

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Qtern 5 mg/10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller saxagliptinhydroklorid motsvarande 5 mg saxagliptin och dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 10 mg dapagliflozin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 40 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Ljusbrun till brun, bikonvex, 0,8 cm rund, filmdragerad tablett med ”5/10” tryckt på ena sidan och ”1122” tryckt på den andra sidan med blå trycksvärta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Qtern, en fast kombination av saxagliptin och dapagliflozin, är avsett för vuxna patienter från 18 års ålder med diabetes mellitus typ 2:

- för att förbättra glykemisk kontroll när metformin och/eller sulfonylurea (SU) och en av Qterns monokomponenter inte ger tillräcklig glykemisk kontroll,
- när behandling redan inletts med dapagliflozin och saxagliptin i fri kombination.

(Tillgängliga data rörande studerade kombinationer finns i avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1.)

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är en tablett på 5 mg saxagliptin/10 mg dapagliflozin en gång dagligen (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Glömd dos

Om en dos glöms och det är ≥ 12 timmar till nästa dos, ska dosen tas. Om en dos glöms och det är < 12 timmar till nästa dos, ska den glömda dosen inte tas. Nästa dos ska tas vid vanlig tidpunkt.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs med hänsyn till njurfunktion.

Qtern ska inte användas hos patienter med en glomerulär filtrationshastighet (GFR) < 45 ml/min eller hos patienter med terminal njursjukdom (ESRD) (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Detta läkemedel kan användas till patienter med milt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska utvärderas innan behandling påbörjas och under behandling. Det rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering rekommenderas baserat på ålder.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för detta läkemedel för barn och ungdomar i åldrarna 0 till < 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Qtern tas oralt en gång om dagen. Den kan tas med eller utan mat när som helst under dagen. Tabletten ska sväljas hel.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, eller anamnes med allvarlig överkänslighetsreaktion, däribland anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock och angioödem, mot någon dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4)-hämmare eller mot någon natrium-glukos ko-transportör 2 (SGLT-2)-hämmare (se avsnitt 4.4, 4.8 och 6.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Akut pankreatit

Användning av DPP-4-hämmare har förknippats med en risk att utveckla akut pankreatit. Patienterna ska informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit: ihållande, svår magsmärta. Om pankreatit misstänks ska behandlingen med detta läkemedel avbrytas. Om akut pankreatit kan bekräftas ska behandlingen med detta läkemedel inte återupptas. Försiktighet ska iakttas för patienter med pankreatit i anamnesen.

Vid erfarenhet efter lansering av saxagliptin har det förekommit spontant rapporterade biverkningar i form av akut pankreatit (se avsnitt 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Den glukossänkande effekten av dapagliflozin är beroende av njurfunktionen och är reducerad hos patienter med GFR < 45 ml/min och saknas sannolikt hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2).

I en studie på patienter med diabetes mellitus typ 2 med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min) fick en större andel patienter som behandlats med dapagliflozin biverkningar i form av ökning av kreatinin, fosfor, parathormon (PTH) och hypotoni, jämfört med placebo.

Detta läkemedel ska inte användas hos patienter med GFR kvarstående < 45 ml/min. Den fasta doskombinationen av saxagliptin/dapagliflozin har inte studerats vid svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) eller vid terminal njursjukdom (ESRD).

Bedömning av njurfunktionen rekommenderas innan behandling med detta läkemedel påbörjas och därefter ska bedömningen av njurfunktionen göras regelbundet som en del av vanlig vård (se avsnitt 4.2 och 5.2). Om njurfunktionen sjunker och kvarstår under GFR < 45 ml/min bör behandlingen med detta läkemedel avbrytas.

Användning till patienter med risk för volymförlust och/eller hypotoni

På grund av dapagliflozins verkningsmekanism, ger detta läkemedel ökad diures vilket kan leda till den måttliga sänkning av blodtrycket som har observerats i kliniska studier (se avsnitt 5.1). Den kan vara mer uttalad hos patienter med mycket höga glukoskoncentrationer i blodet.

Försiktighet ska iakttas hos patienter för vilka ett blodtrycksfall inducerat av dapagliflozin kan utgöra en risk, såsom patienter som får blodtryckssänkande behandling med anamnes på hypotoni eller äldre patienter.

Vid tillstötande tillstånd som kan leda till volymförlust (t.ex. gastrointestinal sjukdom), rekommenderas noggrann övervakning av volymstatus (t.ex. kroppslig undersökning, blodtrycksmätningar, laboratorietester inklusive hematokrit och elektrolyter). Tillfälligt behandlingsavbrott av detta läkemedel rekommenderas för patienter som utvecklar volymförlust tills förlusten har korrigerats (se avsnitt 4.8).

