu objemu (hypotenzia, dehydratácia a hypovolémia) boli hlásené u dvoch osôb (0,4%) v skupine so saxagliptínom plus dapagliflozín plus metformín (závažná nežiaduca udalosť [serious adverse event, SAE] synkopy a nežiaduca udalosť zníženého vylučovania moču) a u 3 osôb (0,9%) v skupine s dapagliflozín plus metformín (2 nežiaduce udalosti synkopy a 1 hypotenzia).

Udalosti súvisiace so zníženou funkciou obličiek

Kombinácia saxagliptín/dapagliflozín: V združenej bezpečnostnej analýze bol výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich so zníženou funkciou obličiek 2,0% u osôb v liečebnej skupine saxagliptín plus dapagliflozín plus metformín, 1,8% u osôb v liečebnej skupine saxagliptín plus metformín a 0,6% u osôb v liečebnej skupine dapagliflozín plus metformín. Osoby s nežiaducimi udalosťami poruchy funkcie obličiek mali nižšie priemerné východiskové hodnoty eGFR 61,8 ml/min/1,73 m² v porovnaní s 93,6 ml/min/1,73 m² v celkovej populácii. Väčšina udalostí bola považovaná za nezávažné, miernej alebo strednej intenzity a odznela. Zmena priemernej eGFR v 24. týždni oproti východiskovej hodnote bola -1,17 ml/min/1,73 m² v liečebnej skupine saxagliptín plus dapagliflozín plus metformín, -0,46 ml/min/1,73 m² v liečebnej skupine saxagliptín plus metformín a 0,81 ml/min/1,73 m² v liečebnej skupine dapagliflozín plus metformín.

Dapagliflozín: Nežiaduce reakcie týkajúce sa zvýšeného kreatinínu sa zaznamenali pre dapagliflozín ako monozložku. Zvýšenia kreatinínu boli vo všeobecnosti prechodné počas pretrvávajúcej liečby alebo reverzibilné po ukončení liečby.

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

U pacientov užívajúcich inhibítory SGLT2, vrátane dapagliflozínu, boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady Fournierovej gangrény (pozri časť 4.4).

V štúdií s dapagliflozín plus sledujúcej kardiovaskulárne účinky liečby (DECLARE) zahŕňajúcej 17 160 pacientov s diabetes mellitus 2. typu, s mediánom trvania expozície 48 mesiacov sa zaznamenalo celkovo 6 prípadov Fournierovej gangrény, jeden v skupine liečenej dapagliflozín plus a 5 v skupine s placebom.

Diabetická ketoacidóza

V štúdií s dapagliflozín plus sledujúcej kardiovaskulárne účinky liečby (DECLARE) s mediánom expozície 48 mesiacov boli udalosti DKA hlásené u 27 pacientov v skupine s dapagliflozín plus 10 mg a u 12 pacientov v skupine s placebom. Udalosti sa vyskytli rovnomerne počas celého trvania štúdie.

Z 27 pacientov s udalosťami DKA v skupine s dapagliflozínom bolo 22 v čase udalosti súbežne liečených inzulínom. Spúšťacie faktory pre DKA sa v populácii s diabetes mellitus typu 2. očakávali (pozri časť 4.4).

Infekcie močových ciest

Kombinácia saxagliptín/dapagliflozín: V združenej bezpečnostnej analýze bol výskyt infekcií močových ciest (urinary tract infections, UTI) vyvážený vo všetkých 3 liečebných skupinách: 5,7% v skupine so saxagliptínom plus dapagliflozín plus metformín, 7,4% v skupine so saxagliptínom plus metformín a 5,6% v skupine s dapagliflozínom plus metformín. U jedného pacienta v skupine so saxagliptínom plus dapagliflozín plus metformín sa objavila závažná nežiaduca udalosť pyelonefritída a ukončil liečbu. Väčšina nežiaducich udalostí infekcií močových ciest bola hlásená u žien (81% osôb s UTI); všetky boli miernej alebo strednej intenzity, vyskytla sa jednorazovo a väčšina pacientov pokračovala v liečbe.

Laboratórne nálezy

Zníženie počtu lymfocytov

Saxagliptín: V združených údajoch 5 placebom kontrolovaných štúdií sa pozoroval malý pokles celkového počtu lymfocytov, približne 100 buniek/ μ l v porovnaní s placebom. Priemerný celkový počet lymfocytov ostal stabilný pri dennom dávkovaní v trvaní až do 102 týždňov. Tento pokles priemerného celkového počtu lymfocytov nebol spojený s klinicky relevantnými nežiaducimi reakciami.

Lipidy

Kombinácia saxagliptín/dapagliflozín: Údaje z liečebných ramien so saxagliptínom plus dapagliflozín plus metformín v 3 skúškaniach fázy 3 preukázali oproti východiskovej hodnote trendy priemerných percentuálnych zvýšení (zaokrúhlené na najbližšiu desatinu) celkového cholesterolu (celkový CH) (v rozsahu od 0,4% do 3,8%), LDL-CH (v rozsahu od 2,1% do 6,9%) a HDL-CH (v rozsahu od 2,3% do 5,4%) spolu s priemernými percentuálnymi zníženiami triglyceridov oproti východiskovej hodnote (v rozsahu od -3,0% do -10,8%).

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Kombinácia saxagliptín/dapagliflozín: Z 1 169 liečených osôb v združených bezpečnostných údajoch z 3 klinických skúšaní bolo 1 007 osôb (86,1%) vo veku < 65 rokov, 162 osôb (13,9%) bolo vo veku $\geq$ 65 rokov a 9 osôb (0,8%) bolo vo veku $\geq$ 75 rokov. Vo všeobecnosti boli najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti u $\geq$ 65-ročných podobné ako u < 65-ročných. Terapeutická skúsenosť u pacientov vo veku 65 rokov a starších je obmedzená a veľmi obmedzená u pacientov vo veku 75 rokov a starších.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne informácie o predávkovaní kombináciou fixnej dávky saxagliptínu/dapagliflozínu. V prípade predávkovania sa má v závislosti od klinického stavu pacienta zahájiť vhodná podporná liečba.

Saxagliptín

Saxagliptín v perorálnych dávkach až do 400 mg denne počas 2 týždňov (80-násobok odporúčanej dávky) nemá žiadny klinicky významný účinok na QTc interval ani na srdcový rytmus. Saxagliptín a jeho hlavný metabolit je možné odstrániť hemodialýzou (23% dávky v priebehu štyroch hodín).

Dapagliflozín

Nepreukázala sa toxicita dapagliflozínu u zdravých jedincov užívajúcich jednotlivé dávky až do 500 mg perorálne (50-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí). Títo jedinci mali glukózu detegovateľnú v moči po dobu, ktorá závisela od dávky (najmenej 5 dní pri dávke 500 mg), bez akýchkoľvek hlásení dehydratácie, hypotenzie alebo nerovnováhy elektrolytov a bez akéhokoľvek klinicky významného účinku na QTc interval. Výskyt hypoglykémie bol podobný ako pri placebe. V klinických štúdiách s podávaním dávok jedenkrát denne až do 100 mg denne (10-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí) počas 2 týždňov zdravým jedincom a jedincom s diabetes mellitus 2. typu, bol výskyt hypoglykémie v porovnaní s placebom mierne vyšší a nebol závislý od dávky. Výskyt nežiaducich udalostí vrátane dehydratácie alebo hypotenzie bol podobný ako pri placebe a nezistili sa žiadne klinicky významné zmeny výsledkov laboratórnych testov vrátane hodnôt elektrolytov v sére a biomarkerov funkcie obličiek v závislosti od dávky. Odstránenie dapagliflozínu hemodialýzou sa neskúmalo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, kombinácia perorálnych antidiabetík, ATC kód: A10BD21.

Mechanizmus účinku

Tento liek je kombináciou liečiv saxagliptín a dapagliflozín s dopĺňajúcim sa mechanizmom účinku, ktorý zlepšuje kontrolu glykémie. Saxagliptín zvyšuje sekréciu inzulínu sprostredkovanú glukózou (inkretínový účinok), prostredníctvom selektívnej inhibície dipeptidyl 4 (DPP-4) peptidázy. Dapagliflozín, selektívny inhibítor kotransportéra sodíka a glukózy 2 (SGLT2), inhibuje renálnu reabsorpciu glukózy nezávisle od inzulínu. Účinok oboch liečiv je regulovaný hladinou glukózy v plazme.

Saxagliptín

Saxagliptín je vysoko účinný (K_i : 1,3 nM), selektívny, reverzibilný a kompetitívny inhibítor enzýmu DPP-4, ktorý je zodpovedný za rozklad inkretínových hormónov. Výsledkom je zvýšenie sekrécie inzulínu závislé od glukózy, a tým zníženie koncentrácií glukózy v krvi nalačno a postprandiálne.

Dapagliflozín

Dapagliflozín je vysoko účinný (K_i : 0,55 nM), selektívny a reverzibilný inhibítor SGLT2.

Inhibícia SGLT2 dapagliflozínom znižuje reabsorpciu glukózy z glomerulárneho filtrátu v proximálnom tubule obličiek za súbežného zníženia reabsorpcie sodíka, čo vedie k vylučovaniu glukózy močom a osmotickej diuréze. Dapagliflozín preto zvyšuje transport sodíka do distálneho tubulu, čo zvyšuje tubuloglomerulárnu spätnú väzbu a znižuje intraglomerulárny tlak. V kombinácii s osmotickou diurézou to vedie k zníženiu objemového preťaženia, zníženiu krvného tlaku a nižšiemu predpätiu (preload) a dot'aženiu (afterload) srdca, čo môže mať priaznivé účinky na remodeláciu a diastolickú funkciu srdca a zachovanie funkcie obličiek. Prínosy dapagliflozínu týkajúce sa srdca a obličiek nie sú výlučne závislé od účinku znižujúceho hladinu glukózy v krvi. Ďalšie účinky zahŕňajú zvýšenie hematokritu a zníženie telesnej hmotnosti.

