

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Qtern 5 mg/10 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 5 mg saksagliptina v obliki saksagliptinijevega klorida in 10 mg dapagliflozina v obliki dapagliflozin propandiol monohidrata.

### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 40 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Svetlorjave do rjave bikonveksne 0,8 cm velike okrogle filmsko obložene tablete, ki imajo z modrim črnilom na eni strani natisnjeno oznako "5/10" in na drugi strani oznako "1122".

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Qtern (fiksna kombinacija saksagliptina in dapagliflozina) je indicirano pri odraslih, starih 18 let ali več, s sladkorno boleznijo tipa 2:

- za izboljšanje urejenosti glikemije, če metformin in/ali sulfonilsečnina (SS) ter ena od posameznih učinkovin v zdravilu Qtern ne zagotovijo ustrezne urejenosti glikemije,
- v primeru, da se bolnik že zdravi s prosto kombinacijo dapagliflozina in saksagliptina.

(Glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.5 in 5.1 za podatke, ki so na voljo o raziskanih kombinacijah.)

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena tableta s 5 mg saksagliptina in 10 mg dapagliflozina enkrat na dan (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

#### Izpuščeni odmerek

Če bolnik odmerek izpusti in je do naslednjega odmerka  $\geq 12$  ur, naj odmerek vzame. Če odmerek izpusti in je do naslednjega odmerka  $< 12$  ur, mora izpuščeni odmerek preskočiti; nato naj vzame naslednji odmerek ob običajnem času.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Okvara ledvic*

Zdravila Qtern se ne sme uvesti pri bolnikih, ki imajo hitrost glomerularne filtracije [GFR - *glomerular filtration rate*]  $< 60$  ml/min. Zdravljenje je treba prekiniti pri GFR trajno pod 45 ml/min. Prav tako se ga ne sme uporabljati pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1, in 5.2).

Prilagoditev odmerka glede na delovanje ledvic ni potrebna.

### *Okvara jeter*

To zdravilo se lahko uporablja pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter. Bolnike z zmerno okvaro jeter je treba oceniti pred uvedbo zdravila in jih ocenjevati tudi med zdravljenjem.

Tega zdravila ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.4).

### *Starejši ( $\geq 65$ let)*

Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna. Upoštevati pa je treba delovanje ledvic in tveganje za zmanjšanje volumna (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost tega zdravila pri otrocih in mladostnikih v starosti od 0 do < 18 let še nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Zdravilo Qtern se jemlje peroralno, enkrat na dan, kadar koli tekom dneva, s hrano ali brez nje. Tablete je treba zaužiti cele.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali anamneza resne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, anafilaktičnim šokom ali angioedemom, na kateri koli zaviralec dipeptidilpeptidaze-4 (DPP-4) ali kateri koli zaviralec natrij-glukoznega soprenašalca 2 (SGLT2 – sodium-glucose co-transporter 2) (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 6.1).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Akutni pankreatitis

Uporaba zaviralcev DPP-4 je bila povezana s tveganjem za akutni pankreatitis. Bolnike je treba seznaniti z značilnim simptomom akutnega pankreatitisa: dolgotrajno, hudo bolečino v trebuhu. V primeru suma na pankreatitis je treba prenehati uporabljati to zdravilo; če je akutni pankreatitis potrjen, se ga ne sme ponovno uvesti. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki imajo v anamnezi pankreatitis.

Med obdobjem trženja saksagliptina so spontano poročali o neželenem učinku akutnem pankreatitisu (glejte poglavje 4.8).

### Okvara ledvic

Glikemična učinkovitost dapagliflozina je odvisna od delovanja ledvic: pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je učinkovitost manjša, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa je zdravilo verjetno neučinkovito (glejte poglavje 4.2). Med bolniki z zmerno okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min) je v primerjavi s placebom večji delež bolnikov, zdravljenih z dapagliflozinom, imel neželene učinke zvišanja količine kreatinina, fosforja, paratiroidnega hormona (PTH) in hipotenzijo. Tega zdravila se ne sme uvesti pri bolnikih z GFR < 60 ml/min. Zdravljenje se mora prekiniti pri GFR trajno pod 45 ml/min. Fiksna kombinacija saksagliptina/dapagliflozina ni bila raziskana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min) in bolnikih s končno odpovedjo ledvic.

Priporočljivo je redno spremljanje delovanja ledvic kot sledi:

- Pred uvedbo tega zdravila in vsaj enkrat na leto po uvedbi (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).
- Pred uvedbo sočasnih zdravil, ki lahko zmanjšajo delovanje ledvic, in redno po uvedbi takšnih zdravil.

- Pri bolnikih, pri katerih se delovanje ledvic približuje zmerni okvari ledvic, vsaj 2- do 4-krat na leto. Če se delovanje ledvic trajno zmanjša pod GFR < 45 ml/min, se mora zdravljenje s tem zdravilom prekiniti.

#### Uporaba pri bolnikih s tveganjem za zmanjšanje volumna in/ali hipotenzijo

Zaradi mehanizma delovanja dapagliflozina, to zdravilo poveča diurezo, kar lahko vodi do zmernega znižanja krvnega tlaka, kot je bilo opaženo v kliničnih študijah (glejte poglavje 5.1). To je lahko izrazitejšje pri bolnikih z zelo visoko koncentracijo glukoze v krvi.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, za katere bi z dapagliflozinom povzročen padec krvnega tlaka lahko pomenil tveganje, npr. pri bolnikih, ki se zdravijo z antihipertenzivi in imajo hipotenzijo v anamnezi ali pri starejših bolnikih.

V primeru pojava bolezni, ki lahko povzročijo zmanjšanje volumna (npr. bolezni prebavil), je bolnikom priporočljivo skrbno kontrolirati volumsko stanje (npr. s kliničnim pregledom, meritvami krvnega tlaka, laboratorijskimi preiskavami, vključno s hematokritom in elektroliti). Če se pri bolniku pojavi zmanjšanje volumna, pride v poštev začasna prekinitev zdravljenja s tem zdravilom, dokler zmanjšanje ni odpravljeno (glejte poglavje 4.8).

#### Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je izkušenj iz kliničnih preskušanj malo. Izpostavljenost dapagliflozinu in saksagliptinu je pri bolnikih s hudo okvaro jeter večja (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Fiksna kombinacija saksagliptina/dapagliflozina se lahko uporablja pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter. Bolnike z zmerno okvaro jeter je treba oceniti pred uvedbo zdravila in jih ocenjevati tudi med zdravljenjem. Uporaba tega zdravila ni priporočljiva pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

#### Diabetična ketoacidoza

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci SGLT2 (vključno z dapagliflozinom), so poročali o redkih primerih diabetične ketoacidoze (DKA), med njimi tudi o smrtno nevarnih in smrtnih primerih. V številnih primerih je bila klinična slika te motnje neznačilna in koncentracija glukoze v krvi je bila le zmerno zvišana, pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Ali je verjetnost za DKA med uporabo večjih odmerkov dapagliflozina večja, ni znano.

Če se pojavijo nespecifični simptomi, npr. navzea, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, težko dihanje, zmedenost, neobičajna utrujenost ali zaspanost, je treba upoštevati možnost, da gre za diabetično ketoacidozo. Če se pojavijo ti simptomi, je treba takoj preveriti, ali gre za ketoacidozo, in sicer ne glede na koncentracijo glukoze v krvi.

V primeru suma na DKA ali potrjene DKA je treba zdravljenje s tem zdravilom takoj prekiniti.

Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, sprejetih v bolnišnico zaradi večjega kirurškega posega ali akutne resne bolezni. Pri teh bolnikih se priporoča spremljanje ketonov. Ravni ketonov je bolj priporočljivo meriti v krvi kot urinu. Zdravljenje z dapagliflozinom je mogoče znova uvesti, ko so vrednosti ketonov normalne in se bolnikovo stanje stabilizira.

Pred uvedbo zdravljenja s tem zdravilom je treba v bolnikovi anamnezi oceniti dejavnike, ki bi lahko povečali nagnjenost h ketoacidozi.

Med bolniki s potencialno večjim tveganjem za DKA so bolniki z majhno funkcijsko rezervo celic beta (npr. bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z nizko vrednostjo C-peptida ali latentno avtoimunsko sladkorno boleznijo odraslih (LADA - latent autoimmune diabetes in adults) ali bolniki z anamnezo pankreatitisa), bolniki z boleznimi, ki zmanjšajo uživanje hrane ali povzročijo hudo dehidracijo, bolniki po zmanjšanju odmerka insulina in bolniki s povečano potrebo po insulinu zaradi akutne bolezni, kirurškega posega ali zlorabe alkohola. Pri takšnih bolnikih je treba zaviralce SGLT2

uporabljati previdno.

Bolnikom, ki se jim je kdaj med zdravljenjem z zaviralcem SGLT2 pojavila DKA, zaviralca SGLT2 ni priporočljivo znova uvesti, razen če je ugotovljen in odpravljen kakšen drug nedvomen sprožilni dejavnik.

Varnost in učinkovitost fiksne kombinacije saksagliptina/dapagliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 nista ugotovljeni in se ne sme uporabljati za zdravljenje takšnih bolnikov. V študijah z dapagliflozinom pri sladkorni bolezni tipa 1 so pogosto poročali o DKA.

#### Nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena)

Po začetku trženja so poročali o primerih nekrotizirajočega fasciitisa presredka (znan tudi kot Fournierjeva gangrena) pri bolnikih in bolnicah, ki so jemali zaviralce SGLT2 (glejte poglavje 4.8). To je redek, vendar resen zaplet, ki je lahko življenjsko nevaren ter zahteva nujen kirurški poseg in zdravljenje z antibiotiki.

Bolnikom s simptomi, ki vključujejo bolečino, občutljivost, eritem ali otekanje v genitalnem predelu ali predelu presredka, skupaj s povišano telesno temperaturo ali slabim počutjem, je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč. Zavedajte se, da se pred nekrotizirajočim fasciitisom lahko pojavi urogenitalna infekcija ali perinealni absces. Če obstaja sum na Fournierjevo gangreno, je treba zdravilo Qtern ukiniti in uvesti takojšnje zdravljenje (vključno z antibiotiki in kirurško odstranitvijo prizadetega tkiva).

#### Preobčutljivostne reakcije

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki so imeli resno preobčutljivostno reakcijo na kakšen zaviralec DPP-4 ali zaviralec SGLT2 (glejte poglavje 4.3).

Iz izkušenj iz obdobja trženja saksagliptina, vključno s spontanimi poročili in kliničnimi preskušanji, so glede uporabe saksagliptina poročali o naslednjih neželenih učinkih: resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaktično reakcijo, anafilaktičnim šokom in angioedemom. V primeru suma na resno preobčutljivostno reakcijo je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti. Dogodek je treba oceniti in uvesti drugačno zdravljenje sladkorne bolezni (glejte poglavje 4.8).

#### Okužbe sečil

Izločanje glukoze z urinom je lahko povezano s povečanjem tveganja za okužbe sečil, zato je med zdravljenjem pielonefritisa ali urosepse treba razmisliti o začasnem prenehanju uporabe tega zdravila.

#### Starejši (≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih obstaja večje tveganje za zmanjšanje volumna in večja verjetnost, da se zdravijo z diuretiki.

Pri starejših bolnikih obstaja večja verjetnost za okvarjeno delovanje ledvic in/ali da prejemajo antihipertenzivna zdravila, ki lahko spremenijo delovanje ledvic, kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE-I) in antagonisti receptorjev angiotenzina II tipa 1 (ARB - angiotensin II type 1 receptor blockers). Glede nadzora delovanja ledvic veljajo za starejše bolnike enaka priporočila kot za vse bolnike (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8 in 5.1).

Terapevtskih izkušenj s tem zdravilom pri bolnikih, starih 65 let ali več, je malo, pri bolnikih, starih 75 let ali več, pa zelo malo.

#### Bolezni kože

V predkliničnih toksikoloških študijah saksagliptina so poročali o ulcerativnih in nekrotičnih kožnih spremembah na udih opic (glejte poglavje 5.3). V kliničnih preskušanjih saksagliptina niso opazili

večje pojavnosti kožnih sprememb. V skupini zaviralcev DPP-4 je bil v obdobju trženja zdravila opisan izpuščaj. Izpuščaj je zabeležen tudi kot neželen učinek tega zdravila (glejte poglavje 4.8). Zato je v skladu z rutinsko oskrbo sladkornega bolnika priporočljivo spremljanje kožnih sprememb, kot so mehurji, razjede ali izpuščaj.

### Bulozni pemfigoid

V obdobju trženja so med uporabo zaviralcev DPP4, tudi saksagliptina, poročali o primerih buloznega pemfigoida, ki so zahtevali sprejem v bolnišnico. V zabeleženih primerih so se bolniki praviloma odzvali na lokalno ali sistemsko imunosupresivno zdravljenje in prenehanje uporabe zaviralca DPP4. Če se bolniku med prejetjem saksagliptina pojavijo mehurji ali erozije in obstaja sum na bulozni pemfigoid, je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti; v pošteved pride napotitev k dermatologu za postavitev diagnoze in ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

### Srčno popuščanje

Iz kliničnih preskušanj dapagliflozina ni izkušenj v razredu IV. po NYHA. Izkušenj s saksagliptinom v razredih III. in IV. po NYHA je malo.

V preskušanju SAVOR so med bolniki, zdravljenimi s saksagliptinom, opazili majhen porast deleža sprejemov v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, toda vzročne povezave niso ugotovili (glejte poglavje 5.1). Dodatna analiza ni pokazala različnega vpliva med razredi po NYHA.

Fiksne kombinacije saksagliptina/dapagliflozina je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja, npr. pri bolnikih z anamnezo srčnega popuščanja ali z zmerno do hudo okvaro ledvic. Bolnike je treba seznaniti z značilnimi simptomi srčnega popuščanja in jim naročiti, naj o takšnih simptomih takoj poročajo.