Användning till patienter med nedsatt leverfunktion

Det finns begränsad erfarenhet från kliniska studier av patienter med nedsatt leverfunktion. Exponeringen för dapagliflozin och saxagliptin ökar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2). Den fasta doskombinationen av saxagliptin/dapagliflozin kan användas till patienter med mildt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska utvärderas innan behandling påbörjas och under behandling. Detta läkemedel rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Diabetesketoacidosis

Sällsynta fall av diabetesketoacidosis (DKA), inklusive livshotande och fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med SGLT2-hämmare, inklusive dapagliflozin. Vissa fall var atypiska med endast måttligt förhöjda blodglukosvärden, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det är inte känt om DKA uppträder med större sannolikhet vid högre doser av dapagliflozin.

Risken för diabetesketoacidosis måste beaktas vid icke-specifika symtom som illamående, kräkningar, anorexi, buksmärta, ökad törst, andningssvårigheter, förvirring, onormal trötthet eller sömnighet. Patienterna bör utvärderas för ketoacidosis omedelbart om dessa symtom uppträder, oavsett blodglukosnivå.

Hos patienter där DKA misstänks eller är diagnosticerat ska behandlingen med detta läkemedel avbrytas omedelbart.

Behandlingen ska avbrytas för patienter som är inlagda på sjukhus för större kirurgiska ingrepp eller akuta allvarliga medicinska tillstånd. Provtagning av ketoner rekommenderas för dessa patienter. Mätning av ketonnivåer i blodet istället för urinen är att föredra. Behandlingen med dapagliflozin kan återupptas när ketonvärdena är normala och patientens tillstånd har stabiliserats.

Innan behandling med detta läkemedel sätts in, bör faktorer i patientens anamnes som kan predisponera för ketoacidosis beaktas.

Patienter som kan ha förhöjd risk för DKA är bland annat patienter med låg betacellsfunktionsreserv (t.ex. patienter med typ 2-diabetes och låg C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos vuxna (LADA) eller patienter med pankreatit i anamnesen), patienter med tillstånd som leder till begränsat födointag eller svår dehydrering, patienter för vilka insulindoserna är reducerade samt patienter med ökat insulinbehov på grund av akut medicinsk sjukdom, kirurgi eller alkoholmissbruk. SGLT2-hämmare ska användas med försiktighet för dessa patienter.

Förnyad start av behandling med SGLT2-hämmare för patienter med tidigare DKA under behandling med SGLT2-hämmare rekommenderas inte, om inte någon annan tydligt avgörande orsak identifierats

och åtgärdats.

Säkerhet och effekt för den fasta doskombinationen av saxagliptin/dapagliflozin hos patienter med typ 1-diabetes har inte fastställts och den bör inte användas för behandling av patienter med typ 1-diabetes. I studier med dapagliflozin på patienter med diabetes mellitus typ 1 rapporterades DKA med frekvensen vanlig.

Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)

Fall av nekrotiserande fasciit i perineum (s.k. Fourniers gangrän) har rapporterats efter godkännande för försäljning hos kvinnliga och manliga patienter som tagit SGLT2-hämmare (se avsnitt 4.8). Detta är en sällsynt men allvarlig och potentiellt livshotande biverkning som kräver ett kirurgiskt akutgrepp och antibiotikabehandling.

Patienter ska rådas att söka läkarhjälp om de upplever en kombination av symtom som smärta, ömhet, erytem eller svullnad i genital- eller perinealområdet, tillsammans med feber eller sjukdomskänsla. Observera att urogenital infektion eller perineal abscess kan föregå nekrotiserande fasciit. Vid misstanke om Fourniers gangrän ska Qtern sättas ut och omedelbar behandling (såsom antibiotika och kirurgisk debridering) sättas in.

Överkänslighetsreaktioner

Detta läkemedel får inte användas hos patienter som har haft någon allvarlig överkänslighetsreaktion mot en DPP-4-hämmare eller en SGLT-2-hämmare (se avsnitt 4.3).

Vid erfarenhet efter lansering, inkluderande spontana rapporter och kliniska studier, har följande biverkningar rapporterats vid användning av saxagliptin: allvarliga överkänslighetsreaktioner, däribland anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock och angioödem. Behandlingen med detta läkemedel ska avbrytas om en allvarlig överkänslighetsreaktion misstänks. Händelsen bör utvärderas och alternativ diabetesbehandling ska sättas in (se avsnitt 4.8).

Urinvägsinfektioner

Utsöndring av glukos via urinen kan vara associerad med en ökad risk för urinvägsinfektion. Därför ska ett tillfälligt avbrott av detta läkemedel övervägas vid behandling av pyelonefrit eller urosepsis.