Dapagliflozín zlepšuje hladinu glukózy v plazme nalačno aj po jedle znížením reabsorpcie glukózy obličkami, čo vedie k vylučovaniu glukózy močom. Toto vylučovanie glukózy (glykozúria) je pozorované po prvej dávke, pretrváva počas 24 hodinového intervalu dávkovania a udržiava sa počas trvania liečby. Množstvo glukózy odstránenej obličkami prostredníctvom tohto spôsobu účinku závisí od koncentrácie glukózy v krvi a od GFR. V dôsledku toho má dapagliflozín u osôb s normálnou

hladinou glukózy v krvi nízku tendenciu spôsobovať hypoglykémiu. V odpovedi na hypoglykémiu dapagliflozín nezhoršuje normálnu endogénnu tvorbu glukózy. Dapagliflozín pôsobí nezávisle od sekrécie a účinku inzulínu. V klinických štúdiách s dapagliflozínom sa pozorovalo zlepšenie funkcie beta buniek hodnotením pomocou modelu homeostázy (Homeostasis Model Assessment- β , HOMA- β).

SGLT2 je selektívne exprimovaný v obličkách. Dapagliflozín neinhibuje iné transportéry dôležité pre transport glukózy do periférnych tkanív a je > 1 400-násobne selektívnejší pre SGLT2 ako pre SGLT1, hlavný transportér v čreve zodpovedný za absorpciu glukózy.

Farmakodynamické účinky

Podanie saxagliptínu pacientom s diabetes mellitus 2. typu inhibovalo aktivitu enzýmu DPP-4 počas 24 hodín. Inhibícia aktivity plazmatickej DPP-4 saxagliptínom na minimálne 24 hodín po perorálnom podaní saxagliptínu sa pripisuje jeho vysokej účinnosti, vysokej afinite a predĺženej väzbe na aktívne miesto. Po perorálnom podaní glukózy to viedlo k 2- až 3-násobnému zvýšeniu hladín cirkulujúceho glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1) a glukózo-dependentného inzulínotropného polypeptidu (GIP), zníženiu koncentrácií glukagónu a zvýšenej vnímavosti beta buniek, čo viedlo k zvýšeniu koncentrácií inzulínu a C-peptidu. Zvýšenie inzulínu z beta buniek a zníženie glukagónu z alfa buniek pankreasu bolo spojené so zníženými koncentraciami glukózy nalačno a zníženými fluktuáciami glykémie po perorálnom podaní glukózy alebo po jedle.

Glukuretický účinok dapagliflozínu možno pozorovať po prvej dávke, pretrváva počas 24-hodinového dávkovacieho intervalu a udržiava sa počas trvania liečby. U zdravých osôb a osôb s diabetes mellitus 2. typu sa po podaní dapagliflozínu pozorovali zvýšenia v množstve glukózy vylúčenej močom. U osôb s diabetes mellitus 2. typu sa pri dávke dapagliflozínu 10 mg/deň počas 12 týždňov vylúčilo močom približne 70 g glukózy denne (čo zodpovedá 280 kcal/deň). U osôb s diabetes mellitus 2. typu, ktoré dostávali dapagliflozín v dávke 10 mg/deň v priebehu až 2 rokov, sa pozoroval dôkaz pretrvávajúceho vylučovania glukózy. Vylučovanie kyseliny močovej močom bolo tiež prechodne zvýšené (počas 3 – 7 dní) a sprevádzané pretrvávajúcim znížením koncentrácie kyseliny močovej v sére. Po 24 týždňoch bolo rozmedzie zníženia koncentrácií kyseliny močovej v sére od -48,3 do -18,3 mikromól/l (-0,87 až -0,33 mg/dl).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť kombinácie fixnej dávky 5 mg saxagliptínu/10 mg dapagliflozínu sa hodnotila u 1 169 dospelých osôb s diabetes mellitus 2. typu v troch randomizovaných, dvojito zaslepených, klinických skúšaní fázy 3 s aktívnou kontrolou/kontrolou placebom. Jedno skúšanie so saxagliptínom a dapagliflozínom pridaných súbežne k metformínu trvalo 24 týždňov. Dve skúšania prídavnej liečby, v ktorých sa pridal buď dapagliflozín k saxagliptínu plus metformín, alebo saxagliptín k dapagliflozínu plus metformín, trvali tiež 24 týždňov s následným 28-týždňovým predĺžením obdobia liečby. Bezpečnostný profil kombinovaného použitia saxagliptínu plus dapagliflozín v týchto skúšaní až do 52 týždňov bol porovnateľný s bezpečnostnými profilmi jednotlivých zložiek.

Kontrola glykémie

Súbežná liečba saxagliptínom a dapagliflozínom u pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom

Celkovo 534 dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu a nedostatočnou kontrolou glykémie samotným metformínom ($HbA_{1c} \geq 8\%$ a $\leq 12\%$) bolo účastníkmi 24-týždňového randomizovaného, dvojito zaslepeného skúšania superiority, kontrolovaného aktívnym komparátorom, porovnávajúceho kombináciu saxagliptínu a dapagliflozínu pridanú súbežne k metformínu, oproti saxagliptínu (inhibitor DPP-4) alebo dapagliflozínu (inhibitor SGLT2) pridanému k metformínu. Pacienti boli randomizovaní do jednej z troch dvojito zaslepených liečebných skupín na dostávanie 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu pridanému k metformínu, 5 mg saxagliptínu a placebo pridané k metformínu, alebo 10 mg dapagliflozínu a placebo pridané k metformínu.

Skupina so saxagliptínom a dapagliflozínom dosiahla významne väčšie zníženia HbA1c v 24. týždni oproti skupine so saxagliptínom alebo skupine s dapagliflozínom (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2. HbA1c v 24. týždni v aktívne kontrolovanej štúdii porovnávajúcej kombináciu saxagliptínu a dapagliflozínu pridanú súbežne k metformínu, oproti saxagliptínu alebo dapagliflozínu pridanému k metformínu

Parameter účinnosti	Saxagliptín 5 mg + dapagliflozín 10 mg + metformín N = 179 ²	Saxagliptín 5 mg + metformín N = 176 ²	Dapagliflozín 10 mg + metformín N = 179 ²
HbA1c (%) v 24. týždni¹			
Východisková hodnota (priemer)	8,93	9,03	8,87
Zmena od východiskovej hodnoty (upravený priemer ³) (95% interval spoľahlivosti [IS])	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Rozdiel medzi skupinou saxagliptín + metformín (upravený priemer ³) (95% IS)	-0,59 ⁴ (-0,81; -0,37)	-	-
Rozdiel medzi skupinou dapagliflozín + metformín (upravený priemer ³) (95% IS)	-0,27 ⁵ (-0,48; -0,05)	-	-

¹ LRM=longitudinálne opakované merania (s použitím hodnôt pred odstúpením zo štúdie)

² Randomizovaní a liečení pacienti.

³ Priemer najmenších štvorcov upravený na východiskovú hodnotu

⁴ p-hodnota < 0,0001

⁵ p-hodnota = 0,0166

Väčšina pacientov v tejto štúdii mala východiskovú hodnotu HbA1c > 8% (pozri tabuľku 3). Kombinácia saxagliptínu a dapagliflozínu pridaná k metformínu preukázala konzistentne väčšie zníženia HbA1c, bez ohľadu na východiskovú hodnotu HbA1c v porovnaní so samotným saxagliptínom alebo dapagliflozínom pridaným k metformínu. V osobitnej vopred špecifikovanej analýze podskupiny boli priemerné zníženia HbA1c oproti východiskovej hodnote všeobecne väčšie u pacientov s vyššími východiskovými hodnotami HbA1c.

Tabuľka 3. HbA1c analýza podskupiny podľa východiskovej hodnoty HbA1c v 24. týždni u randomizovaných osôb

Liečby	Upravený priemer zmeny od východiskovej hodnoty podľa východiskovej hodnoty HbA1c		
	< 8,0%	≥ 8,0 až < 9,0%	≥ 9,0%
Saxagliptín + dapagliflozín + metformín Upravený priemer zmeny od východiskovej hodnoty (95% IS)	-0,80 (n = 37) (-1,12; -0,47)	-1,17 (n = 56) (-1,44; -0,90)	-2,03 (n = 65) (-2,27; -1,80)
Saxagliptín + metformín Upravený priemer zmeny od východiskovej hodnoty (95% IS)	-0,69 (n = 29) (-1,06; -0,33)	-0,51 (n = 51) (-0,78; -0,25)	-1,32 (n = 63) (-1,56; -1,09)
Dapagliflozín + metformín Upravený priemer zmeny od východiskovej hodnoty (95% IS)	-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 = počet osôb bez chýbajúcej východiskovej hodnoty a hodnotou v 24. týždni

Podiel pacientov, ktorí dosiahli hodnotu HbA1c < 7%

41,4% pacientov (95% IS [34,5; 48,2]) v skupine s kombináciou saxagliptínu a dapagliflozínu dosiahlo hladiny HbA1c nižšie ako 7% v porovnaní s 18,3% pacientov (95% IS [13,0; 23,5]) v skupine so saxagliptínom a 22,2% pacientov (95% IS [16,1; 28,3]) v skupine s dapagliflozínom.

Pridavná liečba dapagliflozínom u pacientov nedostatočne kontrolovaných kombináciou saxagliptínu a metformínu

V 24-týždňovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii sa postupné pridanie 10 mg dapagliflozínu k 5 mg saxagliptínu a metformínu porovnávalo s pridaním placeba k 5 mg saxagliptínu (inhibitor DPP-4) a metformínu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a nedostatočnou kontrolou glykémie (HbA1c ≥ 7% a ≤ 10,5%). 320 osôb bolo rovnomerne randomizovaných buď do liečebnej skupiny s pridaním dapagliflozínu ku kombinácii saxagliptín plus metformín, alebo do liečebnej skupiny placebo plus saxagliptín plus metformín. Pacienti, ktorí absolvovali úvodné 24-týždňové obdobie liečby boli vhodní na vstup do kontrolovaného dlhodobého 28-týždňového predĺženia štúdie (52 týždňov).

Skupina s dapagliflozínom postupne pridaným k saxagliptínu a metformínu dosiahla štatisticky významne (p-hodnota < 0,0001) väčšie zníženia HbA1c oproti skupine s placebom postupne pridaným k saxagliptínu plus metformín v 24. týždni (pozri tabuľku 4). Účinok na HbA1c pozorovaný v 24. týždni pretrvával do 52. týždňa.