### Artralgija

V obdobju trženja so med uporabo zaviralcev DPP-4 poročali o bolečinah v sklepih, ki so lahko hude (glejte poglavje 4.8). Bolnikom so simptomi po prenehanju jemanja zdravila izginili, nekaterim pa so se znova pojavili po ponovni uvedbi istega ali drugega zaviralca DPP-4. Simptomi se lahko pojavijo kmalu po uvedbi zdravila ali po daljšem obdobju zdravljenja. Če se pojavijo hude bolečine v sklepih, je treba pri vsakem bolniku posebej pretehtati, ali naj še naprej jemlje zdravilo.

### Imunsko oslabeledi bolniki

Saksagliptin v kliničnem programu ni bil raziskan pri imunsko oslabeledih bolnikih, npr. bolnikih po presaditvi organa ali bolnikih s sindromom človeške imunske pomanjkljivosti. Profil učinkovitosti in varnosti fiksne kombinacije saksagliptina/dapagliflozina pri teh bolnikih ni ugotovljen.

### Amputacije na spodnjih okončinah

V dolgoročnih kliničnih študijah z drugim zaviralcem SGLT2, ki še potekajo, so opazili povečano število primerov amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov na nogah). Ni znano, ali gre za učinek, ki je značilen za celo skupino zdravil. Kot pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembno, da jih podučimo o rutinski preventivni negi stopal.

### Uporaba z zdravili, ki povzročajo hipoglikemijo

Tako saksagliptin kot dapagliflozin lahko vsak zase povečata tveganje za hipoglikemijo, če sta uporabljena v kombinaciji s kakšnim insulinskim sekretagogom. Če je to zdravilo uporabljeno v kombinaciji z insulinskim sekretagogom (sulfonilsečnino), je lahko potrebno zmanjšanje odmerka sulfonilsečnine, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo (glejte poglavje 4.8).

## Laboratorijske preiskave urina

Zaradi mehanizma delovanja dapagliflozina imajo bolniki, ki jemljejo to zdravilo, pozitiven izvid testa za glukozo v urinu.

## Uporaba z močnimi induktorji CYP3A4

Uporaba induktorjev CYP3A4, npr. karbamazepina, deksametazona, fenobarbitala, fenitoina ali rifampicina, lahko zmanjša vpliv tega zdravila na znižanje glukoze v krvi. Če je zdravilo uporabljeno sočasno z močnim induktorjem CYP3A4/5, je treba oceniti urejenost glikemije (glejte poglavje 4.5).

## Laktoza

Tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Farmakodinamično medsebojno delovanje

#### Diuretiki

Dapagliflozin lahko poveča učinek tiazidnih diuretikov in diuretikov zanke in lahko poveča tveganje za dehidracijo in hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

#### Uporaba z zdravili, ki povzročajo hipoglikemijo

Če je to zdravilo uporabljeno v kombinaciji z insulinskim sekretagogom (sulfonilsečnino), je lahko potrebno zmanjšanje odmerka sulfonilsečnine, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo (glejte poglavje 4.4).

### Farmakokinetično medsebojno delovanje

*Saksagliptin:* Presnova saksagliptina poteka predvsem s citokromom P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

*Dapagliflozin:* Presnova dapagliflozina poteka predvsem z glukuronidno konjugacijo z UDP-glukuronoziltransferazo 1A9 (UGT1A9).

#### Medsebojno delovanje z drugimi peroralnimi antidiabetiki ali zdravili za srce in ožilje

*Saksagliptin:* Saksagliptin ni pomembno spremenil farmakokinetike dapagliflozina, metformina, glibenklamida, pioglitazona, digoksina, diltiazema ali simvastatina. Ta zdravila niso spremenila farmakokinetike saksagliptina ali njegovega glavnega presnovka.

*Dapagliflozin:* Dapagliflozin ni pomembno spremenil farmakokinetike saksagliptina, metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, vogliboze, hidroklorotiazida, bumetanida, valsartana ali simvastatina. Ta zdravila niso spremenila farmakokinetike dapagliflozina.

#### Vpliv drugih zdravil na saksagliptin ali dapagliflozin

*Saksagliptin:* Sočasna uporaba saksagliptina z zmernim zaviralcem CYP3A4/5 diltiazemom je zvišala  $C_{max}$  saksagliptina za 63 % in njegovo AUC za 2,1-krat ter znižala  $C_{max}$  aktivnega presnovka za 44 % in njegovo AUC za 34 %. Ti farmakokinetični učinki niso klinično pomembni in ne zahtevajo prilagoditve odmerka.

Sočasna uporaba saksagliptina z močnim zaviralcem CYP3A4/5 ketokonazolom je zvišala  $C_{max}$  saksagliptina za 62 % in njegovo AUC za 2,5-krat ter je znižala  $C_{max}$  aktivnega presnovka za 95 % in

njegovo AUC za 88 %. Ti farmakokinetični učinki niso klinično pomembni in ne zahtevajo prilagoditve odmerka.

Sočasna uporaba saksagliptina z močnim induktorjem CYP3A4/5 rifampicinom je znižala  $C_{max}$  saksagliptina za 53 % in njegovo AUC za 76 %. Rifampicin v odmernem intervalu ni vplival na izpostavljenost aktivnemu presnovku ali na zavrtje aktivnosti DPP-4 v plazmi (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba saksagliptina z drugimi induktorji CYP3A4/5 razen rifampicina (npr. s karbamazepinom, deksametazonom, fenobarbitalom in fenitoinom) ni raziskana; povzroči lahko znižanje koncentracije saksagliptina v plazmi in zvišanje koncentracije njegovega glavnega presnovka. Če je saksagliptin uporabljen skupaj s kakšnim močnim induktorjem CYP3A4/5, je treba urejenost glikemije skrbno ocenjevati.

Metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoksin, simvastatin, omeprazol, antacidi in famotidin v študijah pri zdravih osebah niso bistveno spremenili farmakokinetike saksagliptina in njegovega glavnega presnovka.

*Dapagliflozin:* Po sočasnem dajanju dapagliflozina in rifampicina (induktorja različnih aktivnih prenašalcev in encimov za presnovo zdravil) so zabeležili 22-odstotno zmanjšanje sistemske izpostavljenosti (AUC) dapagliflozinu, vendar brez klinično pomembnega vpliva na 24-urno izločanje glukoze v urinu. Odmerka ni potrebno prilagajati. Klinično pomembnega učinka med uporabo z drugimi induktorji (npr. karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom) ni pričakovati.

Po sočasni uporabi dapagliflozina in mefenaminske kisline (zaviralca UGT1A9), so zabeležili 55-odstotno povečanje sistemske izpostavljenosti dapagliflozinu, vendar brez klinično pomembnega učinka na 24-urno izločanje glukoze v urinu.

#### Vpliv saksagliptina ali dapagliflozina na druga zdravila

*Saksagliptin:* Saksagliptin ni pomembno spremenil farmakokinetike metformina, glibenklamida (substrat CYP2C9), pioglitazona [substrat CYP2C8 (pomembno) in CYP3A4 (manj pomembno)], digoksina (substrat P-gp), simvastatina (substrat CYP3A4), učinkovin v kombiniranih peroralnih kontraceptivih (etinilestradiola in norgestimata), diltiazema ali ketokonazola.

*Dapagliflozin:* V študijah medsebojnega delovanja pri zdravih osebah, večinoma z enkratnim odmerkom, dapagliflozin ni spremenil farmakokinetike metformina, pioglitazona [substrat CYP2C8 (pomembno) in CYP3A4 (manj pomembno)], sitagliptina, glimepirida (substrat CYP2C9), hidroklorotiazida, bumetanida, valsartana, digoksina (substrat P-gp) ali varfarina (S-varfarin, substrat CYP2C9) ali antikoagulantnih učinkov varfarina, merjenih z INR. Kombinacija enkratnega odmerka 20 mg dapagliflozina in simvastatina (substrat CYP3A4) je povzročila 19-odstotno zvišanje AUC simvastatina in 31 % zvišanje AUC simvastatinske kisline. Povečanje izpostavljenosti simvastatinu in simvastatinski kislini ne velja za klinično pomembno.

#### Motenje preiskave z 1,5-anhidroglucitolom (1,5-AG)

Spremljanje urejenosti glikemije s preiskavo z določanjem ravni 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG) v plazmi ni priporočeno, saj pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce SGLT2, z merjenjem vrednosti 1,5-AG ni mogoče zanesljivo spremljati urejenosti glikemije. Pri teh bolnikih je priporočena uporaba drugih metod za spremljanje urejenosti glikemije.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatkov o uporabi saksagliptina in dapagliflozina pri nosečnicah ni. Študije saksagliptina na živalih so pri velikih odmerkih pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Študije z dapagliflozinom pri podganah so pokazale toksičnost za razvijajoče se ledvice v obdobju, ki ustreza drugemu in tretjemu trimesečju nosečnosti pri človeku (glejte poglavje 5.3). Zato se zdravila



Qtern med nosečnostjo ne sme uporabljati. Če bolnica zanosi, je treba prenehati zdravljenje z zdravilom Qtern.

### Dojenje

Ni znano, ali se saksagliptin, dapagliflozin in/ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Študije na živalih so pokazale izločanje saksagliptina in/ali njegovega presnovka v mleko. Farmakodinamični in toksikološki podatki za živali, ki so na voljo, kažejo na izločanje dapagliflozina oz. njegovih presnovkov v mleko ter farmakološke učinke pri dojenih mladičih (glejte poglavje 5.3). Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Zdravila Qtern se med obdobjem dojenja ne sme uporabljati.

### Plodnost

Vpliv saksagliptina in dapagliflozina na plodnost pri človeku ni raziskan. Pri podganjih samcih in samicah dapagliflozin v nobenem testiranem odmerku ni vplival na plodnost. Pri podganjih samcih in samicah so učinke na plodnost opazili pri velikih odmerkih saksagliptina, ki so povzročili očitne znake toksičnosti (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Qtern nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. V primeru vožnje ali upravljanja strojev je treba upoštevati, da je bila v študijah kombinirane uporabe saksagliptina in dapagliflozina opisana omotica. Poleg tega je treba bolnike opozoriti na tveganje za hipoglikemijo, če je zdravilo uporabljeno v kombinaciji z drugimi antidiabetičnimi zdravili, za katera je znano, da povzročajo hipoglikemijo (npr. sulfonilsečnine).

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnih značilnosti kombinacije saksagliptina in dapagliflozina

Kombinacijo 5 mg saksagliptina in 10 mg dapagliflozina so pri 1169 odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2 (SBT2) in glikemijo, neustrezno urejeno z metforminom, ocenili v treh randomiziranih, dvojno slepih, z učinkovino/placebom nadzorovanih multicentričnih kliničnih preskušanjih 3. faze z vzporednimi skupinami, ki so trajala do 52 tednov (glejte poglavje 5.1). Kumulativna analiza varnosti je obsegala 3 terapevtske skupine: saksagliptin z dapagliflozinom in metforminom (492 preiskovancev), saksagliptin z metforminom (336 preiskovancev) in dapagliflozin z metforminom (341 preiskovancev). Varnostne značilnosti kombinirane uporabe saksagliptina in dapagliflozina ter metformina so bile podobne neželenim učinkom, ugotovljenim za vsako posamezno od teh učinkovin.

Najpogosteje zabeleženi neželeni učinki povezani z zdravilom Qtern so okužbe zgornjih dihal (zelo pogosto), hipoglikemija pri uporabi s SS (zelo pogosto) in okužbe sečil (pogosto). Redko se lahko pojavi diabetična ketoacidoza (glejte poglavje 4.4).

### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so prikazani v preglednici 1. Varnostni profil temelji na povzetku podatkov iz kumulativnih varnostnih podatkov kliničnih preskušanj kombinacije saksagliptina/dapagliflozina in tudi kliničnih preskušanj, študij varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet in izkušenj v obdobju trženja posameznih učinkovin. Neželeni učinki so naštetni po organskem sistemu in pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

**Preglednica 1. Strnjen prikaz poročanih neželenih učinkov**

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti<sup>A</sup></b>	<b>Občasni<sup>B</sup></b>	<b>Redki</b>	<b>Zelo redki</b>	<b>Neznana pogostnost</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	okužba zgornjih dihal <sup>1</sup>	okužba sečil <sup>2</sup> vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil <sup>3</sup> , gastroenteritis <sup>D</sup>	glivična okužba		nekrotizirajoč i fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena) <sup>C,F,7</sup>	
<b>Bolezni imunskega sistema</b>			preobčutljivostne reakcije <sup>C</sup>	anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom <sup>C</sup>		
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	hipoglikemija <sup>D</sup> (med uporabo s SS)	dislipidemija <sup>4</sup>	zmanjšanje volumna <sup>F</sup> , žeja	diabetična ketoacidoza <sup>F,G,7</sup>		
<b>Bolezni živčevja</b>		glavobol, omotica				
<b>Bolezni prebavil</b>		bolečine v trebuhu <sup>C</sup> , driska, dispepsija <sup>D</sup> , gastritis <sup>D</sup> , navzea <sup>C</sup> , bruhanje <sup>D</sup>	zaprtost, suha usta, pankreatitis <sup>C</sup>			
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		Izpuščaj <sup>5</sup>	dermatitis <sup>C</sup> , pruritus <sup>C</sup> , urtikarija <sup>C</sup>	angioedem <sup>C</sup>		bulozni pemfigoid <sup>C,7</sup>
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		artralgija, bolečina v hrbtu, mialgija <sup>D</sup>				
<b>Bolezni sečil</b>		disurija, poliurija <sup>D,6</sup>	nikturija			
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>			erektilna disfunkcija, genitalni pruritus, vulvovaginalni pruritus			
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		utrujenost <sup>D</sup> , periferni edemi <sup>D</sup>				
<b>Preiskave</b>		zmanjšan ledvični očistek kreatinina med uvodnim zdravljenjem <sup>F</sup> , zvišanje hematokrita <sup>E</sup>	zvišanje kreatinina v krvi med uvodnim zdravljenjem <sup>F</sup> , zvišanje sečnine v krvi,			