Äldre (≥ 65 år)

Äldre patienter kan ha högre risk för volymförlust och det är mer sannolikt att de behandlas med diuretika.

Det är högre sannolikhet att äldre patienter har nedsatt njurfunktion och/eller behandlas med blodtryckssänkande läkemedel som orsakar förändringar i njurfunktion, såsom angiotensinkonvertashämmare (ACE-1) och angiotensin II typ 1 receptorblockerare (ARB). Samma rekommendationer för övervakning av njurfunktion gäller för äldre patienter som för alla patienter (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.1).

Terapeutisk erfarenhet med detta läkemedel från patienter i åldrarna 65 år och äldre är begränsad och mycket begränsad från patienter i åldrarna 75 och äldre.

Hudbesvär

Ulcerösa och nekrotiska hudlesioner har rapporterats på extremiteter hos apor i icke kliniska toxicitetsstudier med saxagliptin (se avsnitt 5.3). Ingen ökad incidens av hudlesioner observerades i kliniska studier med saxagliptin. Hudutslag har beskrivits i rapporter efter lansering av DPP-4-hämmare. Hudutslag är också känt som en biverkning av detta läkemedel (se avsnitt 4.8). Därför rekommenderas, i enlighet med den rutinmässiga vården av diabetespatienten, kontroll av

hudbesvär såsom blåsor, sår eller utslag.

Bullös pemfigoid

Fall av bullös pemfigoid som krävt sjukhusvistelse vid användning av DPP-4-hämmare, inklusive saxagliptin, har rapporterats efter introduktion på marknaden. I rapporterade fall svarade patienter vanligtvis på topikal eller systemisk immunsuppressiv behandling och utsättning av DPP-4-hämmare. Om en patient som får saxagliptin utvecklar blåsor eller erosioner och bullös pemfigoid misstänks, ska behandling med detta läkemedel avbrytas och remiss till en dermatolog bör övervägas för diagnostik och lämplig behandling (se avsnitt 4.8).

Hjärtsvikt

Erfarenhet med dapagliflozin i New York Heart Association (NYHA) klass IV är begränsad. Erfarenhet är begränsad med saxagliptin i NYHA klass III-IV.

I SAVOR-studien sågs en liten ökning av frekvensen av sjukhusvister för hjärtsvikt hos saxagliptinbehandlade patienter jämfört med placebo, även om något orsakssamband inte har fastställts (se avsnitt 5.1). Ytterligare analys indikerade inte någon differentiell effekt mellan NYHA klasserna.

Försiktighet är motiverad om den fasta doskombinationen av saxagliptin/dapagliflozin används hos patienter med kända riskfaktorer för sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, såsom anamnes på hjärtsvikt eller måttligt till svårt nedsatt njurfunktion. Patienter ska informeras om de karakteristiska symtomen på hjärtsvikt och uppmanas att omedelbart rapportera sådana symtom.

Artralgi

Ledsmärta, som kan vara svår, har rapporterats i rapporter efter lansering av DPP-4-hämmare (se avsnitt 4.8). Patienterna upplevde symptomlindring efter utsättning av läkemedlet och vissa upplevde att symtomen återkom vid återinförande av samma eller annan DPP-4-hämmare. Symtomdebut efter påbörjad behandling kan ske snabbt eller efter längre behandlingsperioder. Om en patient uppvisar svår ledsmärta ska fortsatt behandling bedömas individuellt.

Patienter med nedsatt immunförsvar

Patienter med nedsatt immunförsvar, såsom patienter som har genomgått organtransplantation eller patienter som diagnostiserats med humant immunbristsyndrom, har inte studerats i det kliniska programmet med saxagliptin. Effekt- och säkerhetsprofilen för den fasta doskombinationen saxagliptin/dapagliflozin hos dessa patienter har därför inte fastslagits.

Amputationer av nedre extremitet

En ökning av antalet fall av amputationer i de nedre extremiteterna (främst av tår) har observerats i pågående kliniska långtidsstudier med en annan SGLT2-hämmare. Det är inte känt om det utgör en klasseffekt. Liksom för alla diabetespatienter är det viktigt att ge patienten råd om regelbunden förebyggande fotvård.

Användning med läkemedel som är kända för att orsaka hypoglykemi

Både saxagliptin och dapagliflozin kan individuellt öka risken för hypoglykemi då de kombineras med en insulinsekretagog. Om detta läkemedel används i kombination med en insulinsekretagog (sulfonylurea) kan en lägre dos av sulfonylurea krävas för att minimera risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.8).

Laboratorieanalyser av urin

På grund av dapagliflozins verkningsmekanism kommer uringlukostest att utfalla positivt för patienter som tar detta läkemedel.