Pridavná liečba saxagliptínom u pacientov nedostatočne kontrolovaných kombináciou dapagliflozínu a metformínu

V 24-týždňovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a nedostatočnou kontrolou glykémie (HbA1c ≥ 7% a ≤ 10,5%) pri metformíne a samotnom dapagliflozíne, porovnávajúcej postupné pridanie 5 mg saxagliptínu k 10 mg dapagliflozínu a metformínu s pridaním placeba k 10 mg dapagliflozínu a metformínu, bolo 153 pacientov randomizovaných do liečebnej skupiny s pridaním saxagliptínu k dapagliflozínu plus metformín a 162 pacientov bolo randomizovaných do liečebnej skupiny s pridaním placeba ku dapagliflozínu plus metformín. Pacienti, ktorí absolvovali úvodné 24-týždňové obdobie liečby, boli vhodní na vstup do kontrolovaného dlhodobého 28-týždňového predĺženia štúdie (52 týždňov). Bezpečnostný profil saxagliptínu pridaného ku dapagliflozínu plus metformín v období dlhodobej

liečby bol konzistentný s profilom pozorovaným v predchádzajúcom klinickom skúšaní súběžnej liečby a tým, ktorý bol pozorovaný v 24-týždňovom období liečby v tejto štúdii.

Skupina so saxagliptínom postupne pridaným k dapagliflozínu a metformínu dosiahla štatisticky významne (p -hodnota $< 0,0001$) väčšie zníženia HbA1c oproti skupine s placebom postupne pridaným k dapagliflozínu a metformínu v 24. týždni (pozri tabuľku 4). Účinok na HbA1c pozorovaný v 24. týždni pretrvával do 52. týždňa.

Tabuľka 4. Zmena HbA1c od východiskovej hodnoty v 24. týždni s vylúčením údajov po záchrannnej liečbe randomizovaných osôb– štúdie MB102129 a CV181168

Parameter účinnosti	Klinické skúšania s postupným pridaním liečby			
	Štúdia MB102129		Štúdia CV181168	
	Dapagliflozín 10 mg pridaný k saxagliptínu 5 mg + metformín (N = 160) [†]	Placebo + saxagliptín 5 mg + metformín (N = 160) [†]	Saxagliptín 5 mg pridaný k dapagliflozínu 10 mg + metformín (N = 153) [†]	Placebo + dapagliflozín 10 mg + metformín (N = 162) [†]
HbA1c (%) v 24. týždni*				
Východisková hodnota (priemer)	8,24	8,16	7,95	7,85
Zmena od východiskovej hodnoty (upravený priemer [‡]) (95% IS)	-0,82 (-0,96; 0,69)	-0,10 (-0,24; 0,04)	-0,51 (-0,63; -0,39)	-0,16 (-0,28; -0,04)
Rozdiel v účinku na HbA1c Upravený priemer (95% IS) p-hodnota	-0,72 (-0,91; -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52; -0,18) < 0,0001	

* LRM=longitudinálne opakované merania (s použitím hodnôt pred záchrannou liečbou)

[†] N je počet randomizovaných a liečených pacientov.

[‡] priemer najmenších štvorcov upravený na východiskovú hodnotu

Podiel pacientov, ktorí dosiahli hodnotu HbA1c < 7%

Podiel pacientov, ktorí v 24. týždni dosiahli hodnotu HbA1c < 7,0% v skúšaní s prídavnou liečbou dapagliflozínom k saxagliptínu plus metformín, bol vyšší v skupine s dapagliflozínom plus saxagliptín plus metformín, 38,0% (95% IS [30,9; 45,1]), v porovnaní s 12,4% (95% IS [7,0; 17,9]) v skupine s placebom plus saxagliptín plus metformín. Účinok na HbA1c pozorovaný v 24. týždni pretrvával do 52. týždňa. Podiel pacientov, ktorí dosiahli hodnotu HbA1c < 7% v 24. týždni skúšania pri použití prídavnej liečby saxagliptínom k dapagliflozínu plus metformín bol vyšší v skupine so saxagliptínom plus dapagliflozín plus metformín, 35,3% (95% IS [28,2; 42,2]), v porovnaní s 23,1% (95% IS [16,9; 29,3]) v skupine s placebom plus dapagliflozín plus metformín. Účinok na HbA1c pozorovaný v 24. týždni pretrvával do 52. týždňa.

Telesná hmotnosť

V súběžnej štúdii bol upravený priemer zmeny od východiskovej hodnoty telesnej hmotnosti v 24. týždni (vynímajúc údaje po záchrannnej liečbe) -2,05 kg (95% IS [-2,52; -1,58]) v skupine s 5 mg saxagliptínu plus 10 mg dapagliflozín plus metformín, a -2,39 kg (95% IS [-2,87; -1,91]) v skupine s 10 mg dapagliflozínu plus metformín, zatiaľ čo v skupine s 5 mg saxagliptínu plus metformín nebola žiadna zmena (0,00 kg) (95% IS [-0,48; 0,49]).

Krvný tlak

Liečba kombináciou fixnej dávky saxagliptínu/dapagliflozínu viedla k zmene systolického krvného tlaku oproti východiskovým hodnotám v rozsahu od -1,3 do -2,2 mmHg a diastolického krvného tlaku

v rozsahu od -0,5 do -1,2 mmHg z dôvodu jej mierneho diuretického účinku. Mierne účinky znižujúce krvný tlak boli v priebehu času konzistentné a podobný počet osôb v liečebných skupinách mal v 24. týždni systolický krvný tlak < 130 mmHg alebo diastolický krvný tlak < 80 mmHg.

Kardiovaskulárna bezpečnosť

V súbore troch štúdií kardiovaskulárne (KV) udalosti, ktoré boli posúdené a potvrdené ako KV udalosti, sa hlásili u celkovo 1,0% osôb v skupine so saxagliptínom plus dapagliflozín plus metformín, 0,6% osôb v skupine so saxagliptínom plus metformín a 0,9% osôb v skupine s dapagliflozínom plus metformín.

Štúdie sledujúce kardiovaskulárne účinky u pacientov s diabetes mellitus 2. typu

Neuskutočnili sa žiadne štúdie sledujúce kardiovaskulárne účinky, ktoré hodnotili kombináciu saxagliptínu/dapagliflozínu.

Hodnotenie saxagliptínu z hľadiska vaskulárnych následkov zaznamenaných u pacientov s diabetes mellitus – štúdia trombolýzy pri infarkte myokardu (štúdia SAVOR)

SAVOR bolo skúšanie s kardiovaskulárnymi (KV) závermi so 16 492 pacientmi s HbA1c $\geq$ 6,5% a < 12% (12 959 s prítomným KV ochorením; 3 533 iba s viacerými rizikovými faktormi), ktorí boli popri štandardnej zdravotnej starostlivosti pri HbA1c a KV rizikových faktoroch, randomizovaní na užívanie saxagliptínu (n = 8 280) alebo placebo (n = 8 212). Populácia štúdie zahŕňala pacientov vo veku $\geq$ 65 rokov (n = 8 561) a $\geq$ 75 rokov (n = 2 330), s normálnou funkciou obličiek alebo miernou poruchou funkcie obličiek (n = 13 916), rovnako ako aj stredne ťažkou (n = 2 240) alebo ťažkou (n = 336) poruchou funkcie obličiek.

Primárnym koncovým ukazovateľom bezpečnosti (non-inferiority) a účinnosti (superiority) bol kombinovaný koncový ukazovateľ, skladajúci sa z času do prvého výskytu niektorej z nasledujúcich hlavných nežiaducich KV udalostí (major adverse cardiovascular events, MACE): KV úmrtie, nefatálny infarkt myokardu (IM) alebo nefatálna ischemická cievna mozgová príhoda.

Po priemernej dobe sledovania až do 2 rokov štúdia dosiahla svoj primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti, čo preukazuje, že saxagliptín nezvyšuje kardiovaskulárne riziko u pacientov s diabetom 2. typu v porovnaní s placebom po jeho pridaní k súčasnej základnej liečbe.

Nepozoroval sa prínos pre MACE alebo úmrtnosť z akejkoľvek príčiny.

Jedna zložka sekundárneho združeného koncového ukazovateľa, hospitalizácia pre zlyhávanie srdca, sa vyskytovala vo vyššej miere v skupine so saxagliptínom (3,5%) v porovnaní so skupinou s placebom (2,8%), so zanedbateľnou štatistickou významnosťou v prospech placebo [pomer rizika = 1,27; (95% IS: 1,07; 1,51); P = 0,007]. Nebolo možné jednoznačne identifikovať klinicky relevantné faktory naznačujúce zvýšené relatívne riziko pri liečbe saxagliptínom. Osoby s vyšším rizikom hospitalizácie pre zlyhávanie srdca, bez ohľadu na pridelenú liečbu, mohli byť identifikované podľa známych rizikových faktorov pre zlyhávanie srdca, ako sú východiskové zlyhávanie srdca v anamnéze alebo porucha funkcie obličiek. Osoby liečené saxagliptínom so zlyhávaním srdca v anamnéze alebo východiskovou poruchou funkcie obličiek však v porovnaní s placebom nemali zvýšené riziko pre primárne alebo sekundárne združené koncové ukazovatele alebo úmrtnosť z akejkoľvek príčiny.

Ďalší sekundárny koncový ukazovateľ, úmrtnosť z akejkoľvek príčiny sa vyskytla u 5,1% v skupine so saxagliptínom a 4,6% v skupine s placebom. Kardiovaskulárne úmrtia boli rozdelené rovnomerne vo všetkých liečebných skupinách. Numerická nerovnováha bola v non-kardiovaskulárnych úmrtiach, s udalosťami viac pre saxagliptín (1,8%) v porovnaní s placebom (1,4%) [HR = 1,27; (95% CI 1,00; 1,62); P = 0,051].

Účinok dapagliflozínu na kardiovaskulárne udalosti (DECLARE)

Štúdia DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) bola medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia navrhnutá na zistenie účinku dapagliflozínu v porovnaní s placebom na kardiovaskulárne udalosti po pridaní k aktuálnej liečbe. Všetci pacienti mali diabetes mellitus 2. typu a minimálne dva ďalšie

kardiovaskulárne rizikové faktory (vek ≥ 55 rokov u mužov alebo ≥ 60 rokov u žien a jeden alebo viac z nasledujúcich: dyslipidémia, hypertenzia alebo fajčenie v súčasnosti) alebo potvrdené kardiovaskulárne ochorenie.