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti <sup>A</sup>	Občasni <sup>B</sup>	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
			zmanjšanje telesne mase			

- <sup>A</sup> Neželeni učinki, o katerih so poročali pri  $\geq 2\%$  bolnikov, zdravljenih s kombinacijo saksagliptina in dapagliflozina v kumulativni analizi varnosti, ali so o njih poročali pri  $< 2\%$  v kumulativni analizi varnosti in so temeljili na podatkih o posameznih učinkovinah.
- <sup>B</sup> Pogostnosti vseh občasni neželeni učinkov so temeljile na podatkih o posameznih učinkovinah.
- <sup>C</sup> Neželeni učinki izvirajo iz podatkov o spremljanju med obdobjem trženja saksagliptina oz. dapagliflozina.
- <sup>D</sup> Neželeni učinki, o katerih so poročali pri  $\geq 2\%$  preiskovancev s katero koli od teh učinkov in pri  $\geq 1\%$  več kot s placebo, ne pa v kumulativni analizi.
- <sup>E</sup> O vrednostih hematokrita  $> 55\%$  so poročali pri 1,3 % preiskovancev, zdravljenih z 10 mg dapagliflozina, in pri 0,4 % preiskovancev, ki so prejeli placebo.
- <sup>F</sup> Pogostnost temelji na dogodkih v kliničnem programu dapagliflozina.
- <sup>G</sup> O tem so poročali v študiji srčno-žilnih izidov pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (DECLARE). Pogostnost na podlagi letnega deleža.
- <sup>1</sup> Okužba zgornjih dihal vključuje naslednje prednostne izraze: nazofaringitis, gripa, okužba zgornjih dihal, faringitis, rinitis, sinuzitis, bakterijski faringitis, tonzilitis, akutni tonzilitis, laringitis, virusni faringitis in virusna okužba zgornjih dihal.
- <sup>2</sup> Okužba sečil obsega naslednje prednostne izraze: okužba sečil, okužba sečil z *Escherichio*, pielonefritis in prostatitis.
- <sup>3</sup> Vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil obsegajo naslednje prednostne izraze: vulvovaginalna glivična okužba, balanopostitis, glivična okužba spolovil, okužba nožnice in vulvovaginitis.
- <sup>4</sup> Dislipidemija obsega naslednje prednostne izraze: dislipidemija, hiperlipidemija, hiperholesterolemija in hipertrigliceridemija.
- <sup>5</sup> O izpuščaju so poročali med uporabo saksagliptina in dapagliflozina v obdobju trženja. Prednostni izrazi, poročani v kliničnih preskušanjih dapagliflozina, vključeni v zaporedju po pogostnosti: izpuščaj, generaliziran izpuščaj, srbeč izpuščaj, makularen izpuščaj, makulo-papularen izpuščaj, pustularen izpuščaj, vezikularen izpuščaj in eritematozen izpuščaj.
- <sup>6</sup> Poliurija vključuje naslednje prednostne izraze: poliurija in polakisurija.
- <sup>7</sup> Glejte poglavje 4.4
- SS = sulfonilsečnina

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### Vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil

*Kombinacija saksagliptina/dapagliflozina:* Poročani neželeni učinki vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil v kumulativni analizi varnosti odražajo varnostne značilnosti dapagliflozina. O neželenem učinku okužbe spolovil so poročali pri 3,0 % prejemnikov kombinacije saksagliptina, dapagliflozina in metformina, pri 0,9 % prejemnikov kombinacije saksagliptina in metformina ter pri 5,9 % prejemnikov kombinacije dapagliflozina in metformina. O večini okužb spolovil so poročali pri ženskah (84 % preiskovancev z okužbo spolovil). Okužbe so bile blage ali zmerne, pojavile so se le enkrat in večina bolnikov je nadaljevala zdravljenje.

Sočasno z okužbami spolovil so pri uporabi dapagliflozina poročali o primerih fimoze/pridobljene fimoze, v nekaterih primerih je bila potrebna cirkumcizija.

#### Hipoglikemija

V združenih podatkih o varnosti je bila celokupna pojavnost hipoglikemij (vsi zabeleženi dogodki, vključno s tistimi z glukozo v plazmi na tešče  $\leq 3,9$  mmol/l, izmerjeno v centralnem laboratoriju) 2,0 % pri preiskovancih, zdravljenih s kombinacijo 5 mg saksagliptina, 10 mg dapagliflozina in metformina (kombinirano zdravljenje), 0,6 % v skupini s kombinacijo saksagliptina in metformina ter 2,3 % v skupini s kombinacijo dapagliflozina in metformina.

V 24-tedenski študiji, ki je primerjala kombinacijo saksagliptina, dapagliflozina in metformina (s SS ali brez nje) z insulinom skupaj z metforminom (s SS ali brez nje), je bila celokupna pojavnost hipoglikemije pri bolnikih brez osnovnega zdravljenja s SS 12,7 % s kombinacijo in 33,1 % z insulinom. Celotna pojavnost hipoglikemije v dveh 52-tedenskih študijah, ki sta primerjali kombinirano zdravljenje z glimepiridom (SS), je bila: v 1. študiji 4,2 % za kombinirano zdravljenje,

27,9 % za glimepirid skupaj z metforminom ter 2,9 % za dapagliflozin skupaj z metforminom, v 2. študiji pa 18,5 % za kombinirano zdravljenje in 43,1 % za glimepirid skupaj z metforminom.

#### Zmanjšanje volumna

*Kombinacija saksagliptina/dapagliflozina:* O učinkih, ki so nakazovali zmanjšanje volumna (hipotenzija, dehidracija in hipovolemija) so poročali pri 2 preiskovancih (0,4 %), ki sta prejela kombinacijo saksagliptina, dapagliflozina in metformina (resen neželeni učinek sinkopa in neželeni učinek zmanjšano izločanje urina), in pri 3 preiskovancih (0,9 %), ki so prejeli kombinacijo dapagliflozina in metformina (2 primera neželenega učinka sinkopa in 1 neželeni učinek hipotenzija).

#### Učinki, povezani z zmanjšanim delovanjem ledvic

*Kombinacija saksagliptina/dapagliflozina:* V kumulativni analizi varnosti je bila pojavnost neželenih učinkov, povezanih z zmanjšanjem delovanja ledvic, 2,0 % pri prejemnikih kombinacije saksagliptina, dapagliflozina in metformina, 1,8 % pri prejemnikih kombinacije saksagliptina in metformina ter 0,6 % pri prejemnikih kombinacije dapagliflozina in metformina. Preiskovanci z neželenim učinkom okvare ledvic so imeli izhodiščno nižjo eGFR (61,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kot celotna populacija (93,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Večina učinkov ni bila resnih; bili so blagi ali zmerni in so minili. Sprememba povprečnega eGFR od izhodišča do 24. tedna je bila -1,17 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pri prejemnikih kombinacije saksagliptina, dapagliflozina in metformina, -0,46 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pri prejemnikih kombinacije saksagliptina in metformina ter 0,81 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pri prejemnikih kombinacije dapagliflozina in metformina.

*Dapagliflozin:* O neželenih učinkih, povezanih z zvišanjem kreatinina, so poročali med uporabo dapagliflozina kot edine učinkovine. Zvišanja kreatinina so bila med stalnim zdravljenjem na splošno prehodna oziroma po prenehanju zdravljenja reverzibilna.

#### Nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena)

Med obdobjem trženja so poročali o primerih Fournierjeve gangrene pri bolnikih, ki so jemali zaviralce SGLT2, vključno z dapagliflozinom (glejte poglavje 4.4).

V študiji srčno-žilnih izidov z dapagliflozinom (DECLARE), v katero je bilo vključenih 17.160 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in v kateri je bil mediani čas izpostavljenosti 48 mesecev, so skupno poročali o 6 primerih Fournierjeve gangrene: o 1 v skupini, zdravljeni z dapagliflozinom, in o 5 v skupini, ki je prejela placebo.

#### Diabetična ketoacidoza

V študiji srčno-žilnih izidov z dapagliflozinom (DECLARE) so v mediano 48 mesecev izpostavljenosti poročali o DKA pri 27 bolnikih v skupini z 10 mg dapagliflozina in pri 12 bolnikih v skupini s placebo. Primeri so bili enakomerno porazdeljeni skozi obdobje študije. Od 27 bolnikov, ki se jim je DKA pojavila v skupini z dapagliflozinom, jih je v času dogodka 22 sočasno prejelo insulin. Sprožilni dejavniki za DKA so bili takšni, kot so pričakovani v populaciji s sladkorno boleznijo tipa 2 (glejte poglavje 4.4).

#### Okužbe sečil

*Kombinacija saksagliptina/dapagliflozina:* V kumulativni analizi varnosti so bile okužbe sečil uravnotežene med 3 terapevtskimi skupinami: o njih so poročali pri 5,7 % bolnikov v skupini s kombinacijo saksagliptina, dapagliflozina in metformina, 7,4 % v skupini s kombinacijo saksagliptina in metformina in 5,6 % v skupini s kombinacijo dapagliflozina in metformina. Pri enem prejemniku kombinacije saksagliptina, dapagliflozina in metformina se je kot resen neželeni učinek pojavil pielonefritis in bolnik je prekinil zdravljenje. O večini okužb sečil so poročali pri ženskah (81 % preiskovancev z okužbo sečil); okužbe so bile blage ali zmerne, pojavile so se le enkrat in večina bolnikov je nadaljevala zdravljenje.

#### Laboratorijske preiskave

##### Znižanje števila limfocitov

*Saksagliptin:* Kumulativno so v 5 s placebo kontroliranih študijah opazili majhno znižanje absolutnega števila limfocitov, približno 100 celic/mikroliter v primerjavi s placebo. Povprečno

absolutno število limfocitov je ostalo med 102 tedna trajajočo vsakodnevno uporabo stabilno. To znižanje povprečnega absolutnega števila limfocitov ni bilo povezano s klinično pomembnimi neželenimi učinki.

#### *Lipidi*

*Kombinacija saksagliptina/dapagliflozina:* Podatki terapevtskih skupin s kombinacijo saksagliptina, dapagliflozina in metformina iz 3 preskušanj 3. faze so pokazali trend povprečnega odstotnega zvišanja od izhodišča (zaokroženo na najbližjo desetinko) pri celokupnem holesterolu (cel-h), (od 0,4 % do 3,8 %), h-LDL (od 2,1 % do 6,9 %) in h-HDL (od 2,3 % do 5,2 %), hkrati s povprečnim odstotnim znižanjem od izhodišča pri trigliceridih (od -3,0 % do -10,8 %).

#### Posebne skupine bolnikov

##### Starejši

*Kombinacija saksagliptina/dapagliflozina:* Od 1169 zdravljenih bolnikov v kumulativnih podatkih o varnosti iz 3 kliničnih preskušanj je bilo 1007 bolnikov (86,1 %) starih < 65 let, 162 (13,9 %) ≥ 65 let in 9 (0,8 %) ≥ 75 let. Na splošno so bili najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, starih ≥ 65 let, podobni kot pri bolnikih, starih < 65 let. Terapevtskih izkušenj pri bolnikih, starih 65 let ali več, je malo, pri bolnikih, starih 75 let ali več pa zelo malo.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri uporabi fiksne kombinacije saksagliptina/dapagliflozina ni informacij o prevelikem odmerjanju. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti ustrezno podporno zdravljenje glede na bolnikovo klinično stanje.

#### Saksagliptin

Saksagliptin ni imel klinično pomembnega vpliva na interval QTc ali srčno frekvenco v peroralnih odmerkih do 400 mg na dan 2 tedna (kar je 80-kratni priporočeni odmerek). Saksagliptin in njegov glavni presnovek se odstranita s hemodializo (23 % odmerka v štirih urah)

#### Dapagliflozin

Enkratni peroralni odmerki dapagliflozina do 500 mg (tj. 50-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka) pri zdravih preiskovancih niso povzročili toksičnih učinkov. Ti preiskovanci so imeli v obdobju, ki je bilo odvisno od odmerka (vsaj 5 dni po odmerku 500 mg), zaznavno glukozo v urinu, brez poročil o dehidraciji, hipotenziji ali neravnovesju elektrolitov in brez klinično pomembnega vpliva na interval QTc. Pojavnost hipoglikemij je bila podobna kot pri placebo. V kliničnih študijah, v katerih so zdravim osebam in osebam s sladkorno boleznijo tipa 2 dajali odmerke do 100 mg enkrat na dan (tj. 10-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka), 2 tedna, je bila pojavnost hipoglikemij rahlo večja kot s placebo in ni bila povezana z odmerkom. Deleži neželenih dogodkov, vključno z dehidracijo ali hipotenzijo, so bili podobni kot pri placebo. Klinično pomembnih, z odmerkom povezanih sprememb laboratorijskih parametrov, vključno z elektroliti v serumu in biološkimi označevalci delovanja ledvic, niso ugotovili. Odstranjevanje dapagliflozina s hemodializo ni raziskano.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov.  
Oznaka ATC: A10BD21

#### Mehanizem delovanja

To zdravilo vsebuje saksagliptin in dapagliflozin, ki imata dopolnjujoča se mehanizma delovanja za izboljšanje urejenosti glikemije. Saksagliptin selektivno zavre dipeptidilpeptidazo-4 (DPP-4) in tako izboljša z glukozo posredovano izločanje insulina (inkretinski učinek). Dapagliflozin, selektiven zaviralec natrij-glukoznega soprenašalca 2 (SGLT2), v ledvicah zavre reabsorpcijo glukoze neodvisno od insulina. Delovanje obeh zdravil uravnava koncentracija glukoze v plazmi.

Saksagliptin je zelo močan ( $K_i$ : 1,3 nM), selektiven, reverzibilen in kompetitiven zaviralec DPP-4, encima, odgovornega za razgradnjo inkretinskih hormonov. Posledica je od glukoze odvisno izločanje insulina in znižanje koncentracije glukoze v krvi na tešče in postprandialno.