Användning tillsammans med potenta CYP3A4-inducerare

Användning av CYP3A4-inducerare som karbamazepin, dexametason, fenobarbital, fenytoin och rifampicin kan minska den glykossänkande effekten av detta läkemedel. Glykemisk kontroll ska utvärderas då det används tillsammans med potenta CYP3A4/5-inducerare (se avsnitt 4.5).

Laktos

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Diuretika

Dapagliflozin kan öka den diuretiska effekten av tiazid och loopdiuretika och öka risken för dehydrering och hypotoni (se avsnitt 4.4).

Användning med läkemedel som är kända för att orsaka hypoglykemi

Om detta läkemedel används i kombination med en insulinsekretagog (sulfonylurea) kan en lägre dos av sulfonylurea krävas för att minimera risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Saxagliptin: Metabolismen av saxagliptin medieras primärt via cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozin: Metabolismen av dapagliflozin sker primärt via glukuronidkonjugering medierat av UDP glukuronosyltransferas 1A9 (UGT1A9).

Interaktioner med andra orala antidiabetika eller kardiovaskulära läkemedel

Saxagliptin: Saxagliptin ändrade inte påtagligt farmakokinetiken för dapagliflozin, metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoxin, diltiazem eller simvastatin. Dessa läkemedel ändrade inte farmakokinetiken för saxagliptin eller dess främsta aktiva metabolit.

Dapagliflozin: Dapagliflozin ändrade inte påtagligt farmakokinetiken för saxagliptin, metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepiride, voglibos, hydroklorotiazid, bumetanid, valsartan eller simvastatin. Dessa läkemedel ändrade inte farmakokinetiken för dapagliflozin.

Effekten av andra läkemedel på saxagliptin eller dapagliflozin

Saxagliptin: Samtidig administrering av saxagliptin med den moderata hämmaren av CYP3A4/5, diltiazem, ökade saxagliptins C_{max} och AUC med 63 % respektive 2,1 gånger och de motsvarande värdena för den aktiva metaboliten minskade med 44 % respektive 34 %. Dessa farmakokinetiska effekter är inte kliniskt signifikanta och kräver inte dosjustering.

Samtidig administrering av saxagliptin med den potenta hämmaren av CYP3A4/5, ketokonazol, ökade saxagliptins C_{max} och AUC med 62 % respektive 2,5 gånger och de motsvarande värdena för den

aktiva metaboliten minskade med 95 % respektive 88 %. Dessa farmakokinetiska effekter är inte kliniskt signifikanta och kräver inte dosjustering.

Samtidig administrering av saxagliptin med den potenta induceraren av CYP3A4/5, rifampicin, minskade saxagliptins $C_{\max}$ och AUC med 53 % respektive 76 %. Exponering för den aktiva metaboliten och plasma DPP-4-aktivitetshämningen över ett dosintervall påverkades inte av rifampicin (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av saxagliptin och annan CYP3A4/5-inducerare än rifampicin (såsom karbamazepin, dexametazon, fenobarbital och fenytoin) har inte studerats och kan resultera i en reducerad plasmakoncentration av saxagliptin och en ökning av dess främsta metabolit. Glykemisk kontroll ska noggrant utvärderas då saxagliptin används tillsammans med potenta CYP3A4/5-inducerare.

I studier utförda på friska frivilliga försökspersoner förändrades inte farmakokinetiken för saxagliptin eller dess huvudmetabolit på något betydelsefullt sätt av metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoxin, simvastatin, omeprazol, antacida eller famotidin.

Dapagliflozin: Efter samtidig administrering av dapagliflozin tillsammans med rifampicin (en inducerare av olika aktiva transportörer och läkemedelsmetaboliserande enzymer) observerades 22 % minskning av systemisk exponering (AUC) för dapagliflozin, men utan någon kliniskt betydelsefull effekt på glukosutsöndringen i urinen under 24 timmar. Ingen dosjustering rekommenderas. Någon kliniskt relevant effekt tillsammans med andra inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital) förväntas inte.

Efter samtidig administrering av dapagliflozin och mefenamsyra (en hämmare av UGT1A9) sågs en 55 % ökning av den systemiska exponeringen för dapagliflozin, men utan någon kliniskt betydelsefull effekt på glukosutsöndringen i urin under 24-timmar.

Effekten av saxagliptin eller dapagliflozin på andra läkemedel

Saxagliptin: Saxagliptin ändrade inte påtagligt farmakokinetiken för metformin, glibenklamid (ett CYP2C9-substrat), pioglitazon [ett CYP2C8- (främst) och CYP3A4- (mindre) substrat], digoxin (ett P-gp-substrat), simvastatin (ett CYP3A4-substrat), de aktiva komponenterna i ett kombinerat oralt preventivmedel (etinylöstradiol och norgestimat), diltiazem eller ketokonazol.