6 974 (40,6%) zo 17 160 randomizovaných pacientov malo potvrdené kardiovaskulárne ochorenie a 10 186 (59,4%) nemalo potvrdené kardiovaskulárne ochorenie. 8 582 pacientov bolo randomizovaných na dapagliflozín 10 mg a 8 578 na placebo s mediánom sledovania 4,2 rokov.

Priemerný vek populácie v štúdií bol 63,9 rokov, 37,4% boli ženy. Celkovo 22,4% malo diabetes ≤ 5 rokov, priemerná dĺžka trvania diabetu bola 11,9 rokov. Priemerná hodnota HbA1c bola 8,3% a priemerný BMI bol 32,1 kg/m².

Na začiatku malo 10,0% pacientov srdcové zlyhávanie v anamnéze. Priemerná eGFR bola 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4% pacientov malo eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a 30,3% pacientov malo mikro- alebo makroalbuminúriu (pomer albumín v moči/kreatinín v moči (urine albumin to creatinine ratio [UACR]) ≥ 30 až ≤ 300 mg/g alebo > 300 mg/g, v uvedenom poradí).

Väčšina pacientov (98%) na začiatku užívala jedno alebo viac antidiabetík, vrátane metformínu (82%), inzulínu (41%) a sulfonylurey (43%).

Primárnymi koncovými ukazovateľmi boli čas do prvého výskytu príhody zloženej zo smrti z kardiovaskulárnych príčin, infarktu myokardu alebo ischemickej cievnej mozgovej príhody (MACE) a čas do prvého výskytu príhody pozostávajúcej z hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin. Sekundárne koncové ukazovatele boli združený koncový ukazovateľ funkcie obličiek a úmrtnosť zo všetkých príčin.

Významné kardiovaskulárne udalosti

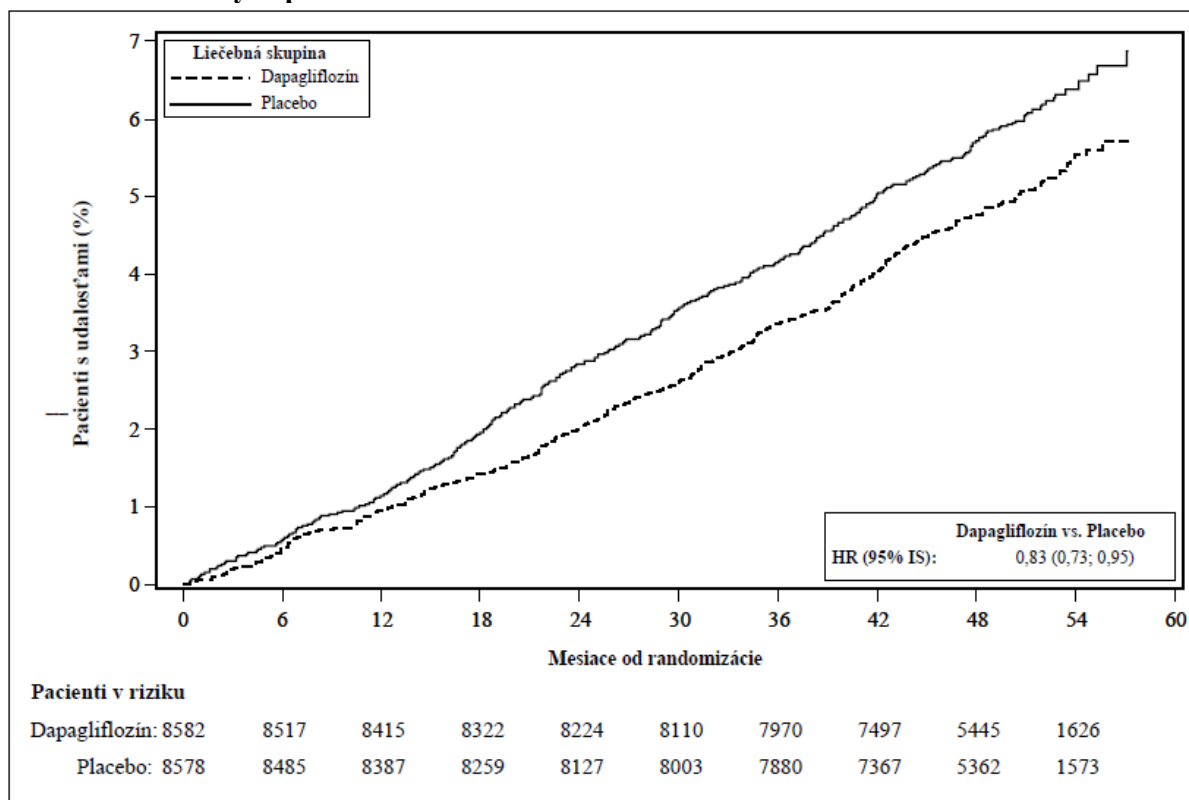
Dapagliflozín 10 mg v porovnaní s placebom preukázal non-inferioritu pre ukazovateľ zložený zo smrti z kardiovaskulárnych príčin, infarktu myokardu alebo ischemickej cievnej mozgovej príhody (jednostranná p-hodnota $< 0,001$).

Srdcové zlyhávanie alebo smrť z kardiovaskulárnych príčin

Dapagliflozín 10 mg v porovnaní s placebom preukázal superioritu v prevencii ukazovateľa zloženého z hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin (obrázok 1). Rozdiel v liečebnom účinku bol ovplyvnený hospitalizáciou z dôvodu srdcového zlyhávania a žiaden rozdiel sa nepozoroval pri smrti z kardiovaskulárnych príčin (obrázok 2).

Prevaha prínosu liečby dapagliflozínom v porovnaní s placebom sa pozorovala u pacientov s potvrdeným kardiovaskulárnym ochorením aj u pacientov bez neho, u pacientov so srdcovým zlyhávaním aj u pacientov bez neho na začiatku liečby a bol konzistentný vo všetkých podskupinách zahŕňajúcich vek, pohlavie, funkciu obličiek (eGFR) a región.

Obrázok 1: Čas do prvého výskytu hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin

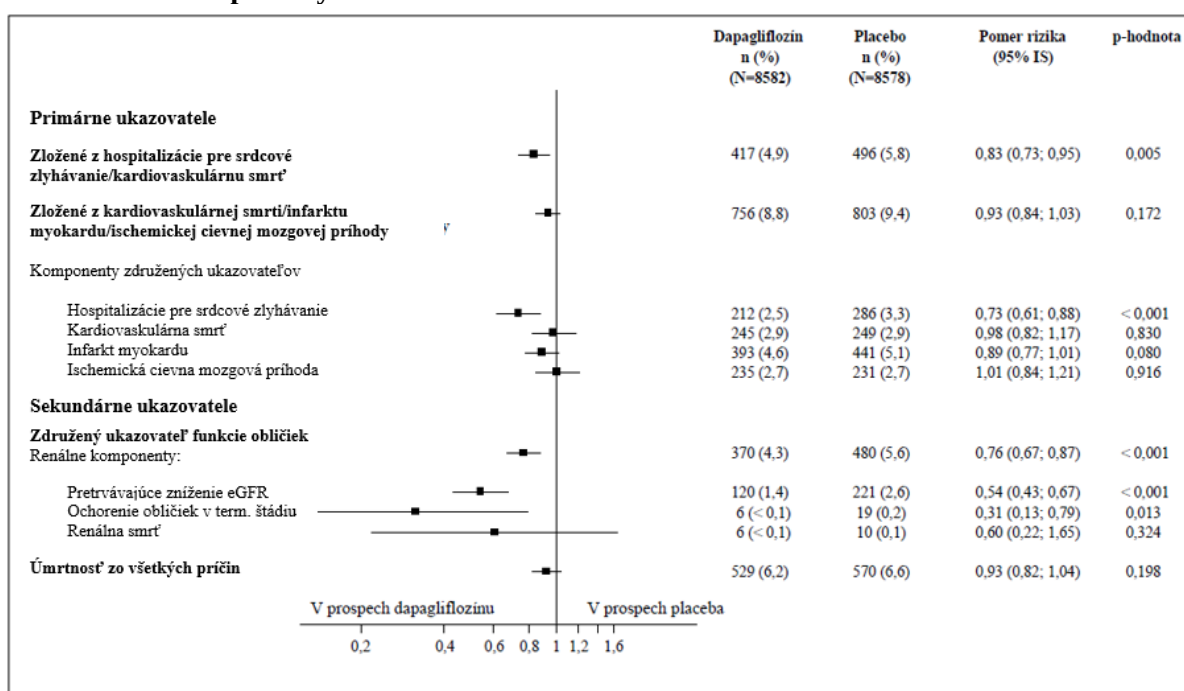


Pacienti v riziku je počet pacientov v riziku na začiatku obdobia.

HR=Pomer rizika, IS=Interval spoľahlivosti.

Výsledky primárnych a sekundárnych ukazovateľov sú zobrazené na obrázku 2. Lepší účinok dapagliflozínu v porovnaní s placebom nebol preukázaný pre MACE ($p=0,172$). Združený ukazovateľ renálnych funkcií a úmrtnosti zo všetkých príčin preto nebol súčasťou testovania na potvrdenie výsledkov.

Obrázok 2 Účinky liečby na primárne združené ukazovatele a ich komponenty a na sekundárne ukazovatele a komponenty



Združený ukazovateľ renálnych funkcií definovaný ako: potvrdený pretrvávajúci pokles eGFR $\geq 40\%$ na eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a/alebo ochorenie obličiek v terminálnom štádiu (dialýza ≥ 90 dní alebo transplantácia obličiek, potvrdené pretrvávajúce eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) a/alebo smrť z renálnych alebo kardiovaskulárnych príčin.

P-hodnoty sú dvojstranné. P-hodnoty pre sekundárny ukazovateľ a pre jednotlivé komponenty sú nominálne. Čas do prvej udalosti bol analyzovaný použitím Coxovho modelu proporcionálneho rizika. Počet prvých udalostí pre jednotlivé komponenty sú aktuálne počty prvých udalostí každého komponentu a nezohľadňuje počet udalostí v združenom ukazovateli.

IS=interval spoľahlivosti.