Dapagliflozin je zelo močan ( $K_i$ : 0,55 nM), selektiven in reverzibilen zaviralec natrij-glukoznega soprenašalca 2 (SGLT2). Dapagliflozin prepreči reabsorpcijo filtrirane glukoze iz segmenta S1 ledvičnih tubulov in učinkovito zniža glukozo v krvi v odvisnosti od glukoze in neodvisno od insulina. Dapagliflozin izboljša koncentracijo glukoze v plazmi na tešče in postprandialno, ker zmanjša ledvično reabsorpcijo glukoze in tako povzroči izločanje glukoze v urinu. Večje izločanje glukoze v urinu zaradi zavrtja SGLT2 povzroči osmotsko diurezo in lahko zniža sistolični krvni tlak.

#### Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je uporaba saksagliptina zavrla aktivnost encima DPP-4 med celotnim 24-urnim obdobjem. Saksagliptin zavre plazemsko aktivnost DPP-4 za vsaj 24 ur po peroralni uporabi zaradi svoje velike moči, velike afinitete in obsežne vezave na aktivno mesto. Po peroralni obremenitvi z glukozo je to povzročilo 2- do 3-kratno zvišanje koncentracije glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1 - glucagon-like peptide-1) in od glukoze odvisnega insulinotropnega polipeptida (GIP - glucose-dependent insulinotropic polypeptide) v obtoku, znižalo je koncentracijo glukagona in povečalo odzivnost celic beta, zaradi česar sta se zvišali koncentracija insulina in C-peptida. Porast insulina iz pankreatičnih celic beta in upad glukagona iz pankreatičnih celic alfa sta bila povezani z nižjo koncentracijo glukoze na tešče in manjšim porastom glukoze po peroralni obremenitvi z glukozo ali po obroku.

Glukuretični učinek dapagliflozina je opazen po prvem odmerku, je stalen v 24-urnem intervalu odmerjanja in se med obdobjem zdravljenja ohrani. Pri zdravih osebah in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 so po uporabi dapagliflozina opažali povečanje izločanja glukoze v urinu. Med 12-tedensko uporabo 10 mg dapagliflozina na dan se je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 v urinu izločilo približno 70 g glukoze na dan (to ustreza 280 kcal/dan). Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so dobivali 10 mg dapagliflozina na dan do 2 leti, so ugotovili ohranjeno izločanje glukoze. Prehodno se je povečalo tudi izločanje sečne kisline v urinu (za 3 do 7 dni) in spremljalo ga je trajno znižanje koncentracije sečne kisline v serumu. Po 24 tednih je znižanje koncentracije sečne kisline v serumu segalo od -48,3 do -18,3 mikromolov/l (-0,87 do -0,33 mg/dl).

#### Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost fiksne kombinacije 5 mg saksagliptina/10 mg dapagliflozina so proučili v treh randomiziranih, dvojno slepih, z aktivno učinkovino/placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih 3. faze pri 1169 odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2. Eno preskušanje, v katerem so saksagliptin in dapagliflozin sočasno dodali metforminu, je trajalo 24 tednov. Dve preskušnji dodatka zdravljenju – v njih so dodali ali dapagliflozin saksagliptinu in metforminu ali saksagliptin dapagliflozinu in

metforminu – sta prav tako trajali 24 tednov, sledilo pa je 28-tedensko obdobje podaljšane zdravljenja. Varnostne značilnosti kombinirane uporabe saksagliptina in dapagliflozina v teh preskušanjih do 52 tednov so bile podobne varnostnim značilnostim posameznih učinkovin.

### Urejenost glikemije

#### Sočasno zdravljenje s saksagliptinom in dapagliflozinom pri bolnikih, neustrezno urejenih z metforminom

To 24-tedensko randomizirano, dvojno slepo, z aktivno učinkovino kontrolirano preskušanje je zajelo skupaj 534 odraslih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, ki glikemije niso imeli ustrezno urejene s samim metforminom (HbA1c  $\geq$  8 % in  $\leq$  12 %). Preskušanje je primerjalo kombinacijo saksagliptina in dapagliflozina, dodano metforminu, s saksagliptinom (zaviralec DPP-4) ali dapagliflozinom (zaviralec SGLT2), dodanem metforminu. Bolnike so randomizirali v eno od treh dvojno slepih terapevtskih skupin, tako da so prejeli 5 mg saksagliptina in 10 mg dapagliflozina, dodanih metforminu, ali 5 mg saksagliptina in placebo, dodana metforminu, ali 10 mg dapagliflozina in placebo, dodana metforminu.

Po 24 tednih je skupina, ki je prejela saksagliptin in dapagliflozin, dosegla značilno večje znižanje HbA1c kot skupina zgolj s saksagliptinom ali skupina zgolj z dapagliflozinom (glejte preglednico 2).

#### **Preglednica 2. HbA1c 24. teden v študiji, kontrolirani z učinkovino, ki je primerjala kombinacijo saksagliptina in dapagliflozina, dodano metforminu, s saksagliptinom ali dapagliflozinom, dodanem metforminu**

Parameter učinkovitosti	5 mg saksagliptina + 10 mg dapagliflozina + metformin N = 179 <sup>2</sup>	5 mg saksagliptina + metformin N = 176 <sup>2</sup>	10 mg dapagliflozina + metformin N = 179 <sup>2</sup>
<b>HbA1c (%) 24. teden<sup>1</sup></b>			
Izhodišče (povprečje)	8,93	9,03	8,87
Sprememba od izhodišča (prilagojeno povprečje <sup>3</sup> ) (95 % interval zaupanja [IZ])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Razlika od saksagliptina + metformina (prilagojeno povprečje <sup>3</sup> ) (95 % IZ)	-0,59 <sup>4</sup> (-0,81, -0,37)	-	-
Razlika od dapagliflozina + metformina (prilagojeno povprečje <sup>3</sup> ) (95 % IZ)	-0,27 <sup>5</sup> (-0,48, -0,05)	-	-

1. LPM = longitudinalne ponovljene meritve (z uporabo vrednosti pred reševalnim ukrepanjem)
2. Randomizirani in zdravljeni bolniki.
3. Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost.
4. Vrednost p < 0,0001.
5. Vrednost p = 0,0166.

Večina bolnikov v tej študiji je imela izhodiščni HbA1c > 8 % (glejte preglednico 3). Kombinacija saksagliptina in dapagliflozina, dodana metforminu, je HbA1c dosledno znižala bolj (ne glede na izhodiščni HbA1c) kot saksagliptin ali dapagliflozin, dodana metforminu vsak zase. V ločeni vnaprej opredeljeni analizi podskupin so bila povprečna znižanja HbA1c od izhodišča na splošno večja pri bolnikih z višjimi izhodiščnimi vrednostmi HbA1c.

**Preglednica 3. Analiza HbA1c v podskupinah randomiziranih bolnikov po 24 tednih glede na izhodiščni HbA1c**

Zdravljenje	Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča glede na izhodiščni HbA1c		
	< 8,0 %	≥ 8 % do < 9,0 %	≥ 9,0 %
Saksagliptin + dapagliflozin + metformin Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča (95 % IZ)	-0,80 (n = 37) (-1,12, -0,47)	-1,17 (n = 56) (-1,44, -0,90)	-2,03 (n = 65) (-2,27, -1,80)
Saksagliptin + metformin Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča (95 % IZ)	-0,69 (n = 29) (-1,06, -0,33)	-0,51 (n = 51) (-0,78, -0,25)	-1,32 (n = 63) (-1,56, -1,09)
Dapagliflozin + metformin Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča (95 % IZ)	-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 = število bolnikov, ki niso imeli manjkajoče vrednosti izhodiščno in po 24 tednih.

*Delež bolnikov, ki so dosegli HbA1c < 7 %*

Enainštirideset celih štiri odstotka (41,4 %) (95 % IZ: 34,5, 48,2) bolnikov v skupini s kombinacijo saksagliptina in dapagliflozina je doseglo HbA1c manj kot 7 %; v skupini s saksagliptinom je bilo takšnih 18,3 % (95 % IZ: 13,0, 23,5) bolnikov in v skupini z dapagliflozinom 22,2 % (95 % IZ: 16,1, 28,3).

*Dodatno zdravljenje z dapagliflozinom pri bolnikih, neustrezno urejenih s kombinacijo saksagliptina in metformina*

24-tedenska randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija je primerjala zaporedno dodajanje 10 mg dapagliflozina kombinaciji 5 mg saksagliptina in metformina ter dodajanje placeba k 5 mg saksagliptina (zaviralec DPP-4) in metformina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in neustrezno urejeno glikemijo (HbA1c ≥ 7 % in ≤ 10,5 %). Tristodvajset (320) bolnikov so v enakem številu randomizirali ali na dapagliflozin, dodan saksagliptinu in metforminu, ali na placebo, dodan saksagliptinu in metforminu. Bolniki, ki so dokončali začetno 24-tedensko obdobje študije, so lahko vstopili v kontrolirano 28-tedensko dolgoročno podaljšanje študije (52 tednov).

Skupina, ki je dobila dapagliflozin, zaporedno dodan saksagliptinu in metforminu, je po 24 tednih dosegla statistično značilno (vrednost  $p < 0,0001$ ) večje znižanje HbA1c kot skupina, ki je dobila placebo, zaporedno dodan saksagliptinu in metforminu (glejte preglednico 5). Učinek na HbA1c, opažen 24. teden, se je ohranil do 52. tedna.

*Dodatno zdravljenje s saksagliptinom pri bolnikih, neustrezno urejenih s kombinacijo dapagliflozina in metformina*

24-tedenska randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in neustrezno urejeno glikemijo (HbA1c ≥ 7 % in ≤ 10,5 %) z metforminom in dapagliflozinom samima, je primerjala zaporedno dodajanje 5 mg saksagliptina kombinaciji 10 mg dapagliflozina in metformina ter dodajanje placeba k 10 mg dapagliflozina in metforminu; 153 bolnikov je bilo randomiziranih na saksagliptin, dodan dapagliflozinu in metforminu, 162 bolnikov pa na placebo, dodan dapagliflozinu in metforminu. Bolniki, ki so dokončali začetno 24-tedensko obdobje študije, so lahko vstopili v kontrolirano 28-tedensko dolgoročno podaljšanje študije (52 tednov). Varnostne značilnosti saksagliptina, dodanega dapagliflozinu in metforminu med



dolgoročnim obdobjem zdravljenja, so se skladale z značilnostmi, predhodno ugotovljenimi v študiji sočasnega zdravljenja ter opaženimi v 24-tedenskem obdobju te študije.

Skupina, ki je dobila saksagliptin, zaporedno dodan dapagliflozinu in metforminu, je po 24 tednih dosegla statistično značilno (vrednost  $p < 0,0001$ ) večje znižanje HbA1c kot skupina, ki je dobila placebo, zaporedno dodan dapagliflozinu in metforminu (glejte preglednico 4). Učinek na HbA1c, opažen 24. teden, se je ohranil do 52. tedna.

**Preglednica 4. Sprememba HbA1c od izhodišča po 24 tednih, izključujoč podatke po reševalnem ukrepanju, za randomizirane bolnike – študiji MB102129 in CV181168**

Parameter učinkovitosti	Klinična preskušanja z zaporednim dodajanjem			
	Študija MB102129		Študija CV181168	
	10 mg dapagliflozina, dodanega kombinaciji 5 mg saksagliptina in metformina (N = 160) <sup>†</sup>	Placebo + 5 mg saksagliptina + metformin (N = 160) <sup>†</sup>	5 mg saksagliptina, dodanega kombinaciji 10 mg dapagliflozina in metformina (N = 153) <sup>†</sup>	Placebo + 10 mg dapagliflozina + metformin (N = 162) <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%) 24. teden*</b>				
Izhodišče (povprečje)	8,24	8,16	7,95	7,85
Sprememba od izhodišča (prilagojeno povprečje <sup>‡</sup> ) (95 % IZ)	-0,82 (-0,96, 0,69)	-0,10 (-0,24, 0,04)	-0,51 (-0,63, -0,39)	-0,16 (-0,28, -0,04)
Razlika v učinku HbA1c Prilagojeno povprečje (95 % IZ) Vrednost p	-0,72 (-0,91, -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52, -0,18) < 0,0001	

\* LPM = longitudinalne ponovljene meritve (z uporabo vrednosti pred reševalnim ukrepanjem)

† N je število randomiziranih in zdravljenih bolnikov.

‡ Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost.

#### *Delež bolnikov, ki so dosegli HbA1c < 7 %*

Delež bolnikov, ki so 24. teden dosegli HbA1c < 7,0 % v preskušanju, v katerem je bil dapagliflozin dodan saksagliptinu in metforminu, je bil večji v skupini s kombinacijo dapagliflozina, saksagliptina in metformina (38,0 %; 95 % IZ: 30,9-45,1) kot v skupini s kombinacijo placeba, saksagliptina in metformina (12,4 %; 95 % IZ: 7,0-17,9). Učinek na HbA1c, opažen 24. teden, se je ohranil do 52. tedna. Delež bolnikov, ki so dosegli HbA1c < 7,0 % do 24. tedna preskušanja dodatnega zdravljenja s saksagliptinom, dodanega kombinaciji dapagliflozina in metformina, je bil večji v skupini s kombinacijo saksagliptina, dapagliflozina in metformina (35,3 %; 95 % IZ: 28,2, 42,2) kot v skupini s kombinacijo placeba, dapagliflozina in metformina (23,1 %; 95 % IZ: 16,9, 29,3). Učinek na HbA1c, opažen 24. teden, se je ohranil do 52. tedna.