Dapagliflozin: Dapagliflozin kan öka den renala utsöndringen av litium och litiumnivåerna i blodet kan minska. Serumkoncentrationen av litium ska övervakas mer frekvent efter insättning av dapagliflozin. Patienten ska hänvisas till läkaren som ordinerade litium för övervakning av serumkoncentrationen av litium.

I interaktionsstudier som utförts på friska försökspersoner där huvudsakligen engångsdoser använts, förändrade inte dapagliflozin farmakokinetiken för metformin, pioglitazon [ett CYP2C8 (främst) och CYP3A4 (mindre) substrat], sitagliptin, glimepirid (ett CYP2C9-substrat), hydroklortiazid, bumetanid, valsartan, digoxin (ett P-gp-substrat) eller warfarin (S-warfarin, ett CYP2C9-substrat) eller de antikoagulatoriska effekterna av warfarin enligt mätning av INR. Kombinationen av en engångsdos av dapagliflozin 20 mg och simvastatin (ett CYP3A4-substrat) resulterade i en 19 % ökning av AUC för simvastatin och en 31 % ökning av AUC för simvastatinsyra. Ökningen av exponeringen för simvastatin och simvastatinsyra anses inte vara kliniskt relevant.

Interferens med analys av 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Övervakning av glykemisk kontroll med analys av 1,5-AG rekommenderas inte eftersom mätningar av 1,5-AG är otillförlitliga när det gäller att bedöma glykemisk kontroll hos patienter som tar SGLT2-hämmare. Användning av andra metoder för att övervaka glykemisk kontroll rekommenderas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av saxagliptin och dapagliflozin hos gravida kvinnor. Djurstudier med saxagliptin har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser (se avsnitt 5.3). Studier med dapagliflozin på råttor har påvisat toxicitet på njurar under utveckling under den tidsperiod som motsvarar den andra och tredje trimestern av graviditet hos människa (se avsnitt 5.3). Qtern ska därför inte användas under graviditet. Om graviditet upptäcks ska behandling med Qtern avbrytas.

Amning

Det är okänt om saxagliptin och dapagliflozin och/eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat utsöndring av saxagliptin och/eller metabolit till modersmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data på djur har visat utsöndring av dapagliflozin/metaboliter i mjolk, samt farmakologiskt medierade effekter hos diande avkomma (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Qtern ska inte användas under amning.

Fertilitet

Effekten av saxagliptin och dapagliflozin på fertiliteten hos människor har inte studerats. Hos han- och honråttor visade dapagliflozin inga effekter på fertiliteten vid någon av de doser som testades. Effekter på fertiliteten observerades hos han- och honråttor vid höga doser saxagliptin som gav uppenbara tecken på toxicitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Qtern har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner bör man beakta att yrsel har rapporterats i studier på kombinerad användning av saxagliptin och dapagliflozin. Dessutom bör patienterna varnas för risken för hypoglykemi om de används i kombination med andra diabetesläkemedel som är kända för att orsaka hypoglykemi (t.ex. sulfonylurea).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen för saxagliptin plus dapagliflozin

Kombinationen saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg hos 1 169 vuxna med diabetes mellitus typ 2 (T2DM) och otillräcklig glykemisk kontroll på metformin har utvärderats i tre randomiserade, dubbelblinda, aktivt/placebokontrollerade, parallellgrupps, multicenter fas 3 kliniska prövningar i upp till 52 veckor (se avsnitt 5.1). Den sammanslagna säkerhetsanalysen omfattade 3 behandlingsgrupper: saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin (492 patienter), saxagliptin plus metformin (336 patienter) och dapagliflozin plus metformin (341 patienter). Säkerhetsprofilen för den kombinerade användningen av saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin kunde jämföras med de biverkningar som identifierats för de enskilda komponenterna.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna relaterade till Qtern är övre luftvägsinfektion (mycket vanliga), hypoglykemi när det används tillsammans med SU (mycket vanliga) och urinvägsinfektion (vanliga). Diabetisk ketoacidosis är sällsynt förekommande (se avsnitt 4.4).