Nefropatia

Dapagliflozín znížil výskyt udalostí ukazovateľa zloženého z potvrdeného pretrvávajúceho zníženia eGFR, ochorenia obličiek v terminálnom štádiu, smrti z renálnych alebo kardiovaskulárnych príčin. Rozdiel medzi skupinami bol ovplyvnený znížením v počte udalostí jednotlivých renálnych komponentov; pretrvávajúce zníženie eGFR, ochorenie obličiek v terminálnom štádiu a smrť z renálnych príčin (obrázok 2).

Pomer rizika pre čas do nefropatie (pretrvávajúce zníženie eGFR, ochorenie obličiek v terminálnom štádiu a smrť z renálnych príčin) bol 0,53 (95% IS 0,43; 0,66) pre dapagliflozín oproti placebo.

Dapagliflozín okrem toho znížil aj nový nástup pretrvávajúcej albuminúrie (pomer rizika 0,79 [95% IS 0,72; 0,87]) a viedol k väčšej regresii makroalbuminúrie (pomer rizika 1,82 [95% IS 1,51; 2,20]) v porovnaní s placebom.

Porucha funkcie obličiek

Stredne závažná porucha funkcie obličiek CKD 3A (eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m²) Dapagliflozín

Účinnosť dapagliflozínu sa hodnotila v štúdiu zameranej na diabetických pacientov s eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m² s neadekvátnou glykemickou kontrolou pri zvyčajnej liečbe. Liečba dapagliflozínom viedla k zníženiu HbA1c a telesnej hmotnosti v porovnaní s placebom (tabuľka 5).

Tabuľka 5. Výsledky placebom kontrolovanej štúdie s dapagliflozínom v 24. týždni u diabetických pacientov s eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozín ^a 10 mg	Placebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Východisková hodnota (priemer)	8,35	8,03
Zmena oproti východiskovej hodnote ^b	-0,37	-0,03
Rozdiel oproti placebo ^b (95% IS)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota (priemer)	92,51	88,30
Percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote ^c	-3,42	-2,02
Rozdiel v percentuálnej zmene oproti placebu ^c (95% IS)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metformín alebo metformíniumchlorid boli súčasťou bežnej liečby u 69,4% pacientov s dapagliflozínom a u 64,0% s placebom.

^b Priemer najmenších štvorcov upravený na východiskovú hodnotu.

^c Odvodené od priemeru najmenších štvorcov upraveného na východiskovú hodnotu.

* $p \leq 0,001$

Liečba dapagliflozínom preukázala v 24. týždni pokles plazmatickej glukózy nalačno (fasting plasma glucose, FPG): -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) v porovnaní s -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) pre placebo ($p \leq 0,001$) a pokles systolického krvného tlaku v sede (systolic blood pressure, SBP): -4,8 mmHg v porovnaní s -1,7 mmHg pre placebo ($p < 0,05$).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Qternom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe diabetu 2. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kombinácia saxagliptín/dapagliflozín: Vo všeobecnosti nebola farmakokinetika saxagliptínu a dapagliflozínu ovplyvnená klinicky relevantným spôsobom, keď sa podávali vo forme fixnej kombinácie v porovnaní so samostatnými dávkami saxagliptínu a dapagliflozínu.

Nasledujúce údaje odrážajú farmakokinetické vlastnosti kombinácie fixnej dávky saxagliptínu/dapagliflozínu, pokiaľ nie je uvedené, že uvedené údaje sa vzťahujú na podávanie saxagliptínu alebo dapagliflozínu.

Medzi tabletou Qtern 5 mg/10 mg a samotnými tabletami 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu bola po podaní jednorazovej dávky nalačno u zdravých osôb potvrdená bioekvivalencia. Farmakokinetika dapagliflozínu a saxagliptínu a jeho hlavného metabolitu bola podobná u zdravých osôb a u pacientov s diabetom 2. typu.

Podanie kombinácie fixnej dávky saxagliptínu/dapagliflozínu s jedlom s vysokým obsahom tuku znižuje C_{max} dapagliflozínu až o 35% a predlžuje T_{max} približne o 1,5 hodiny, nemení však AUC v porovnaní s podaním nalačno. Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné. Pri saxagliptíne sa nepozoroval žiadny vplyv jedla. Tento liek sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Interakcie s inými liekmi

Kombinácia saxagliptín/dapagliflozín: Nevykonali sa žiadne interakčné štúdie s kombináciou fixnej dávky saxagliptínu/dapagliflozínu a inými liekmi. Tieto štúdie sa vykonali s jednotlivými liečivami.

Saxagliptín: V štúdiách *in vitro* saxagliptín a jeho hlavný metabolit neinhibovali ani CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 alebo 3A4, ani neindukovali CYP1A2, 2B6, 2C9 alebo 3A4.

Dapagliflozín: V štúdiách *in vitro* dapagliflozín neinhiboval ani cytochróm P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani neindukoval CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4. Preto sa nepredpokladá, že by dapagliflozín menil metabolický klírens súbežne podávaných liekov, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami.

Absorpcia

Saxagliptín: Po perorálnom podaní nalačno sa saxagliptín rýchlo absorboval, maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) saxagliptínu sa dosiahli v priebehu 2 hodín (T_{max}) a pre jeho hlavný metabolit v priebehu 4 hodín. Hodnoty C_{max} a AUC saxagliptínu a jeho hlavného metabolitu sa zvýšili úmerne so zvyšovaním dávky saxagliptínu a táto dávková úmernosť sa zistila pri dávkach do 400 mg. Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 5 mg saxagliptínu zdravým osobám boli priemerné hodnoty plazmatickej AUC pre saxagliptín 78 ng h/ml a 214 ng h/ml pre jeho hlavný metabolit. Zodpovedajúce hodnoty plazmatických C_{max} boli 24 ng/ml a 47 ng/ml, v uvedenom poradí. Koeficienty variability C_{max} a AUC saxagliptínu medzi osobami boli nižšie ako 12%.

Dapagliflozín: Po perorálnom podaní sa dapagliflozín rýchlo a dobre absorboval. Maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) dapagliflozínu sa zvyčajne dosiahli v priebehu 2 hodín po podaní

nalačno. Geometrický priemer hodnôt $C_{\max}$ a AUC_{τ} dapagliflozínu v rovnovážnom stave po dávkach dapagliflozínu 10 mg jedenkrát denne bol 158 ng/ml a 628 ng h/ml, v uvedenom poradí. Absolútna perorálna biologická dostupnosť dapagliflozínu po podaní dávky 10 mg je 78%.

Distribúcia

Saxagliptín: Väzba saxagliptínu a jeho hlavného metabolitu na proteíny ľudského séra *in vitro* je zanedbateľná. Neočakáva sa preto, že zmeny v hladinách krvných proteínov pri rôznych chorobných stavoch (napr. porucha funkcie obličiek alebo pečene) ovplyvnia dostupnosť saxagliptínu. Distribučný objem saxagliptínu bol 205 l.

Dapagliflozín: Dapagliflozín sa približne v 91% viaže na bielkoviny. Väzba na bielkoviny ostala pri rôznych chorobných stavoch nezmenená (napr. porucha funkcie obličiek alebo pečene). Priemerný distribučný objem dapagliflozínu v rovnovážnom stave bol 118 l.

Biotransformácia

Saxagliptín: Biotransformácia saxagliptínu je primárne sprostredkovaná cytochrómom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Hlavný aktívny metabolit saxagliptínu 5-OH saxagliptín je tiež selektívnym, reverzibilným, kompetitívnym inhibítorom DPP-4 s polovičnou účinnosťou v porovnaní so saxagliptínom.

Dapagliflozín: Dapagliflozín sa v rozsiahlej miere metabolizuje, predovšetkým za vzniku dapagliflozín 3-O-glukuronidu, ktorý je neaktívnym metabolitom. Dapagliflozín 3-O-glukuronid alebo ďalšie metabolity sa nepodieľajú na účinkoch znižujúcich hladinu glukózy. Tvorba dapagliflozín 3-O-glukuronidu je sprostredkovaná UGT1A9, enzýmom prítomným v pečeni a obličkách, a metabolizmus sprostredkovaný CYP bol menej významnou cestou eliminácie u ľudí.

Eliminácia

Saxagliptín: Priemerné hodnoty plazmatického terminálneho polčasu ($t_{1/2}$) saxagliptínu a jeho hlavného metabolitu sú 2,5 hodiny a 3,1 hodín, v uvedenom poradí, a priemerná hodnota $t_{1/2}$ pre inhibíciu DPP-4 v plazme bola 26,9 hodín. Saxagliptín je eliminovaný renálnou aj hepatálnou cestou. Po podaní jednorazovej dávky 50 mg ^{14}C -saxagliptínu sa 24% podanej dávky vylúčilo močom ako saxagliptín, 36% ako jeho hlavný metabolit a 75% ako celková rádioaktivita. Priemerný renálny klírens saxagliptínu (~ 230 ml/min) bol vyšší ako priemerná odhadovaná miera glomerulárnej filtrácie (~ 120 ml/min), čo naznačuje určitú aktívnu renálnu exkréciu.

Dapagliflozín: Priemerný plazmatický terminálny polčas ($t_{1/2}$) dapagliflozínu po podaní jednorazovej perorálnej dávky 10 mg dapagliflozínu zdravým osobám bol 12,9 hodín. Priemerný celkový systémový klírens dapagliflozínu podaného intravenózne bol 207 ml/min. Dapagliflozín a príbuzné metabolity sú eliminované predovšetkým urinárnou exkréciou s menej ako 2% nezmeneného dapagliflozínu.

Linearita

Saxagliptín: $C_{\max}$ a AUC saxagliptínu a jeho hlavného metabolitu sa zvýšili úmerne dávke saxagliptínu. Pri opakovanom dávkovaní jedenkrát denne pri akejkoľvek hladine dávky nebola pozorovaná zjavná akumulácia saxagliptínu, ani jeho hlavného metabolitu. Nezistila sa dávková a časová závislosť klírensu saxagliptínu a jeho hlavného metabolitu po 14 dňoch pri dávkovaní saxagliptínu jedenkrát denne pri dávkach v rozmedzí od 2,5 mg až 400 mg.