### Telesna masa

V sočasni študiji je bila prilagojena povprečna sprememba telesne mase 24. teden v primerjavi z izhodiščem (izključujoč podatke po reševalnem ukrepanju) -2,05 kg (95 % IZ -2,52, -1,58) v skupini s kombinacijo 5 mg saksagliptina, 10 mg dapagliflozina in metformina in -2,39 kg (95 % IZ -2,87, -1,91) v skupini z 10 mg dapagliflozina in metforminom; v skupini, ki je prejela 5 mg saksagliptina in metformin, spremembe ni bilo (0,00 kg, 95 % IZ -0,48, 0,49).

### Krvni tlak

Zdravljenje s fiksno kombinacijo saksagliptina/dapagliflozina je spremenilo sistolični krvni tlak (KT) v primerjavi z izhodiščem v razponu od -1,3 do -2,2 mmHg in diastolični krvni tlak v razponu od -0,5 do -1,2 mmHg; to je posledica blagega diuretičnega učinka. Zmeren učinek na znižanje krvnega tlaka se je ohranil skozi čas in po 24 tednih je imelo v terapevtskih skupinah sistolični KT < 130 mmHg ali diastolični KT < 80 mmHg podobno število bolnikov.

### Srčno-žilna varnost

V sklopu treh študij, o tistih srčno-žilnih neželenih dogodkih, ki so bili ovrednoteni in potrjeni kot srčno-žilni dogodkih, so poročali pri skupaj 1,0 % prejemnikov kombinacije saksagliptina, dapagliflozina in metformina, pri 0,6 % prejemnikov kombinacije saksagliptina in metformina ter pri 0,9 % prejemnikov kombinacije dapagliflozina in metformina.

### Študije srčno-žilnih izidov pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2

Za oceno kombinacije saksagliptina/dapagliflozina niso izvedli nobenih študij o srčno-žilnih izidih.

#### Študija SAVOR: ocena žilnih izidov, zabeleženih pri bolnikih s sladkorno boleznijo ob saksagliptinu - tromboliza pri miokardnem infarktu

Študija SAVOR je bila preskušanje srčno-žilnih izidov pri 16492 bolnikih s HbA1c  $\geq 6,5$  % in < 12 % (12959 z ugotovljeno srčno-žilno boleznijo in 3533 takšnih, ki so imeli le več dejavnikov tveganja), randomiziranih na saksagliptin (n = 8280) ali placebo (n = 8212), dodan regionalnemu standardnemu zdravljenju glede HbA1c in srčno-žilnih dejavnikov tveganja. Populacija v študiji je zajela bolnike, stare  $\geq 65$  let (n = 8561) in  $\geq 75$  let (n = 2330), z normalnim delovanjem ledvic ali blago okvaro ledvic (n = 13916) kot tudi z zmerno (n = 2240) ali hudo (n = 336) okvaro ledvic.

Primarni opazovani dogodek varnosti (neinferiornosti) in učinkovitosti (superiornosti) je bil sestavljen opazovani dogodek, ki je obsegal čas do prvega pojava katerega od naslednjih hudih neželenih srčno-žilnih učinkov (MACE - *major adverse cardiac events*): srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida.

Po povprečno 2-letnem spremljanju je preskušanje doseglo svoj primarni opazovani dogodek varnosti in je dokazalo, da saksagliptin, dodan trenutnemu osnovnemu zdravljenju, v primerjavi s placebom pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 ne poveča srčno-žilnega tveganja.

Opazali niso nobene koristi glede MACE ali umrljivosti zaradi vseh vzrokov.

Delež enega elementa sekundarnega sestavljenega opazovanega dogodka, sprejemov v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja, je bil v skupini s saksagliptinom večji (3,5 %) kot v skupini s placebom (2,8 %); nominalna statistična značilnost je bila v korist placeba [razmerje ogroženosti = 1,27, (95 % IZ: 1,07, 1,51), p = 0,007]. Klinično pomembnih napovednih dejavnikov večjega relativnega tveganja ob zdravljenju s saksagliptinom ni bilo mogoče dokončno ugotoviti. Bolnike z večjim tveganjem za sprejem v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja je bilo mogoče (ne glede na prejeta zdravljenja) prepoznati po znanih dejavnikih tveganja za srčno popuščanje, npr. po izhodiščni anamnezi srčnega popuščanja ali okvarjenem delovanju ledvic. Vendar pa bolniki z izhodiščno anamnezo srčnega popuščanja ali okvaro delovanja ledvic, ki so prejeli saksagliptin, v primerjavi s placebom niso imeli večjega relativnega tveganja za primarni ali sekundarni sestavljeni opazovani dogodek ali za umrljivost zaradi vseh vzrokov.

Drug sekundarni opazovani dogodek, umrljivost zaradi vseh vzrokov, se je v skupini s saksagliptinom pojavil v 5,1 % in v skupini s placebom v 4,6 % (glejte preglednico 5). Srčno-žilne smrti so bile med

terapevtskima skupinama uravnovežene. Obstajalo je številsko neravnovesje smrti zaradi drugih vzrokov, kot so srčno-žilni, in sicer z več dogodki v skupini s saksagliptinom (1,8 %) kot v skupini s placebom (1,4 %) [razmerje ogroženosti 1,27, (95 % IZ: 1,00, 1,62),  $p = 0,051$ ].

#### Vpliv dapagliflozina na srčno-žilne dogodke (DECLARE)

Študija DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) je bila mednarodna, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana klinična študija za ugotavljanje vpliva dapagliflozina v primerjavi s placebom na srčno-žilne izide med uporabo kot dodatka trenutnemu osnovnemu zdravljenju. Vsi bolniki so imeli sladkorno bolezen tipa 2 in bodisi vsaj dva dodatna dejavnika srčno-žilnega tveganja (starost  $\geq 55$  let za moške in  $\geq 60$  let za ženske ter – eno ali več – dislipidemijo, hipertenzijo ali trenutno uporabo tobaka) bodisi že razvito srčno-žilno bolezen.

Od 17160 randomiziranih bolnikov jih je 6974 (40,6 %) imelo razvito srčno-žilno bolezen, 10186 (59,4 %) pa jih razvite srčno-žilne bolezni ni imelo. 8582 bolnikov je bilo randomiziranih na 10 mg dapagliflozina in 8578 na placebo; bolnike so spremljali mediano 4,2 leta.

Povprečna starost študijske populacije je bila 63,9 leta in 37,4 % je bilo žensk. V celoti jih je 22,4 % imelo sladkorno bolezen  $\leq 5$  let, povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 11,9 leta. Povprečni HbA1c je bil 8,3 % in povprečni ITM 32,1 kg/m<sup>2</sup>.

Izhodiščno je imelo 10,0 % bolnikov v anamnezi srčno popuščanje. Povprečna eGFR je bila 85,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 7,4 % bolnikov je imelo eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in 30,3 % bolnikov je imelo mikro- ali makroalbuminurijo (razmerje med albuminom in kreatininom v urinu [UACR]  $\geq 30$  do  $\leq 300$  mg/g [mikro-] oz.  $> 300$  mg/g [makro-]).

Večina bolnikov (98 %) je izhodiščno uporabljala eno ali več zdravil za sladkorno bolezen, med njimi metformin (82 %), insulin (41 %) in sulfonilsečnino (43 %).

Primarna opazovana dogodka sta bila čas do prvega dogodka iz sestavljenega dogodka srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta ali ishemične možganske kapi (MACE) in čas do prvega dogodka iz sestavljenega dogodka sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja ali srčno-žilne smrti. Sekundarna opazovana dogodka sta bila sestavljeni ledvični opazovani dogodek in umrljivost zaradi vseh vzrokov.

#### *Pomembni neželeni srčno-žilni dogodki*

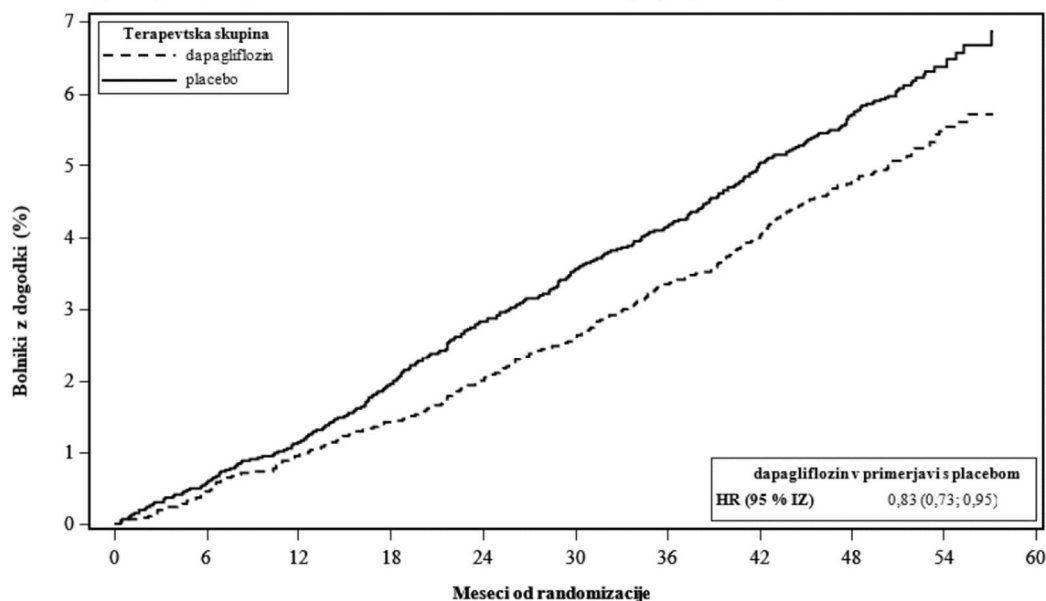
Dapagliflozin v odmerku 10 mg je bil v primerjavi s placebom neinferioren, kar zadeva sestavljeni dogodek srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta ali ishemične možganske kapi (enostranska vrednost  $p < 0,001$ ).

#### *Srčno popuščanje ali srčno-žilna smrt*

Dapagliflozin v odmerku 10 mg je bil v primerjavi s placebom superioren, kar zadeva preprečitev sestavljenega dogodka sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja ali srčno-žilne smrti (slika 1). Glavni dejavnik za razliko v terapevtskem učinku so bili sprejemi v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja; razlik v srčno-žilni smrti ni bilo (slika 2).

Terapevtsko korist dapagliflozina v primerjavi s placebom so opazili tako pri bolnikih z izhodiščno prisotno razvito srčno-žilno boleznijo in tistih brez nje kot pri bolnikih z izhodiščno prisotnim srčnim popuščanjem in brez njega ter je bila prisotna v ključnih podskupinah, vključno s starostjo, spolom, delovanjem ledvic (eGFR) in regijo.

**Slika 1: Čas do prvega sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja oz. do srčno-žilne smrti**



**Bolniki, izpostavljeni tveganju**

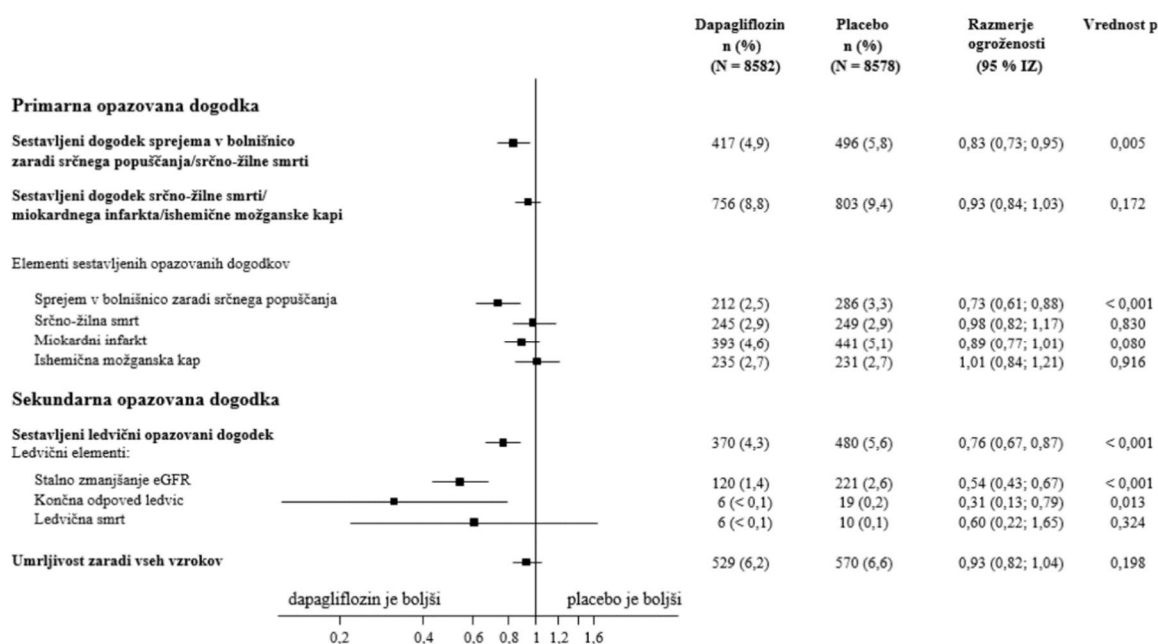
dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Podatek o številu bolnikov, izpostavljenih tveganju, pomeni število bolnikov, izpostavljenih tveganju na začetku obdobja.

HR = razmerje ogroženosti (Hazard ratio) IZ = interval zaupanja.

Rezultati o primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkih so prikazani na sliki 2. Superiornost dapagliflozina v primerjavi s placebom za MACE ni bila dokazana ( $p = 0,172$ ). Ledvični sestavljeni opazovani dogodek in umrljivost zaradi vseh vzrokov zato nista bila testirana kot del postopka potrditvenega testiranja.

**Slika 2: Terapevtski učinki glede primarnih sestavljenih opazovanih dogodkov in njihovih elementov ter sekundarnih opazovanih dogodkov in njihovih elementov**



Ledvični sestavljeni opazovani dogodek je bil opredeljen kot: trajno, potrjeno  $\geq 40$ -odstotno zmanjšanje eGFR do eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in/ali končna odpoved ledvic (dializa  $\geq 90$  dni ali presaditev ledvice, trajno, potrjeno zmanjšanje eGFR na  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) in/ali ledvična ali srčno-žilna smrt.