Tabellista med biverkningar

Biverkningarna presenteras i tabell 1. Säkerhetsprofilen baseras på de sammanställda uppgifterna från poolad säkerhetsdata från kliniska prövningar med kombinationen saxagliptin/dapagliflozin, och även kliniska prövningar, säkerhetsstudier efter godkännande för försäljning samt erfarenheter efter införandet på marknaden för de individuella monokomponenterna. Biverkningarna är listade enligt

organsystemklass (SOC) och frekvens. Frekvenskategorierna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Sammanställning av rapporterade biverkningar

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga ^A	Mindre vanliga ^B	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion ¹	Urinvägsinfektion ² , vulvovaginit, balanit och relaterade genitala infektioner ³ , gastroenterit ^D	Svampinfektion		Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän) ^{C,F,7}	
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner ^C	Anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock ^C		
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi ^D (vid användning tillsammans med SU)	Dyslipidemi ⁴	Volymförlust ^F , törst	Diabetisk ketoacidosis ^{F,G,7}		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel				
Magtarmkanalen		Magsmärtor ^C , diarré, dyspepsi ^D , gastrit ^D , illamående ^C , kräkningar ^D	Förstoppning, muntorrhet, pankreatit ^C			
Hud och subkutan vävnad		Utslag ⁵	Dermatit ^C , prurit ^C , urticaria ^C	Angioödem ^C		Bullös pemfigoid ^{C,7}
Muskuloskeletalsystemet och bindväv		Artralgi, ryggsmärta, myalgi ^D				
Njurar och urinvägar		Dysuri, polyuri ^{D,6}	Nokturi		Tubulointerstitiell nefrit	
Reproduktionen och bröstkörteln			Erektildysfunktion, genital klåda, vulvovaginal klåda			
Allmänna symtom och symtom vid administreringen		Trötthet ^D , perifert ödem ^D				
Undersökningar		Sänkt kreatininclearance i	Förhöjt blodkreatinin under initial			

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga ^A	Mindre vanliga ^B	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		njure under initial behandling ^F , förhöjd hematokrit ^E	behandling ^F , förhöjd blodurea, viktminskning			

^A Biverkningar som rapporterats hos ≥ 2 % av patienterna som behandlades med den kombinerade användningen av saxagliptin + dapagliflozin i den poolade säkerhetsanalysen, eller som rapporterades hos < 2 % i den poolade säkerhetsanalysen baserades på data för de individuella monokomponenterna.

^B Frekvenserna för alla mindre vanliga biverkningar baserades på data för de individuella monokomponenterna.

^C Biverkning kommer från övervakningsdata efter införande på marknaden för saxagliptin eller dapagliflozin.

^D Biverkningar rapporterades hos ≥ 2 % hos patienterna med endera monokomponenten, men inte i den poolade analysen.

^E Hematokritvärden på > 55 % rapporterades hos 1,3 % av patienterna som behandlades med dapagliflozin 10 mg mot 0,4 % hos placebopatienter.

^F Frekvensen baseras på händelser i det kliniska programmet för dapagliflozin.

^G Rapporterat i den kardiovaskulära utfallsstudien med dapagliflozin hos patienter med typ 2-diabetes (DECLARE). Frekvensen baseras på antal fall per år.

¹ Övre luftvägsinfektion inkluderar följande föredragna termer: nasofaryngit, influensa, övre luftvägsinfektion, faryngit, rinit, sinuit, bakteriell faryngit, tonsillit, akut tonsillit, laryngit, viral faryngit och viral övre luftvägsinfektion.

² Urinvägsinfektion inkluderar följande föredragna termer: urinvägsinfektion, *Escherichia* urinvägsinfektion, pyelonefrit och prostatit.

³ Vulvovaginit, balanit och tillhörande genital infektion inkluderar följande föredragna termer: vulvovaginal svampinfektion, balanopostit, genital svampinfektion, vaginal infektion och vulvovaginit.

⁴ Dyslipidemi inkluderar följande föredragna termer: dyslipidemi, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi.

⁵ Utslag har rapporterats vid användning av saxagliptin och dapagliflozin efter införandet på marknaden. Föredragna termer, listade i frekvensordning, har rapporterats i kliniska studier för dapagliflozin: utslag, generaliserat utslag, pruritiskt utslag, makulärt utslag, makulo-papulärt utslag, pustulärt utslag, vesikulärt utslag och erytematöst utslag.

⁶ Polyuri inkluderar följande föredragna termer: polyuri och pollakiuri.

⁷ Se avsnitt 4.4.

SU = sulfonylurea

Beskrivning av utvalda biverkningar

Vulvovaginit, balanit och relaterade genitala infektioner

Kombinationen saxagliptin/dapagliflozin: De rapporterade biverkningarna vulvovaginit, balanit och relaterade genitala infektioner från den poolade säkerhetsanalysen reflekterade säkerhetsprofilen för dapagliflozin. Biverkningen genital infektion rapporterades hos 3,0 % av patienterna i gruppen saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin, 0,9 % i gruppen saxagliptin plus metformin och 5,9 % av patienterna i gruppen dapagliflozin plus metformin. De flesta genitala infektionerna rapporterades hos kvinnor (84 % av patienterna med genital infektion), var lindriga eller måttliga vad gäller intensitet, med enstaka förekomst, och de flesta patienterna fortsatte med behandlingen.