Dapagliflozín: Expozícia dapagliflozínu sa zvýšila úmerne nárastu dávky dapagliflozínu v rozmedzí od 0,1 do 500 mg a jeho farmakokinetika sa nezmenila s časom pri opakovanom dennom podávaní až 24 týždňov.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Saxagliptín: Po jednorazovej dávke saxagliptínu u osôb s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (alebo ESRD), klasifikovanou na základe klírensu kreatinínu, boli priemerné hodnoty AUC saxagliptínu 1,2- a až 2,1- a 4,5-krát vyššie (v uvedenom poradí) ako hodnoty AUC u osôb s normálnou funkciou obličiek. Hodnoty AUC 5-OH saxagliptínu boli tiež zvýšené. Stupeň poruchy funkcie obličiek nemal vplyv na C_{max} saxagliptínu ani jeho metabolitu.

Dapagliflozín: V rovnovážnom stave (dapagliflozín v dávke 20 mg jedenkrát denne počas 7 dní) mali osoby s diabetes mellitus 2. typu a miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (stanovené podľa plazmatického klírensu johexolu) priemerné systémové expozície dapagliflozínu o 32%, 60% a 87% vyššie, v uvedenom poradí, ako expozície u osôb s diabetes mellitus 2. typu a normálnou funkciou obličiek. 24-hodinové vylučovanie glukózy močom v rovnovážnom stave značne záviselo od funkcie obličiek a u osôb s diabetes mellitus 2. typu s normálnou funkciou obličiek sa vylúčilo 85 g glukózy/deň, u osôb s miernou poruchou funkcie obličiek 52 g/deň, so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek 18 g/deň a s ťažkou poruchou funkcie obličiek 11 g/deň. Vplyv hemodialýzy na expozíciu dapagliflozínu nie je známy.

Porucha funkcie pečene

Saxagliptín: U osôb s miernou (Childovo-Pughovo skóre A), stredne ťažkou (Childovo-Pughovo skóre B) alebo ťažkou (Childovo-Pughovo skóre C) poruchou funkcie pečene boli expozície saxagliptínu 1,1-, 1,4- a 1,8-násobne vyššie, v uvedenom poradí, a expozície BMS-510849 (metabolit saxagliptínu) boli o 22%, 7% a 33% nižšie, v uvedenom poradí, ako expozície pozorované u zdravých osôb.

Dapagliflozín: U osôb s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A a B) boli priemerné C_{max} a AUC dapagliflozínu až o 12% a 36% vyššie, v uvedenom poradí, v porovnaní so zodpovedajúcimi kontrolnými zdravými osobami. Tieto rozdiely neboli považované za klinicky významné. U osôb s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C) boli priemerné C_{max} a AUC dapagliflozínu o 40% a 67% vyššie, v uvedenom poradí, ako u zodpovedajúcich kontrolných zdravých osôb.

Staršie osoby

Saxagliptín: Starší pacienti (65 – 80 rokov) mali približne o 60% vyššie AUC saxagliptínu ako mladí pacienti (18 – 40 rokov). Nie je to považované za klinicky významné a preto sa na základe samotného veku neodporúča žiadna úprava dávky saxagliptínu.

Dapagliflozín: U osôb vo veku do 70 rokov nie je žiadny klinicky významný nárast expozície na základe samotného veku. Možno však očakávať zvýšenie expozície v dôsledku zníženia funkcie obličiek spojeného s vekom. K dispozícii nie je dostatok údajov na stanovenie záverov týkajúcich sa expozície u pacientov vo veku > 70 rokov.

Pohlavie

Saxagliptín: Ženy mali približne o 25% vyššiu systémovú expozíciu saxagliptínu. Nepozorovali sa žiadne klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike saxagliptínu u mužov a žien.

Dapagliflozín: Odhaduje sa, že priemerná AUC_{ss} dapagliflozínu u žien je približne o 22% vyššia ako u mužov.

Rasa

Saxagliptín: Rasa nebola identifikovaná ako štatisticky významný kovariát zdanlivého klírensu saxagliptínu a jeho metabolitu.

Dapagliflozín: Medzi bielou, čiernou alebo ázijskou rasou neboli žiadne klinicky relevantné rozdiely v systémových expozíciách.

Telesná hmotnosť

Saxagliptín: Telesná hmotnosť mala malý a neklinicky významný vplyv na expozíciu saxagliptínu. Ženy mali približne o 25% vyššiu systémovú expozíciu saxagliptínu. Tento rozdiel sa nepovažuje za klinicky relevantný.

Dapagliflozín: Zistilo sa, že expozícia dapagliflozínu sa znižuje so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. U pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou preto môže byť expozícia o trochu zvýšená a u pacientov s vyššou telesnou hmotnosťou o trochu znížená. Rozdiely v expozícii však neboli považované za klinicky významné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické štúdie saxagliptínu alebo dapagliflozínu na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Saxagliptín spôsobil reverzibilné kožné lézie (chrasty, ulcerácie a nekrózu) na končatinách (chvost, prsty, miešok a/alebo nos) u opíc rodu *Cynomolgus*. Hladina bez pozorovaného účinku (no effect level, NOEL) pre lézie je 1- a 2-násobok expozície saxagliptínu a jeho hlavného metabolitu u ľudí, v uvedenom poradí, pri odporúčanej dávke u ľudí (recommended human dose, RHD) 5 mg/deň. Klinická relevantnosť kožných lézií nie je známa a kožné lézie neboli pozorované u ľudí.

Pri všetkých skúmaných druhoch sa hlásili nálezy minimálnej, neprogresívnej lymfoidnej hyperplázie v slezine, lymfatických uzlinách a kostnej dreni, súvisiace s imunitou, bez akýchkoľvek nežiaducich následkov pri expozíciách začínajúcich na 7-násobku RHD.

Saxagliptín vyvolal gastrointestinálnu toxicitu u psov, vrátane krvavej/hlienovitej stolice a enteropatie, pri dávkach s NOEL 4-krát vyššou a 2-krát vyššou ako expozícia saxagliptínu a jeho hlavného metabolitu u ľudí pri RHD, v uvedenom poradí. Účinok na telesnú hmotnosť mláďat bol zaznamenaný až v 92. deň po narodení u samíc a 120. deň u samcov.

Reprodukčná a vývinová toxicita

Saxagliptín má účinky na fertilitu u samcov a samíc potkanov pri vysokých dávkach, ktoré vedú k zjavným prejavom toxicity. Saxagliptín nebol teratogénny pri žiadnej z dávok testovaných na potkanoch alebo králikoch. Pri vysokých dávkach u potkanov spôsobil saxagliptín zníženú osifikáciu (oneskorený vývin) panvy plodu a zníženú telesnú hmotnosť plodu (za prítomnosti materskej toxicity), s NOEL vo výške 303- a 30-násobku expozície u ľudí pri RHD pre saxagliptín a jeho hlavný metabolit, v uvedenom poradí. U králikov boli účinky saxagliptínu obmedzené na menej významné zmeny skeletu, pozorované len pri dávkach toxických pre matky (NOEL vo výške 158- a 224-násobku expozície u ľudí pri RHD pre saxagliptín a jeho hlavný metabolit, v uvedenom poradí). V štúdií pre- a postnatálneho vývoja u potkanov spôsobil saxagliptín zníženú telesnú hmotnosť mláďat pri dávkach toxických pre matky, s NOEL vo výške 488- a 45-násobku expozície u ľudí pri RHD pre saxagliptín a jeho hlavný metabolit, v uvedenom poradí. Účinok na telesnú hmotnosť mláďat bol zaznamenaný až v 92. deň po narodení u samíc a 120. deň u samcov.

Priame podanie dapagliflozínu mladým odstaveným potkanom a nepriama expozícia v neskorom štádiu gravidity (zodpovedajúcemu druhému a tretiemu trimestru gravidity s ohľadom na renálne dozrievanie u ľudí) a počas laktácie sa spájajú so zvýšeným výskytom a/alebo závažnosťou dilatácie obličkových panvičiek a tubulov u potomstva.

V skúšaní juvenilnej toxicity, v ktorej sa dapagliflozín podával priamo mladým potkanom od 21. dňa po narodení až do 90. dňa po narodení, boli hlásené dilatácie obličkových panvičiek a tubulov (s dávkovo súvisiacimi zvýšeniami hmotnosti obličiek a makroskopickým zväčšením obličiek) pri všetkých hladinách dávky; expozície mláďat pri najnižšej testovanej dávke boli ≥ 15 -násobok maximálnej RHD. Dilatácie obličkových panvičiek a tubulov pozorované u mláďat zvierat úplne neustúpili po približne 1-mesačnom období zotavovania.

Dapagliflozín sa podával matkám potkanov od 6. dňa gestácie až do 21. dňa po pôrode a mláďatá boli exponované nepriamo *in utero* a počas laktácie. Bol pozorovaný zvýšený výskyt alebo závažnosť dilatácie obličkových panvičiek u dospelých potomkov liečených samic, aj keď iba pri najvyššej testovanej dávke (pri expozíciách dapagliflozínu u matiek a mláďat vo výške 1 415- a 137-násobku hodnoty u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí [maximum recommended human dose, MRHD], v uvedenom poradí). Ďalšia vývinová toxicita bola obmedzená na zníženia telesnej hmotnosti mláďat súvisiace s dávkou a pozorovala sa len pri dávkach ≥ 15 mg/kg/deň (expozície mláďat ≥ 29 -násobok hodnoty u ľudí pri maximálnych odporúčaných dávkach u ľudí). Materská toxicita bola zjavná len pri najvyššej testovanej dávke a obmedzená na prechodné zníženia telesnej hmotnosti a prijímania potravy. NOAEL pre vývinovú toxicitu sa spája so systémovou expozíciou u matiek, ktorá je 19-násobkom hodnoty u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí.

V štúdiách embryofetálneho vývinu u králikov dapagliflozín nespôsobil materskú ani vývinovú toxicitu pri žiadnej z testovaných dávok; najvyššia testovaná dávka zodpovedala systémovej expozícii vo výške 1 191-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí. Dapagliflozín nebol embryoletný, ani teratogénny u potkanov pri expozíciách až do 1 441-násobku hodnoty u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

celulóza, mikrokryštalická (E460i)
kroskarmelóza, sodná soľ (E468)
laktóza
stearát horečnatý (E470b)
oxid kremičitý, na dentálne použitie (E551)

Filmový obal

polyvinylalkohol (E1203)
makrogol 3350 (E1521)
oxid titaničitý (E171)
mastenec (E553b)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

Atramentová potlač

šlak
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PA/Al/PVC-Al blister.