Vrednosti p so dvostranske. Vrednosti p za sekundarna opazovana dogodka in za posamezne elemente so nominalne. Čas do prvega dogodka je bil analiziran s Coxovim modelom sorazmernih ogroženosti. Števila prvih dogodkov posameznih elementov so dejanska števila prvih dogodkov za vsak element in se ne seštevajo v število dogodkov v sestavljenem opazovanem dogodku.

IZ = interval zaupanja

### *Nefropatija*

Dapagliflozin je zmanjšal pojavnost elementov sestavljenega dogodka potrjenega, trajnega zmanjšanja eGFR, končne odpovedi ledvic in ledvične ali srčno-žilne smrti. Glavni dejavnik za razliko v terapevtskem učinku je bilo zmanjšanje dogodkov ledvičnega elementa: trajnega zmanjšanja eGFR, končne odpovedi ledvic in ledvične smrti (slika 2).

Razmerje ogroženosti za čas do nefropatije (trajno zmanjšanje eGFR, končna odpoved ledvic in ledvična smrt) je bilo z dapagliflozinom v primerjavi s placebom 0,53 (95 % IZ 0,43; 0,66).

Poleg tega je dapagliflozin zmanjšal pojavljanje novonastale trajne albuminurije (razmerje ogroženosti 0,79 [95 % IZ 0,72; 0,87]) in je povzročil večje nazadovanje makroalbuminurije (razmerje ogroženosti 1,82 [95 % IZ 1,51; 2,20]) v primerjavi s placebom.

### Okvara ledvic

Zmerna okvara ledvic KLB (kronična bolezen ledvic) stopnje 3A (eGFR od  $\geq 45$  do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

### *Dapagliflozin*

Učinkovitost dapagliflozina so ocenili v namenski študiji pri sladkornih bolnikih z eGFR od  $\geq 45$  do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ki med običajnim zdravljenjem, glikemije niso imeli ustrezno urejene.

Zdravljenje z dapagliflozinom je v primerjavi s placebom doseglo znižanje HbA1c in telesne mase (preglednica 5).

### **Preglednica 5. Rezultati s placebom kontrolirane študije dapagliflozina pri sladkornih bolnikih z eGFR od $\geq 45$ do $< 60$ ml/min/1,73 m<sup>2</sup> po 24 tednih**

	<b>Dapagliflozin<sup>a</sup> 10 mg</b>	<b>Placebo<sup>a</sup></b>
<b>N<sup>b</sup></b>	<b>159</b>	<b>161</b>
<b>HbA1c (%)</b>		
Izhodišče (povprečje)	8,35	8,03
Sprememba od izhodišča <sup>b</sup>	-0,37	-0,03
Razlika v primerjavi s placebom <sup>b</sup> (95 % IZ)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
<b>Telesna masa (kg)</b>		
Izhodišče (povprečje)	92,51	88,30
Odstotek spremembe od izhodišča <sup>c</sup>	-3,42	-2,02
Razlika v odstotku spremembe v primerjavi s placebom <sup>c</sup> (95 % IZ)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

<sup>a</sup> Metformin ali metforminijev klorid je bil del običajnega zdravljenja pri 69,4 % bolnikov v skupini z dapagliflozinom in pri 64,0 % bolnikov v skupini s placebom.

<sup>b</sup> Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost.

<sup>c</sup> Dobljeno iz povprečja po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost.

\* p < 0,001

Zdravljenje z dapagliflozinom je 24. teden doseglo znižanje glukoze v plazmi na tešče: sprememba je znašala -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) v primerjavi z -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) s placebom (p ≤ 0,001); ter znižanje sistoličnega krvnega tlaka sede: sprememba je znašala -4,8 mmHg v primerjavi z -1,7 mmHg s placebom (p < 0,05).

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Qtern za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

*Kombinacija saksagliptina/dapagliflozina:* Farmakokinetika saksagliptina in dapagliflozina se ni klinično pomembno spremenila, če sta bila uporabljena v obliki fiksne kombinacije, v primerjavi s samostojnima odmerkoma saksagliptina in dapagliflozina.

V nadaljevanju so prikazane farmakokinetične lastnosti fiksne kombinacije saksagliptina/dapagliflozina, razen kjer je navedeno, da prikazani podatki izvirajo iz uporabe saksagliptina ali dapagliflozina.

Po uporabi enkratnega odmerka na tešče pri zdravih preiskovancih je bila potrjena bioekvivalentnost tablet Qtern 5 mg/10 mg in posamezno uporabljenih tablet 5 mg saksagliptina in tablet 10 mg dapagliflozina. Farmakokinetika dapagliflozina, saksagliptina in njegovega glavnega presnovka je bila pri zdravih preiskovancih in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 podobna.

Uporaba fiksne kombinacije saksagliptina/dapagliflozina z zelo mastnim obrokom zniža  $C_{max}$  dapagliflozina za do 35 % in podaljša  $t_{max}$  za približno 1,5 ure, ne spremeni pa AUC v primerjavi s stanjem na tešče. Te spremembe ne veljajo za klinično pomembne. Vpliva hrane na saksagliptin niso opazili. To zdravilo se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:

*Kombinacija saksagliptina/dapagliflozina:* Študij medsebojnega delovanja fiksne kombinacije saksagliptina/dapagliflozina in drugih zdravil niso izvedli. Takšne študije so izvedli z njenima posameznima učinkovinama.

*Saksagliptin:* V študijah *in vitro* saksagliptin in njegov glavni presnovek nista ne zavrla CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A4, ne inducirala CYP1A2, 2B6, 2C9 ali 3A4.

*Dapagliflozin:* V študijah *in vitro* dapagliflozin ni ne zavrl citokroma P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ne induciral CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4. Zato ni pričakovati, da bi dapagliflozin spremenil presnovni očistek sočasno uporabljenih zdravil, ki jih presnavljajo ti encimi.

### Absorpcija

*Saksagliptin:* Saksagliptin se je po peroralni uporabi na tešče hitro absorbiral; najvišjo koncentracijo v plazmi ( $C_{max}$ ) je dosegel v 2 urah, njegov glavni presnovek pa v 4 urah ( $t_{max}$ ). Vrednosti  $C_{max}$  in AUC saksagliptina in njegovega glavnega presnovka so naraščale sorazmerno s povečevanjem odmerka saksagliptina; to sorazmernost odmerku so opazili v odmerkih do 400 mg. Pri zdravih preiskovancih je bila po uporabi enega 5 mg odmerka saksagliptina povprečna AUC saksagliptina v plazmi 78 ng h/ml, njegovega glavnega presnovka pa 214 ng h/ml. Ustrezni vrednosti  $C_{max}$  v plazmi sta bili 24 ng/ml in 47 ng/ml. Intraindividualna koeficienta variacije  $C_{max}$  in AUC saksagliptina sta bila manj kot 12 %.

*Dapagliflozin:* Dapagliflozin se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbira. Najvišja koncentracija dapagliflozina v plazmi ( $C_{max}$ ) je bila po navadi dosežena v 2 urah po uporabi na tešče. Geometrična sredina  $C_{max}$  in AUC<sub>τ</sub> dapagliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerkih 10 mg enkrat na dan sta bili 158 ng/ml in 628 ng h/ml. Absolutna peroralna biološka uporabnost dapagliflozina po uporabi 10-mg odmerka je 78 %.

## Porazdelitev

*Saksagliptin:* Vezava saksagliptina in njegovega glavnega presnovka na beljakovine v človeškem serumu je *in vitro* zanemarljiva. Zato ni pričakovati, da bi spremenjena koncentracija beljakovin v krvi pri različnih boleznih (npr. okvari ledvic ali jeter) spremenila odstranjevanje saksagliptina. Volumen porazdelitve saksagliptina je bil 205 l.

*Dapagliflozin:* Dapagliflozin je približno 91 % vezan na beljakovine. Različne bolezni (npr. okvara ledvic ali jeter) niso spremenile vezave na beljakovine. Povprečni volumen porazdelitve dapagliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja je bil 118 l.

## Biotransformacija

*Saksagliptin:* Biotransformacija saksagliptina poteka predvsem preko citokroma P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Tudi glavni aktivni presnovek saksagliptina, 5-OH-saksagliptin, je selektiven, reverzibilen, kompetitiven zaviralec DPP-4, pol tako močan kot saksagliptin.

*Dapagliflozin:* Dapagliflozin se obsežno presnovi, predvsem z nastankom dapagliflozin-3-O-glukuronida, ki je neaktiven presnovek. Dapagliflozin-3-O-glukuronid in drugi presnovki ne znižujejo glukoze. Nastajanje dapagliflozin-3-O-glukuronida poteka z encimom UGT1A9, ki je prisoten v jetrih in ledvicah; presnova s sistemom CYP je pri človeku manj pomembna pot očistka.

## Izločanje

*Saksagliptin:* Povprečni plazemski terminalni razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) saksagliptina je 2,5 ure in njegovega glavnega presnovka 3,1 ure, povprečni  $t_{1/2}$  plazemskega zavrtja DPP-4 pa je 26,9 ure. Saksagliptin se odstrani po ledvični in jetrni poti. Po enem 50 mg odmerku  $^{14}\text{C}$ -saksagliptina se je v urinu izločilo 24 % radioaktivnosti v obliki saksagliptina, 36 % v obliki njegovega aktivnega presnovka in 75 % celotne radioaktivnosti. Povprečni ledvični očistek saksagliptina (~230 ml/min) je bil večji od povprečne ocenjene hitrosti glomerularne filtracije (~120 ml/min); to kaže na določeno mero aktivnega ledvičnega izločanja.

*Dapagliflozin:* Po enkratnem peroralnem odmerku 10 mg dapagliflozina pri zdravih osebah je bil povprečni plazemski terminalni razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) dapagliflozina 12,9 ure. Povprečni skupni sistemski očistek intravensko uporabljenega dapagliflozina je bil 207 ml/min. Dapagliflozin in sorodni presnovki se izločijo predvsem v urinu, pri čemer je manj kot 2 % nespremenjenega dapagliflozina.

## Linearnost

*Saksagliptin:*  $C_{\max}$  in AUC saksagliptina in njegovega glavnega presnovka so naraščale sorazmerno z odmerkom saksagliptina. Med večkratnim odmerjanjem enkrat na dan ni pri nobenem odmerku prišlo do upoštevanja vrednega kopičenja saksagliptina ali njegovega glavnega presnovka. Med 14-dnevno uporabo saksagliptina v odmerkih od 2,5 mg od 400 mg enkrat na dan niso ugotovili nobene odvisnosti očistka saksagliptina ali njegovega glavnega presnovka od odmerka ali od časa.

*Dapagliflozin:* Izpostavljenost dapagliflozinu se je v razponu odmerkov od 0,1 do 500 mg povečevala sorazmerno povečanju odmerka in njegova farmakokinetika se s časom med ponavljajočo se vsakodnevno uporabo v obdobju do 24 tednov ni spremenila.

## Posebne skupine bolnikov

### Okvara ledvic

*Saksagliptin:* Po enkratnem odmerku saksagliptina pri bolnikih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro ledvic (ali končno odpovedjo ledvic), opredeljeno glede na očistek kreatinina, je bila AUC saksagliptina 1,2-krat do 2,1-krat, oziroma 4,5-krat višja kot AUC pri osebah z normalnim delovanjem ledvic. Višje so bile tudi vrednosti AUC 5-OH-saksagliptina. Stopnja okvare ledvic ni

vplivala na  $C_{max}$  saksagliptina ali njegovega glavnega presnovka.

*Dapagliflozin:* V stanju dinamičnega ravnovesja (uporaba dapagliflozina 20 mg enkrat na dan 7 dni) so imeli bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z blago okvaro ledvic za 32 %, tisti z zmerno okvaro za 60 % in tisti s hudo okvaro za 87 % (stopnja okvare je bila ugotovljena s plazemskim očistkom ioheksola) večjo povprečno sistemsko izpostavljenost dapagliflozinu kot bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 in normalnim delovanjem ledvic. Štiriindvajseturno izločanje glukoze v urinu v stanju dinamičnega ravnovesja je bilo močno odvisno od delovanja ledvic: pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z normalnim delovanjem ledvic je bilo 85 g glukoze/dan, z blago okvaro ledvic 52 g/dan, z zmerno okvaro 18 g/dan in s hudo okvaro 11 g/dan. Vpliv hemodialize na izpostavljenost dapagliflozinu ni znan.

#### Okvara jeter

*Saksagliptin:* V primerjavi z zdravimi osebami je bila pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh razred A) izpostavljenost saksagliptinu 1,1-krat večja in izpostavljenost BMS-510849 (presnovek saksagliptina) 22 % manjša, z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razred B) 1,4-krat večja oziroma 7 % manjša ter s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razred C) 1,8-krat večja oziroma 33 % manjša.

*Dapagliflozin:* Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda A in B) je bila povprečna  $C_{max}$  dapagliflozina do 12 % višja, njegova AUC pa do 36 % višja kot pri usklajenih zdravih primerjalnih osebah. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razred C) je bila povprečna  $C_{max}$  dapagliflozina 40 % višja in njegova AUC do 67 % višja kot pri usklajenih zdravih primerjalnih osebah.

#### Starejši

*Saksagliptin:* Starejši bolniki (65-80 let) so imeli AUC saksagliptina približno 60 % višjo kot mladi bolniki (18-40 let). To ne velja za klinično pomembno, zato odmerka saksagliptina samo zaradi starosti ni treba prilagoditi.

*Dapagliflozin:* Bolniki v starosti do 70 let zgolj zaradi starosti nimajo klinično pomembno večje izpostavljenosti. Vendar je mogoče pričakovati večjo izpostavljenost zaradi starostnega zmanjšanja delovanja ledvic. Za sklepanje o izpostavljenosti bolnikov, starejših od 70 let, ni dovolj podatkov.