Vid behandling med dapagliflozin har fall av fimos/förvärvad fimos rapporterats samtidigt med genitala infektioner, och i vissa fall krävdes omskärelse.

Hypoglykemi

I den poolade säkerhetsanalysen var den totala incidensen för hypoglykemi (alla rapporterade händelser inklusive dem med FPG $\leq 3,9$ mmol/l från centrallaboratorium) 2 % hos patienter som behandlades med saxagliptin 5 mg plus dapagliflozin 10 mg plus metformin (kombinationsbehandling), 0,6 % i gruppen med saxagliptin plus metformin och 2,3 % i gruppen dapagliflozin plus metformin.

I en 24-veckors studie där kombinationen saxagliptin och dapagliflozin plus metformin med eller utan SU jämfördes med insulin plus metformin med eller utan SU, var den totala incidensen av

hypoglykemi hos patienter utan bakgrundsbehandling med SU 12,7 % för kombinationen jämfört med 33,1 % för insulin. Den totala incidensen av hypoglykemi i två 52-veckors studier där kombinationsbehandling jämfördes med glimepirid (SU) var: i den första studien, 4,2 % för kombinationsbehandlingen jämfört med 27,9 % för glimepirid plus metformin och 2,9 % för dapagliflozin plus metformin; i den andra studien, 18,5 % för kombinationsbehandlingen jämfört med 43,1 % för glimepirid plus metformin.

Volymförlust

Kombinationen saxagliptin/dapagliflozin: Episoder som tyder på volymförlust (hypotension, uttorkning och hypovolemi) rapporterades hos två patienter (0,4 %) i gruppen med saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin (allvarlig biverkning [SAE] med synkope och en biverkning relaterad till minskad urinutsöndring), och 3 patienter (0,9 %) i gruppen dapagliflozin plus metformin (två biverkningar med synkope och en med hypotension).

Biverkningar relaterade till nedsatt njurfunktion

Kombinationen saxagliptin/dapagliflozin: I den poolade säkerhetsanalysen var förekomsten av biverkningar relaterade till nedsatt njurfunktion 2,0 % hos patienter i gruppen saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin, 1,8 % hos patienter i gruppen saxagliptin plus metformin, och 0,6 % hos patienter i gruppen dapagliflozin plus metformin. Patienter med biverkningen nedsatt njurfunktion hade lägre genomsnittliga eGFR-värden vid utgångsvärdet med 61,8 ml/min/1,73 m² jämfört med 93,6 ml/min/1,73 m² i den totala populationen. Majoriteten av dessa biverkningar ansågs vara icke allvarliga, milda eller måttliga i intensitet, och var övergående. Förändringen i genomsnittligt eGFR från utgångsvärdet vid vecka 24 var -1,17 ml/min/1,73 m² i gruppen saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin, -0,46 ml/min/1,73 m² i gruppen saxagliptin plus metformin, och 0,81 ml/min/1,73 m² i gruppen dapagliflozin plus metformin.

Dapagliflozin: Biverkningar relaterade till ökning i kreatinin har rapporterats för dapagliflozin som monokomponent. Ökningarna i kreatinin var generellt övergående under kontinuerlig behandling eller reversibla efter behandlingens slut.

Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)

Fall av nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän) har rapporterats efter godkännande för försäljning hos patienter som tagit SGLT2-hämmare, inklusive dapagliflozin (se avsnitt 4.4).

I den kardiovaskulära utfallsstudien (DECLARE) med dapagliflozin som inkluderade 17 160 patienter med diabetes mellitus typ 2 och en median exponeringstid på 48 månader, rapporterades totalt 6 fall av Fourniers gangrän, ett i gruppen med dapagliflozinbehandling och 5 i placebogruppen.

Diabetesketoacidosis

I den kardiovaskulära utfallsstudien (DECLARE) med dapagliflozin, med en median exponeringstid på 48 månader, rapporterades DKA-händelser hos 27 patienter i gruppen dapagliflozin 10 mg och hos 12 patienter i placebogruppen. Händelserna inträffade jämnt fördelade över studieperioden. Av de 27 patienterna med DKA-händelser i dapagliflozingruppen hade 22 samtidig behandling med insulin vid tidpunkten för händelsen. Utlösande faktorer för DKA var som förväntat i en population med diabetes mellitus typ 2 (se avsnitt 4.4).