Veľkosti balenia po 14, 28 a 98 filmom obalených tabliet v kalendárových blistroch.

Veľkosť balenia po 30 filmom obalených tabliet v blistroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1108/001 14 filmom obalených tabliet

EU/1/16/1108/002 28 filmom obalených tabliet

EU/1/16/1108/003 98 filmom obalených tabliet

EU/1/16/1108/004 30 filmom obalených tabliet

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. júla 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. mája 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Qtern 5 mg/10 mg filmom obalené tablety
saxagliptín/dapagliflozín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje saxagliptíniumchlorid, čo zodpovedá 5 mg saxagliptínu a monohydrát dapagliflozíniumpropándiolu, čo zodpovedá 10 mg dapagliflozínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalené tablety

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1108/001 14 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1108/002 28 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1108/003 98 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1108/004 30 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

qtern 5 mg/10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Qtern 5 mg/10 mg tablety
saxagliptín/dapagliflozín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

KALENDÁROVÉ BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Qtern 5 mg/10 mg tablety
saxagliptín/dapagliflozín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po Ut St Št Pi So Ne

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Qtern 5 mg/10 mg filmom obalené tablety saxagliptín/dapagliflozín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Qtern a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Qtern
3. Ako užívať Qtern
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Qtern
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Qtern a na čo sa používa

Qtern obsahuje liečivá saxagliptín a dapagliflozín. Každé patrí do skupiny liekov nazývaných „perorálne antidiabetiká“. Tieto lieky na liečbu cukrovky (diabetu) sa užívajú ústami.

Qtern sa používa na liečbu cukrovky nazývanej „diabetes mellitus 2. typu“ u dospelých pacientov (vo veku 18 rokov a starších). Ak máte cukrovku 2. typu, vaša podžalúdková žľaza nevytvára dostatočné množstvo inzulínu alebo telo nie je schopné využiť vytvorený inzulín správne. To vedie k vysokej hladine cukru v krvi. Obe liečivá lieku Qtern pôsobia rozdielnym spôsobom tak, že pomáhajú kontrolovať hladinu cukru vo vašej krvi a odstraňujú prebytočný cukor z tela močom.

Qtern sa používa na liečbu cukrovky 2. typu:

- ak sa nedarí kontrolovať vašu cukrovku samotným saxagliptínom alebo dapagliflozínom spolu s metformínom a/alebo sulfonylmočovinou.
- ak už užívate saxagliptín a dapagliflozín ako samostatné tablety. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste prešli na užívanie tohto lieku.

Je dôležité, aby ste dodržiavali pokyny lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry týkajúce sa úpravy stravovania a pohybovej aktivity.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Qtern

Neužívajte Qtern:

- ak ste alergický na saxagliptín, dapagliflozín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste mali niekedy závažnú alergickú reakciu na akékoľvek podobné lieky (napríklad inhibítory DPP-4 ako sitagliptín, linagliptín, alogliptín alebo inhibítory SGLT2 ako kanagliflozín, empagliflozín), ktoré užívate na kontrolu hladiny cukru v krvi.

Neužívajte Qtern, ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať tento liek.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Qtern a počas liečby, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak máte alebo ste mali ochorenie podžalúdkovej žľazy nazývané pankreatitída. Možné príznaky pankreatitídy sú uvedené v časti 4.
- ak užívate lieky na zníženie krvného tlaku (antihypertenzíva) a ak ste mali v minulosti nízky krvný tlak (hypotenzia). Ďalšie informácie sú uvedené nižšie v časti „Iné lieky a Qtern“.
- ak máte veľmi vysokú hladinu cukru v krvi, ktorá môže spôsobiť dehydratáciu (stratíte veľmi veľa telesných tekutín). Možné príznaky dehydratácie sú uvedené v časti 4. Predtým, ako začnete užívať Qtern, obráťte sa na svojho lekára, ak máte ktorýkoľvek z týchto prejavov.
- ak máte alebo sa u vás objaví nevoľnosť (pocit na vracanie), vracanie alebo horúčka, alebo ak nie ste schopný jesť alebo piť. Tieto stavy môžu spôsobiť dehydratáciu. Aby sa zabránilo dehydratácii, lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať Qtern až do zotavenia.
- ak máte stredne ťažké alebo ťažké problémy s pečeňou.
- ak zaznamenáte rýchle chudnutie, nevoľnosť alebo vracanie, bolesť žalúdka, nadmerný smäd, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť, nezvyčajnú ospalosť alebo únavu, sladký zápach vo vašom dychu, sladkú alebo kovovú chuť v ústach alebo nezvyčajný zápach moču alebo potu, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu. Tieto príznaky môžu byť prejavom „diabetickej ketoacidózy“ - zriedkavého ale závažného, niekedy život ohrožujúceho problému, ktorý môžete dostať pri cukrovke z dôvodu zvýšených hladín „ketónových látok“ vo vašom moči alebo v krvi, čo sa zistí pri vyšetreniach. Riziko vzniku diabetickej ketoacidózy sa môže zvýšiť pri dlhodobom hladovaní, nadmernom požívaní alkoholu, dehydratácii (strate vody z tela), pri náhlom znížení dávky inzulínu alebo zvýšenej potrebe inzulínu kvôli závažnej operácii alebo pri závažnom ochorení.
- ak máte „cukrovku 1. typu“, vaše telo neprodukuje žiadny inzulín. Qtern sa nemá používať na liečbu tohto ochorenia.
- ak máte alebo ste mali alebo je u vás podozrenie na závažnú reakciu z precitlivenosti (alergickú reakciu). Prejavy závažnej alergickej reakcie sú uvedené v časti 4.
- ak často trpíte infekciami močových ciest.
- ak ste mali v minulosti závažné ochorenie srdca.
- ak trpíte zlyhávaním srdca alebo máte iné rizikové faktory pre rozvoj srdcového zlyhávania ako sú problémy s obličkami. Váš lekár vás oboznámi s prejavmi a príznakmi srdcového zlyhávania. Príznaky môžu zahŕňať zhoršenie dýchavičnosti, rýchle priberanie a opuch chodidiel (edém nôh), ale aj iné príznaky. Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, okamžite informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- ak máte silnú bolesť kĺbov.
- ak je schopnosť vášho tela bojovať voči infekciám znížená, napríklad ak máte ochorenie AIDS alebo ste podstúpili transplantáciu orgánu.
- ak užívate liečivá na zníženie hladiny cukru v krvi, ako je sulfonylmočovina (pozri „Iné lieky a Qtern“).

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Qtern.

Diabetické kožné lézie (poškodenie kože ako sú ranky alebo vrede) sú častou komplikáciou cukrovky. Vyrážka sa vyskytla pri oboch pri saxagliptíne a dapagliflozíne podávaných samostatne (pozri časť 4). Boli ste poučený dodržiavať odporúčania týkajúce sa starostlivosti o kožu, ktoré vám dal váš lekár alebo zdravotná sestra. Ak sa u vás objavia pľuzgiere na koži, kontaktujte svojho lekára, pretože to môže byť prejavom ochorenia nazývaného bulózný pemfigoid. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať Qtern.

Rovnako ako u všetkých pacientov s cukrovkou je dôležité pravidelne si kontrolovať chodidlá a dodržiavať všetky ostatné pokyny týkajúce sa starostlivosti o chodidlá, ktoré vám odporučil váš lekár.

Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, začervenanie alebo opuch pohlavných orgánov alebo v oblasti medzi pohlavnými orgánmi a

konečníkom spolu s horúčkou alebo celkovým pocitom nevoľnosti. Tieto príznaky môžu byť prejavom zriedkavej, ale závažnej alebo dokonca život ohrozujúcej infekcie, nazývanej nekrotizujúca fasciitída perinea alebo Fournierova gangréna, ktorá ničí tkanivá pod kožou. Fournierova gangréna sa musí ihneď liečiť.

Funkcia obličiek

Predtým, ako začnete užívať Qtern, vám musia skontrolovať funkciu obličiek. Ak máte zhoršenú funkciu obličiek, váš lekár vám počas liečby týmto liekom bude kontrolovať funkciu obličiek raz ročne alebo častejšie.

Vyšetrenia moču

Váš moč bude počas užívania tohto lieku pozitívny na vyšetrenie cukru, kvôli spôsobu akým Qtern účinkuje.

Deti a dospievajúci

Qtern sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, pretože sa u týchto pacientov neskúmal.

Iné lieky a Qtern

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Obráťte sa na svojho lekára obzvlášť:

- ak užívate lieky používané na zvýšenie vylučovania vody z tela (diuretiká).
- ak užívate iný liek na zníženie množstva cukru v krvi ako je sulfonylmočovina (napríklad glimepirid). Váš lekár vám možno bude chcieť znížiť dávku tohto ďalšieho lieku, aby sa zabránilo nízkej hladine cukru v krvi (hypoglykémii).
- ak užívate lítium, pretože Qtern môže znížiť množstvo lítia vo vašej krvi.
- ak užívate lieky obsahujúce ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv, ktoré by mohli ovplyvňovať odbúravanie Qternu vo vašom tele. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste si počas užívania týchto liekov kontrolovali hladinu cukru v krvi častejšie.
 - Karbamazepín, fenobarbital alebo fenytoín. Môžu sa používať na kontrolu záchvatov (kŕčov) alebo liečbu chronickej bolesti.
 - Dexametazón – steroidný liek. Môže sa používať na liečbu zápalu rôznych častí tela a orgánov.
 - Rifampicín. Je to antibiotikum, ktoré sa používa na liečbu infekcií ako je tuberkulóza.
 - Ketokonazol. Môže sa používať na liečbu hubových infekcií.
 - Diltiazem. Je to liek, ktorý sa používa na liečbu anginy pectoris (bolesť na hrudníku) a zníženie krvného tlaku.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať Qtern.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Qtern sa neodporúča užívať počas tehotenstva a ak otehotníte, váš lekár vás požiada, aby ste prestali užívať tento liek. Poradte sa so svojím lekárom o najlepšom spôsobe kontroly hladiny cukru v krvi počas tehotenstva.