#### Spol

*Saksagliptin:* Sistemska izpostavljenost saksagliptinu je bila pri ženskah približno 25 % večja. Med moškimi in ženskami niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki saksagliptina.

*Dapagliflozin:* Ocenjeno je, da je povprečna  $AUC_{ss}$  dapagliflozina pri ženskah približno 22 % višja kot pri moških.

#### Rasa

*Saksagliptin:* Rasa ni bila statistično značilna sopspremenljivka, kar zadeva navidezni očistek saksagliptina in njegovega presnovka.

*Dapagliflozin:* Sistemska izpostavljenost se med belo, črno in azijsko raso ni klinično pomembno razlikovala.

#### Telesna masa

*Saksagliptin:* Vpliv telesne mase na izpostavljenost saksagliptinu je majhen in klinično ni pomemben. Ženske so imele približno 25 % večjo sistemsko izpostavljenost saksagliptinu; ta razlika ne velja za klinično pomembno.

*Dapagliflozin:* Izpostavljenost dapagliflozinu se s povečevanjem telesne mase zmanjšuje. Zato je lahko izpostavljenost pri bolnikih z majhno telesno maso nekoliko večja in pri bolnikih z veliko telesno maso nekoliko manjša. Vendar te razlike ne veljajo za klinično pomembne.



### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka ne pri saksagliptinu ne pri dapagliflozinu.

Pri opicah cynomolgus je saksagliptin povzročil reverzibilne kožne spremembe (kraste, razjede in nekrozo) na udih (rep, prsti, modnik in/ali nos). Raven brez učinka (NOEL – *no effect level*) za te spremembe je 1-kratna človeška izpostavljenost saksagliptinu in 2-kratna človeška izpostavljenost njegovemu glavnemu presnovku, dosežena s priporočenim odmerkom za človeka 5 mg/dan. Klinični pomen kožnih sprememb ni znan in pri človeku kožnih sprememb niso opazili.

Pri vseh testiranih živalskih vrstah so ob izpostavljenostih, ki so se začele s 7-krat tolikšno izpostavljenostjo kot je dosežena s priporočenim odmerkom za človeka, opazili imunske spremembe: minimalno, neprogresivno limfatično hiperplazijo v vranici, bezgavkah in kostnem mozgu, brez neželenih posledic.

Saksagliptin je povzročil gastrointestinalne toksične učinke pri psih, vključno s krvavim ali mukoidnim blatom, in enteropatijo pri večjih odmerkih; NOEL je bila 4-kratnik človeške izpostavljenosti saksagliptinu in 2-kratnik človeške izpostavljenosti glavnemu presnovku, ki je dosežena s priporočenim odmerkom za človeka. Učinek na telesno maso mladičev je bil pri samicah opazen do 92. in pri samcih do 120. postnatalnega dneva.

#### Reprodukcijska in razvojna toksičnost

Saksagliptin vpliva na plodnost podganjih samcev in samic v velikih odmerkih, ki povzročijo očitne znake toksičnosti. Saksagliptin ni bil teratogen v nobenem odmerku, preizkušenem pri podganah ali kuncih. V velikih odmerkih je saksagliptin pri podganah zmanjšal osifikacijo (razvojna upočasnitev) medenice plodov in telesno maso plodov (v prisotnosti toksičnih učinkov pri samicah materah); NOEL je bila 303-kratnik človeške izpostavljenosti saksagliptinu in 30-kratnik človeške izpostavljenosti njegovemu glavnemu presnovku, dosežene s priporočenim odmerkom za človeka. Pri kuncih so bili učinki saksagliptina omejeni na manjše skeletne spremembe, opazne le pri maternalnih toksičnih odmerkih (NOEL 158-kratnik človeške izpostavljenosti saksagliptinu in 224-kratnik človeške izpostavljenosti njegovemu glavnemu presnovku, dosežene s priporočenim odmerkom za človeka). V študiji pre- in postnatalnega razvoja pri podganah je saksagliptin ob maternalnih toksičnih odmerkih povzročil zmanjšanje telesne mase mladičev; NOEL je bila 488-kratnik človeške izpostavljenosti saksagliptinu in 45-kratnik človeške izpostavljenosti njegovemu glavnemu presnovku, dosežene s priporočenim odmerkom za človeka). Učinek na telesno maso mladičev je bil pri samicah opazen do 92. in pri samcih do 120. postnatalnega dneva.

Neposredna uporaba dapagliflozina pri nedavno odstavljenih podganjih mladičih in posredna izpostavljenost med pozno brejostjo (to ustreza drugemu in tretjemu trimesečju nosečnosti glede na dozorevanje ledvic pri človeku) in obdobjem dojenja sta bili povezani z večjo pojavnostjo in/ali izrazitostjo razširitev ledvičnega meha in tubulov pri potomstvu.

V študiji na mladičih so po neposredni uporabi dapagliflozina pri mladih podganah od 21. do 90. postnatalnega dneva pri vseh ravneh odmerkov ugotovili razširitve ledvičnega meha in tubulov (s povečanjem mase ledvic in makroskopskim povečanjem ledvic, odvisnima od odmerka); izpostavljenost mladičev pri najmanjšem testiranem odmerku je bila  $\geq 15$ -krat tolikšna, kot je z največjim priporočenim odmerkom pri človeku. Razširitve ledvičnega meha in tubulov, ugotovljene pri mladih živalih, med približno 1-mesečnim obdobjem okrevanja niso povsem izginile.

Dapagliflozin, je bil uporabljen pri podganjih samicah-materah od 6. do 21. postnatalnega dneva in mladiči so bili posredno izpostavljeni *in utero* ter med obdobjem dojenja. Večjo pojavnost ali izrazitost razširitve ledvičnega meha so opažali pri odraslem potomstvu obravnavanih samic-mater, vendar le pri največjem testiranem odmerku (pri katerem je bila izpostavljenost mater dapagliflozinu 1415-krat in mladičev 137-krat večja od izpostavljenosti človeka pri največjem priporočenem odmerku za človeka). Dodatni toksični učinki na razvoj so bili omejeni na z odmerkom povezana

zmanjšanja telesne mase mladičev, zabeležili pa so jih le pri odmerkih  $\geq 15$  mg/kg/dan (izpostavljenost mladičev  $\geq 29$ -krat večja od izpostavljenosti človeka pri največjem priporočenem odmerku za človeka). Maternalna toksičnost je bila opazna le pri največjem testiranem odmerku in je bila omejena na prehodna zmanjšanja telesne mase in uživanja hrane pri tem odmerku. NOAEL za pojav toksičnih učinkov je povezan s sistemsko izpostavljenostjo samice-matere, ki je 19-krat večja od vrednosti pri človeku med uporabo največjega priporočenega odmerka za človeka.

V študijah embrio-fetalnega razvoja pri kuncih dapagliflozin ni v nobenem od testiranih odmerkov povzročil ne maternalnih ne razvojnih toksičnih učinkov; največji testirani odmerek je ustrezal sistemski izpostavljenosti, 1191-krat večji od tiste pri največjem priporočenem odmerku za človeka). Pri podganah dapagliflozin ni bil ne embrioletalen ne teratogen pri izpostavljenostih, ki so bile do 1441-krat večje od vrednosti pri človeku med uporabo največjega priporočenega odmerka za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460i)  
premreženi natrijev karmelozat (E468)  
laktoza  
magnezijev stearat (E470b)  
silicijev dioksid, dentalni (E551)

#### Filmska obloga

polivinilalkohol (E1203)  
makrogol (3350)  
titanov dioksid (E171)  
smukec (E553b)  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

#### Črnilo

šelak  
indigotin (E132)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Posebna navodila za shranjevanje niso potrebna.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PA/Alu/PVC-Alu pretisni omot  
Velikosti pakiranj s 14, 28 in 98 filmsko obloženimi tabletami v koledarskih pretisnih omotih.  
Velikost pakiranj s 30 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/16/1108/001 14 filmsko obloženih tablet  
EU/1/16/1108/002 28 filmsko obloženih tablet  
EU/1/16/1108/003 98 filmsko obloženih tablet  
EU/1/16/1108/004 30 filmsko obloženih tablet

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 15. julij 2016  
Datum zadnjega podaljšanja: 19. maj 2021

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Švedska

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Qtern 5 mg/10 mg filmsko obložene tablete  
saksagliptin/dapagliflozin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 5 mg saksagliptina v obliki saksagliptinijevega klorida in 10 mg dapagliflozina v obliki dapagliflozin propandiol monohidrata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
98 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**



**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1108/001 14 filmsko obloženih tablet  
EU/1/16/1108/002 28 filmsko obloženih tablet  
EU/1/16/1108/003 98 filmsko obloženih tablet  
EU/1/16/1108/004 30 filmsko obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

qtern 5 mg/10 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Qtern 5 mg/10 mg tablete  
saksagliptin/dapagliflozin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**KOLEDARSKI PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Qtern 5 mg/10 mg tablete  
saksagliptin/dapagliflozin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Pon Tor Sre Čet Pet Sob Ned

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Qtern 5 mg/10 mg filmsko obložene tablete saksagliptin/dapagliflozin

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo Qtern in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Qtern
3. Kako jemati zdravilo Qtern
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Qtern
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Qtern in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Qtern vsebuje učinkovini saksagliptin in dapagliflozin. Obe spadata v skupino zdravil, ki jih imenujemo peroralni antidiabetiki. Ta zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni je treba zaužiti.

Zdravilo Qtern uporabljamo za zdravljenje sladkorne bolezni, imenovane "sladkorna bolezen tipa 2", pri odraslih bolnikih (starih 18 let in več). Če imate sladkorno bolezen tipa 2, v trebušni slinavki bodisi ne nastaja dovolj insulina bodisi telo ne zmore uporabiti insulina, ki ustrezno nastaja v trebušni slinavki. Posledica je visok krvni sladkor. Učinkovini v zdravilu Qtern delujeta na različna načina in tako pomagata uravnati koncentracijo krvnega sladkorja in odstraniti odvečni sladkor iz telesa z urinom.

Zdravilo Qtern se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, kadar:

- saksagliptin ali dapagliflozin uporabljena pozamezno skupaj z metforminom in/ali sulfonilsečnino ne morata nadzorovati sladkorne bolezni.
- se že zdravite s saksagliptinom in dapagliflozinom v obliki posameznih tablet. Zdravnik vam bo morda predlagal zamenjavo s tem zdravilom.

Pomembno je, da še naprej upoštevate navodila za dieto in telesno dejavnost, ki vam jih je dal zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Qtern**

##### **Ne jemljite zdravila Qtern:**

- če ste alergični na saksagliptin, dapagliflozin ali na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste kdaj imeli resno alergijsko reakcijo na katero drugo podobno zdravilo (na primer zaviralce DPP-4, kot so sitagliptin, linagliptin in alogliptin, ali na zaviralce SGLT2, kot sta kanagliptin in empagliptin), ki ga jemljete za uravnavanje krvnega sladkorja.

Ne vzemite zdravila Qtern, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja tega zdravila posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Qtern in med zdravljenjem z njim se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate ali ste kdaj imeli bolezen pankreasa (trebušne slinavke), imenovano pankreatitis. Možni znaki pankreatitisa so opisani v poglavju 4.
- če jemljete zdravila za znižanje krvnega tlaka (antihipertenzivna zdravila) in ste kdaj imeli nizek krvni tlak (hipotenzijo). Za več informacij glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo Qtern", spodaj.
- če imate zelo visoke vrednosti sladkorja v krvi. Zaradi tega lahko dehidrirate (izgubite preveč tekočine). Možni znaki dehidracije so našteti na začetku poglavja 4. Če imate katerega od teh znakov, morate to povedati zdravniku, preden začnete jemati zdravilo Qtern.
- če vam je (ali postane) slabo, bruha, imate zvišano telesno temperaturo ali ne morete jesti ali piti. Ta stanja lahko povzročijo dehidracijo. Za preprečitev dehidracije vam lahko zdravnik naroči, da prenehajte jemati zdravilo Qtern, dokler si ne opomorete.
- če imate zmerne ali hude težave z jetri.
- če se vam pojavijo hitra izguba telesne mase, slabost ali bruhanje, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, hitro in globoko dihanje, zmedenost, neobičajna zaspanost ali utrujenost, sladek vonj izdihanega zraka, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj urina ali znoja, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico. Ti simptomi so lahko znak "diabetične ketoacidoze" – redke, vendar resne, včasih smrtno nevarne motnje, ki se lahko pojavi pri sladkorni bolezni zaradi zvišane ravni "ketonskih teles" v urinu ali krvi; pokaže se na laboratorijskih preiskavah. Tveganje za nastanek diabetične ketoacidoze je lahko večje v primeru dolgotrajnejšega stradanja, prekomernega uživanja alkoholnih pijač, dehidracije, nenadnega zmanjšanja odmerka insulina ali povečane potrebe po insulinu zaradi večje operacije ali resne bolezni.
- če imate "sladkorno bolezen tipa 1" (vaše telo ne izdeluje nič insulina). Za zdravljenje takšnih primerov se zdravilo Qtern ne sme uporabljati.
- če imate ali ste imeli kakšno resno preobčutljivostno (alergijsko) reakcijo, ali če je takšna reakcija pričakovana. Znaki resne alergijske reakcije so opisani v poglavju 4.
- če imate pogosto okužbe sečil.
- če ste kdaj imeli kakšno resno bolezen srca.
- če imate srčno popuščanje, ali če imate kakšen drug dejavnik tveganja za srčno popuščanje, na primer težave z ledvicami. Zdravnik vas bo seznanil z znaki in simptomi srčnega popuščanja. Med simptomi so lahko stopnjujoča se zadihanost, hiter porast telesne mase in oteklost stopal, lahko pa se pojavijo še drugi simptomi. Če se vam pojavi kateri od teh simptomov, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- če imate hude bolečine v sklepih.
- če imate zmanjšano sposobnost telesa za premaganje okužb, kot na primer, če imate bolezen, kot je AIDS, ali imate presajen organ.
- če uporabljate kakšno zdravilo za znižanje krvnega sladkorja, npr. sulfonilsečnine (glejte "Druga zdravila in zdravilo Qtern").