Ak dojčíte, nesmiete užívať Qtern. Nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka u ľudí. Ak chcete dojčiť alebo dojčíte, pred užitím tohto lieku sa poraďte so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že Qtern ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo používať akékoľvek nástroje či obsluhovať stroje. Ak máte počas užívania tohto lieku závraty, nevedzte žiadne vozidlá, nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje. Užívanie tohto lieku spolu s iným liekom, ktorý znižuje hladinu cukru v krvi, ako je sulfonylmočovina, môže spôsobiť príliš nízku hladinu cukru v krvi

(hypoglykémii). To môže vyvolať príznaky ako sú tras, potenie a zmeny vo videní a môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Qtern obsahuje laktózu

Qtern obsahuje laktózu (mliečny cukor). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Qtern obsahuje sodík

Qtern obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Qtern

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Koľko lieku užiť

- Odporúčaná dávka je jedna tableta denne.

Ako užívať tento liek

- Tabletu prehltnite celú a zapite ju polovicou pohára vody.
- Tabletu môžete užiť s jedlom alebo bez jedla.
- Tabletu môžete užiť kedykoľvek počas dňa. Snažte sa však tabletu užiť každý deň v približne rovnakom čase. To vám pomôže zapamätať si, že ju máte užiť.

Lekár vám môže predpísať ďalšie lieky na zníženie množstva cukru v krvi. Nezabudnite užiť ďalšie lieky tak, ako vám povedal lekár. Toto vám pomôže dosiahnuť najlepšie výsledky v prospech vášho zdravotného stavu.

Diéta a pohybová aktivita

Kvôli udržaniu cukrovky pod kontrolou je aj naďalej potrebné, aby ste dodržiavali diétu a venovali sa pohybovým aktivitám, a to aj vtedy, keď užívate tento liek. Preto je dôležité, aby ste sa riadili pokynmi lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry týkajúcimi sa diéty a pohybových aktivít. Ak dodržiavate diabetickú diétu zameranú na kontrolu telesnej hmotnosti, je zvlášť dôležité, aby ste v nej počas užívania Qternu pokračovali.

Ak užijete viac Qternu, ako máte

Ak užijete viac tabliet Qternu, ako máte, ihneď sa poraďte s lekárom alebo choďte do nemocnice. Balenie lieku si vezmite so sebou.

Ak zabudnete užiť Qtern

Čo urobiť, ak zabudnete užiť tabletu.

- Ak je menej ako 12 hodín od času, kedy ste mali užiť vašu dávku, užite dávku Qternu hneď ako si spomeniete. Ďalšiu dávku potom užite v obvyklom čase.
- Ak je viac ako 12 hodín od času, kedy ste mali užiť vašu dávku, zabudnutú dávku neužívajte. Ďalšiu dávku potom užite v obvyklom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku Qternu, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Qtern

Neprestaňte užívať Qtern bez predchádzajúcej konzultácie s lekárom. Hladina cukru v krvi sa vám môže bez tohto lieku zvýšiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, prestaňte užívať Qtern a ihneď navštívte lekára:

- **Príznaky závažnej alergickej reakcie (anafylaktickej reakcie, angioedému)**, pozorované zriedkavo (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb), ktoré môžu zahŕňať:
 - vyrážku,
 - vyvýšené červené škvrny na koži (žihľavka),
 - opuch tváre, pier, jazyka a hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti pri dýchaní alebo prehĺtaní.Váš lekár vám môže predpísať liek na liečbu alergickej reakcie a iný liek na liečbu cukrovky.
- **Pankreatitída**, pozorovaná menej často (môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb): závažná a pretrvávajúca bolesť brucha (oblasť žalúdka), ktorá môže siahať až do chrbta, rovnako ako aj nevoľnosť a vracanie, pretože to môže byť prejavom zapálenej podžalúdkovej žľazy (pankreasu).
- **Infekcia močových ciest**, pozorovaná často (môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb). Toto sú prejavy ťažkej infekcie močových ciest:
 - horúčka a/alebo zimnica,
 - pocit pálenia pri močení,
 - bolesť v chrbte alebo v boku.Ak spozorujete krv v moči, hoci je to menej časté, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.
- **Nízke hladiny cukru v krvi (hypoglykémia)**, pozorované veľmi často (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb), ak užívate tento liek s inými liekmi na cukrovku, o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu. Toto sú prejavy nízkej hladiny cukru v krvi:
 - tras, potenie, pocit silnej úzkosti, rýchly srdcový tep,
 - pocit hladu, bolesť hlavy, zmenené videnie,
 - zmena nálady alebo pocit zmätenosti.Lekár vám povie, ako sa lieči nízka hladina cukru v krvi a čo máte robiť, ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z prejavov uvedených vyššie.
- **Diabetická ketoacidóza**, pozorovaná zriedkavo. Toto sú prejavy diabetickej ketoacidózy (pozri tiež časť 2 „Upozornenia a opatrenia“):
 - zvýšené hladiny „ketónových látok“ v moči alebo v krvi,
 - rýchle chudnutie,
 - nevoľnosť alebo vracanie,
 - bolesť žalúdka,
 - nadmerný smäd,
 - rýchle a hlboké dýchanie,
 - zmätenosť,
 - nezvyčajná ospalosť alebo únava,
 - sladký zápach vášho dychu, sladká alebo kovová chuť v ústach, alebo nezvyčajný zápach moču alebo potu.Tieto príznaky sa môžu vyskytnúť bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi. Váš lekár môže rozhodnúť o dočasnom alebo trvalom ukončení liečby Qternom.
- **Nekrotizujúca fasciitída perinea** alebo Fournierova gangréna, závažná infekcia mäkkých tkanív pohlavných orgánov alebo v oblasti medzi pohlavnými orgánmi a konečníkom, pozorovaná veľmi zriedkavo (môže postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb).

Ak spozorujete ktorýkoľvek zo závažných vedľajších účinkov uvedených vyššie, prestaňte užívať Qtern a ihneď navštívte lekára alebo zdravotnú sestru.

Ďalšie vedľajšie účinky pri užívaní Qternu samotného alebo v kombinácii s metformínom:

Veľmi časté

- infekcia horných dýchacích ciest vrátane:
 - infekcie hrudníka alebo pľúc,
 - infekcie prínosových dutín s pocitom bolesti a plnosti za lícnu kosťou a očami (sinusitída),
 - zapáleného nosa alebo hrdla (nazofaryngitída) (prejavy môžu zahŕňať prechladnutie alebo bolesť hrdla).

Časté

- pohlavná infekcia (kandidóza) penisu alebo pošvy (prejavy môžu zahŕňať podráždenie, svrbenie, nezvyčajný výtok alebo zápach),
- bolesť chrbta,
- vylučovanie väčšieho množstva moču ako zvyčajne, alebo potreba častejšieho močenia,
- zmeny v množstve cholesterolu alebo tukov v krvi (zistené pri vyšetreniach),
- zvýšenie počtu červených krviniek v krvi (zistené pri vyšetreniach),
- zníženie renálneho klirensu kreatinínu (zistené v testoch) na začiatku liečby,
- závrat,
- únava,
- silná bolesť kĺbov (artralgia),
- bolesť žalúdka a porucha trávenia (dyspepsia),
- nevoľnosť,
- hnačka,
- zápal žalúdka alebo čreva zvyčajne spôsobené infekciou (gastroenteritída),
- bolesť hlavy, bolesť svalov (myalgia),
- vracanie, zápal žalúdka (gastritída),
- vyrážka.

Menej časté

- strata nadmerného množstva tekutín z tela (dehydratácia, prejavy môžu zahŕňať veľmi suché alebo lepkavé ústa, vylučovanie malého množstva moču alebo žiadne vylučovanie moču, alebo rýchly srdcový tep),
- smäd,
- zápcha,
- budenie sa z nočného spánku kvôli močeniu,
- sucho v ústach,
- zníženie telesnej hmotnosti,
- zvýšenie kreatinínu (zistené v laboratórnych krvných testoch) na začiatku liečby,
- zvýšenie močoviny (zistené v laboratórnych krvných testoch),
- kožná vyrážka, ktorá môže zahŕňať vyvýšené hrčky, podráždenie kože alebo nepríjemné svrbenie,
- problémy s dosiahnutím alebo udrzaním erekcie (erektilná dysfunkcia),
- hubová infekcia,
- reakcie z precitlivenosti,
- svrbenie v oblasti pohlavných orgánov (genitálny pruritus alebo vulvovaginálny pruritus) alebo nepríjemný pocit pri močení.

Veľmi zriedkavé

- zápal obličiek (tubulointersticiálna nefritída)

Neznáme (častosť nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- pľuzgiere na koži (bulózne pemfigoid)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej

informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Qtern

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Qtern obsahuje

- Liečivá sú saxagliptín a dapagliflozín.
Každá tableta obsahuje saxagliptíniumchlorid, čo zodpovedá 5 mg saxagliptínu a monohydrát dapagliflozíniumpropándiolu, čo zodpovedá 10 mg dapagliflozínu.
- Ďalšie zložky sú:
 - jadro tablety: celulóza, mikrokryštalická (E460i); kroskarmelóza, sodná soľ (E468) (pozri časť 2 „Qtern obsahuje sodík“); laktóza (pozri časť 2 „Qtern obsahuje laktózu“); stearát horečnatý (E470b); oxid kremičitý, na dentálne použitie (E551).
 - filmový obal: polyvinylalkohol (E1203), makrogol 3350 (E1521), oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172).
 - atramentová potlač: šelak, hlinitý lak indigokarmínu (E132).

Ako vyzerá Qtern a obsah balenia

Qtern 5 mg/10 mg filmom obalené tablety sú svetlohnedé až hnedé, bikonvexné, okrúhle filmom obalené tablety s priemerom 0,8 cm s modrým atramentovým označením „5/10“ na jednej strane a „1122“ na druhej strane.

Qtern 5 mg/10 mg tablety sú dostupné v hliníkových blistroch vo veľkostiach balení po 14, 28 alebo 98 filmom obalených tabliet v kalendárových blistroch a 30 filmom obalených tabliet v blistroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobca

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 4455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Sverige

AstraZeneca AB

Τηλ: +357 22490305

Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

<http://www.ema.europa.eu>