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se pred začetkom jemanja zdravila Qtern posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Diabetične kožne spremembe (prizadetost kože, npr. rane ali razjede) so pogost zaplet sladkorne bolezni. Izpuščaj so opažali tako med uporabo saksagliptina kot med uporabo dapagliflozina, če sta bila uporabljena ločeno (glejte poglavje 4). Upoštevajte priporočila za nego kože, ki vam jih je dal zdravnik ali medicinska sestra. Posvetujte se z zdravnikom, če opazite nastanek mehurjev na koži: to je namreč lahko znak bolezni, ki jo imenujemo bulozni pemfigoid. Zdravnik vam bo morda naročil, da prenehate jemati zdravilo Qtern.

Kot pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembno, da si redno pregledujete stopala in upoštevate ostale nasvete o negi stopal, ki ste jih prejeli od zdravstvenega delavca.

Če se pri vas pojavi kombinacija simptomov, ki vključujejo bolečino, občutljivost, rdečico ali otekanje spolovil ali predela med spolovili in zadnjikom, skupaj s povišano telesno temperaturo ali splošnim slabim počutjem, se takoj posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi so lahko znak redke, vendar resne ali celo življenjsko nevarne okužbe, ki se imenuje nekrotizirajoči fasciitis presredka ali Fournierjeva gangrena, ki uniči tkivo pod kožo. Fournierjevo gangreno je treba takoj začeti zdraviti.

### **Delovanje ledvic**

Delovanje ledvic je treba preveriti, preden začnete jemati zdravilo Qtern. Med zdravljenjem s tem zdravilom, bo zdravnik enkrat na leto preverjal delovanje vaših ledvic ali pogosteje, v primeru poslabšanja delovanja ledvic.

### **Preiskave urina**

Zaradi načina delovanja zdravila Qtern boste imeli med zdravljenjem s tem zdravilom pozitiven izvid preiskav urina za prisotnost sladkorja.

### **Otroci in mladostniki**

Uporaba zdravila Qtern ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, ker zdravilo pri njih ni raziskano.

### **Druga zdravila in zdravilo Qtern**

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti morate zdravniku povedati:

- če jemljete kakšno zdravilo, ki se uporablja za povečanje odvajanja vode iz telesa (diuretik). Zdravnik vam lahko naroči, da prenehate jemati zdravilo Qtern. Možni znaki čezmernega izgubljanja tekočine iz telesa so naštetih na začetku poglavja 4.
- Če jemljete drugo zdravilo za zniževanje količine sladkorja v krvi, kot je sulfonilsečnina (npr. glimepirid). Zdravnik vam bo morda želel znižati odmerek tega drugega zdravila, da se vam prepreči znižanje ravni sladkorja v krvi (hipoglikemija).
- če uporabljate kakšno zdravilo, ki vsebuje katero od naslednjih učinkovin, bo to morda imelo vpliv na razgradnjo zdravila Qtern v vašem telesu. Zdravnik vas bo morda prosil, da med jemanjem teh zdravil pogosteje preverjate raven sladkorja v krvi.
  - karbamazepin, fenobarbital ali fenitoin. Uporabljajo se lahko za obvladovanje napadov krčev (konvulzij) ali kroničnih bolečin.
  - deksametazon. To je steroidno zdravilo. Uporablja se lahko za zdravljenje vnetij v različnih delih telesa in organih.
  - rifampicin. To je antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje okužb, kot je tuberkuloza.
  - ketokonazol. Uporablja se lahko za zdravljenje glivičnih okužb.
  - diltiazem. To je zdravilo za zdravljenje angine pectoris (bolečine v prsnem košu) in zniževanje krvnega tlaka.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete zdravilo Qtern.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Jemanje zdravila Qtern ni priporočljivo med nosečnostjo; če zanosite, vam bo zdravnik naročil, da prenehate jemati to zdravilo. Posvetujte se z zdravnikom o tem, kako najbolje obvladati krvni sladkor med nosečnostjo.

Če dojite, zdravila Qtern ne smete uporabljati. Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko. Če dojite ali želite dojiti, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni pričakovati, da bi zdravilo Qtern vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če med jemanjem tega zdravila občutite omotico, ne upravljajte vozil in ne uporabljajte orodij ali strojev.

Jemanje tega zdravila skupaj z ostalimi zdravili, ki znižujejo raven sladkorja v krvi, kot je sulfonilsečnina, lahko povzroči preveliko znižanje krvnega sladkorja (hipoglikemijo). To lahko povzroči simptome, kot so tresenje, znojenje in sprememba vida, ter tako poslabša vašo sposobnost za upravljanje vozil ali strojev.

#### **Zdravilo Qtern vsebuje laktozo**

Zdravilo Qtern vsebuje laktozo (mlečni sladkor). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se z njim posvetujte, preden vzamete to zdravilo.

#### **Zdravilo Qtern vsebuje natrij**

Zdravilo Qtern vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **3. Kako jemati zdravilo Qtern**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### **Koliko zdravila morate vzeti**

- Priporočeni odmerek je ena tableta na dan.

#### **Jemanje tega zdravila**

- Tableto zaužijte celo s pol kozarca vode.
- Tableto lahko vzamete s hrano ali brez nje.
- Tableto lahko vzamete kadar koli v teku dneva, a poskusite jo jemati vsak dan ob približno istem času. Tako si boste lažje zapomnili, da jo vzamete.

Zdravnik vam bo morda predpisal še druga zdravila za znižanje sladkorja v krvi. Pri jemanju drugega zdravila/drugih zdravil upoštevajte zdravnikova navodila. Tako boste dosegli najboljši izid za svoje zdravje.

#### **Dieta in telesna dejavnost**

Za obvladovanje sladkorne bolezni morate upoštevati dieto in biti telesno dejavni, tudi če jemljete to zdravilo. Zato je pomembno, da še naprej upoštevate navodila za dieto in telesno dejavnost, ki ste jih dobili od svojega zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Še zlasti, če se držite diabetične diete za obvladovanje telesne mase, nadaljujte z dieto tudi med jemanjem zdravila Qtern.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Qtern, kot bi smeli**

Če ste vzeli več tablet zdravila Qtern, kot bi smeli, se morate takoj posvetovati z zdravnikom ali iti v bolnišnico. S seboj vzemite škatlo zdravila.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Qtern**

Kaj storiti, če pozabite vzeti tableto.

- Če je od tedaj, ko bi morali vzeti odmerek, minilo manj kot 12 ur, vzemite zdravilo Qtern, čim se spomnite. Naslednji odmerek nato vzemite ob običajnem času.
- Če je od tedaj, ko bi morali vzeti odmerek, minilo že več kot 12 ur, izpuščenega odmerka ne vzemite. Naslednji odmerek nato vzemite ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Qtern**

Ne prenehajte jemati zdravila Qtern, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Krvni sladkor se vam lahko brez tega zdravila zviša.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.



#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Nehajte jemati zdravilo Qtern in takoj pojdite k zdravniku, če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov:**

- Med **simptomi resne alergijske reakcije (anafilaktična reakcija, angioedem)**, ki je redka (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov), so lahko:
  - izpuščaj,
  - dvignjene rdeče lise na koži (koprivnica),
  - oteklost obraza, ustnic, jezika in žrela, ki lahko povzroči težave s požiranjem ali težave z dihanjem.

Zdravnik vam bo morda predpisal zdravilo za zdravljenje alergijske reakcije in drugo zdravilo za sladkorno bolezen.

- **Pankreatitis** je občasen (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): huda in nenehna bolečina v trebuhu, ki se lahko širi v hrbet, pa tudi slabost (navzea) ali bruhanje, ker je to lahko znak vnetja trebušne slinavke (pankreatitisa).

- **Dehidracija (prekomerna izguba tekočine iz telesa)** je občasna.

Znaki dehidracije so:

- zelo suha ali lepljiva usta, občutek hude žeje,
- izrazita zaspanost ali utrujenost,
- izločanje malo ali sploh nič vode (urina),
- hitro bitje srca.

- **Okužba sečil** je pogosta (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).

Znaki hude okužbe sečil so:

- zvišana telesna temperatura in/ali mrzlica,
- pekoč občutek pri odvajanju vode (uriniranju),
- bolečine v hrbtu ali ledveno.

Kri v urinu se sicer ne pojavi pogosto, a če jo opazite, morate o tem takoj obvestiti zdravnika.

- **Nizek krvni sladkor (hipoglikemija)** je zelo pogost (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov), če je to zdravilo uporabljeno skupaj z drugimi zdravili za sladkorno bolezen, ki povzročajo hipoglikemijo.

Znaki nizkega krvnega sladkorja so:

- tresenje, znojenje, občutek hude tesnobe, hitro bitje srca,
- lakota, glavobol, spremembe vida,
- sprememba razpoloženja ali zmedenost.

Zdravnik vam bo povedal, kako zdraviti nizek krvni sladkor in kaj storiti, če se vam pojavi kateri od zgoraj opisanih znakov.

- **Diabetična ketoacidoza** je redka.

Znaki diabetične ketoacidoze (glejte tudi poglavje 2, Opozorila in previdnostni ukrepi) so:

- zvišana raven "ketonskih teles" v urinu ali krvi
- hitra izguba telesne mase,
- slabost ali bruhanje,
- bolečine v trebuhu,
- prekomerna žeja,
- hitro in globoko dihanje,
- zmedenost,
- neobičajna zaspanost ali utrujenost,
- sladek vonj izdihanega zraka, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj urina ali znoja.

To se lahko pojavi ne glede na količino glukoze v krvi. Zdravnik se bo morda odločil, da vam zdravljenje z zdravilom Qtern začasno prekine ali trajno konča.

- **Nekrotizirajoči fasciitis presredka** ali Fournierjeva gangrena, resna okužba mehkega tkiva spolovil ali predela med spolovili in zadnjikom, ki je zelo redka (lahko se pojavi pri največ 1 od 10.000 bolnikov).

Če opazite katerega od opisanih resnih neželenih učinkov, prenehajte jemati zdravilo Qtern in takoj pojdite k zdravniku ali medicinski sestri.

### **Drugi neželeni učinki med jemanjem zdravila Qtern samega ali v kombinaciji z metforminom: Zelo pogosti**

- okužba zgornjih dihal vključno z:
  - okužbo v zgornjem delu prsnega koša ali v pljučih
  - okužbo obnosnih votlin z bolečinami in občutkom polnosti za lici in očmi (sinuzitis)
  - vnetjem v nosu ali žrelu (nazofaringitis) (med znaki so lahko nahod ali vneto žrelo)

### **Pogosti**

- okužba spolovil (glivice) na spolnem udu ali v nožnici (med znaki so lahko draženje, srbenje, nenavaden izcedek ali neprijeten vonj)
- bolečine v hrbtu
- odvajanje več vode (urina) kot po navadi ali potreba po pogostejšem odvajanju vode
- spremenjena količina holesterola ali maščob v krvi (to pokaže preiskava krvi)
- povečanje števila rdečih krvnih celic v krvi (to pokažejo laboratorijske preiskave)
- zmanjšanje ledvičnega očistka kreatinina (to se pokaže v preiskavah) na začetku zdravljenja
- omotica
- utrujenost
- hude bolečine v sklepih (artralgija)
- bolečine v želodcu in težave z želodcem (dispepsija)
- slabost (navzea)
- driska
- vnetje želodca ali črevesa, po navadi zaradi okužbe (gastroenteritis)
- glavobol, bolečine v mišicah (mialgija)
- bruhanje, vnetje želodca (gastritis)
- izpuščaj

### **Občasni**

- žeja
- zaprtost
- prebujanje ponoči, da bi šli na vodo
- suha usta
- zmanjšanje telesne mase
- zvišanje kreatinina (to se pokaže v laboratorijskih preiskavah krvi) na začetku zdravljenja
- zvišanje sečnine (to se pokaže v laboratorijskih preiskavah krvi)
- izpuščaj na koži, ki lahko obsega dvignjene bulice, draženje kože ali neprijetno srbenje
- težave z doseganjem ali vzdrževanjem erekcije (erektilna disfunkcija)
- preobčutljivostne reakcije
- srbenje v predelu spolovil (genitalni pruritus ali vulvovaginalni pruritus) ali nelagodje pri uriniranju

### **Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)**

- mehurji na koži (bulozni pemfigoid)

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v**

**Priloga V.** S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Qtern

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Qtern

- Učinkovini sta saksagliptin in dapagliflozin.  
Ena tableta vsebuje 5 mg saksagliptina v obliki saksagliptinijevega klorida in 10 mg dapagliflozina v obliki dapagliflozin propandiol monohidrata.
- Druge sestavine so:
  - Jedro tablete: mikrokristalna celuloza (E460i), premreženi natrijev karmelozat (E468) (glejte poglavje 2, "Zdravilo Qtern vsebuje natrij"), laktoza (glejte poglavje 2, "Zdravilo Qtern vsebuje lakozo"), magnezijev stearat (E470b), silicijev dioksid, dentalni (E551).
  - Filmska obloga: polivinilalkohol (E1203), makrogol (3350), titanov dioksid (E171), smukec (E553b), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172).
  - črnilo za napis: šelak, indigotin (E132).

### Izgled zdravila Qtern in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete zdravila Qtern 5 mg/10 mg so svetlorjave do rjave bikonveksne, 0,8 cm okrogle filmsko obložene tablete, ki imajo z modrim črnilom na eni strani natisnjeno oznako "5/10" in na drugi strani oznako "1122".

Tablete Qtern 5 mg/10 mg so na voljo v aluminijških pretisnih omotih v velikostih pakiranj po 14, 28 ali 98 filmsko obloženih tablet v koledarskih pretisnih omotih in po 30 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

### Proizvajalec

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Švedska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 2 4455000

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>