Urinvägsinfektioner

Kombinationen saxagliptin/dapagliflozin: I den poolade säkerhetsanalysen balanserades urinvägsinfektioner i de 3 behandlingsgrupperna: 5,7 % i gruppen saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin, 7,4 % i gruppen saxagliptin plus metformin och 5,6 % i gruppen dapagliflozin plus metformin. En patient i gruppen saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin upplevde den allvarliga biverkningen pyelonefrit och avbröt behandlingen. De flesta urinvägsinfektionerna rapporterades hos kvinnor (81 % av patienter med urinvägsinfektioner), var lindriga eller måttliga vad gäller intensiteten, med enstaka förekomst, och de flesta patienterna fortsatte behandlingen.

Laboratorieundersökningar

Minskning i antalet lymfocyter

Saxagliptin: I en poolad analys av 5 placebokontrollerade studier observerades en liten minskning i absolut antal lymfocyter, ca 100 celler/µl jämfört med placebo. Genomsnittligt antal absoluta lymfocyter bibehölls stabilt vid daglig dosering i upp till 102 veckor. Denna minskning i genomsnittligt absolut antal lymfocyter associerades inte med kliniskt relevanta biverkningar.

Lipider

Kombinationen saxagliptin/dapagliflozin: Data från behandlingsarmarna saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin i tre fas 3-studier visade trender med genomsnittliga procentuella ökningar från utgångsvärdet (avrundat till närmaste tiondel) i totalt kolesterol, (från 0,4 % till 3,8 %), LDL-kolesterol (från 2,1 % till 6,9 %) och HDL-kolesterol (från 2,3 % till 5,4 %) tillsammans med genomsnittliga procentuella sänkningar från utgångsvärdet i triglycerider (från -3,0 % till -10,8 %).

Särskilda populationer

Äldre

Kombinationen saxagliptin/dapagliflozin: Av de 1169 patienter som inkluderats i poolad säkerhetsdata från 3 kliniska studier var 1007 patienter (86,1 %) < 65 år, 162 patienter (13,9 %) i åldrarna ≥ 65 år och 9 patienter (0,8 %) var i åldern ≥ 75 år. I allmänhet var de vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter ≥ 65 år likartade dem i åldrarna < 65 år. Terapeutisk erfarenhet från patienter i åldrarna 65 år och äldre är begränsad och mycket begränsad hos patienterna i åldrarna 75 år och äldre.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen tillgänglig information om överdosering med den fasta kombinationen saxagliptin/dapagliflozin. Vid en överdos ska lämplig understödande behandling sättas in som dikteras av patientens kliniska status.

Saxagliptin

Saxagliptin hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på QTc-intervallet eller hjärtfrekvensen vid orala doser upp till 400 mg dagligen i 2 veckor (80 gånger den rekommenderade dosen). Saxagliptin och dess huvudmetabolit avlägsnas genom hemodialys (23 % av dosen under fyra timmar).

Dapagliflozin

Dapagliflozin visade inte på någon toxicitet hos friska frivilliga som erhöll orala singeldoser upp till 500 mg (50 gånger maximalt rekommenderad dos till människa). Dessa patienter hade detekterbar glukos i urinen vid en dosrelaterad tidsperiod (minst 5 dagar för 500 mg dosen), det rapporterades inga fall av dehydrering, hypotension eller elektrolytobalans samt ingen kliniskt betydelsefull effekt på QTc-intervallet. Incidensen för hypoglykemi var liknande som för placebo. I kliniska studier med dosering upp till 100 mg en gång dagligen (10 gånger maximal rekommenderad dosering) i två veckor hos friska frivilliga och hos patienter med typ 2 diabetes var incidensen av hypoglykemi lätt förhöjd jämfört med placebo och inte dosrelaterad. Biverkningsfrekvenserna inklusive dehydrering eller hypotension var liknande som för placebo och det fanns inga kliniskt betydelsefulla dosrelaterade förändringar på laboratorieparametrarna, inklusive serum-elektrolyter och biomarkörer för njurfunktionen. Avlägsnande av dapagliflozin genom hemodialys har inte studerats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel. Kombinationen orala blodglukossänkande läkemedel, ATC-kod: A10BD21

Verkningsmekanism

Detta läkemedel kombinerar saxagliptin och dapagliflozin med kompletterande verkningsmekanismer för att förbättra glykemisk kontroll. Saxagliptin förbättrar genom den selektiva hämningen av dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4) den glukos-medierade insulinsekretionen (inkretineffekt). Dapagliflozin, en selektiv hämmare av natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2), hämmar återabsorptionen av glukos i njurarna oberoende av insulin. Verkningsmekanismen för båda läkemedlen regleras av plasmaglukosnivåerna.

Saxagliptin

Saxagliptin är en ytterst potent (K_i : 1,3 nM), selektiv reversibel och kompetitiv hämmare av DPP-4, ett enzym som ansvarar för nedbrytningen av inkretinhormoner. Detta resulterar i en glukosberoende ökning av insulinsekretionen och sålunda sänkning av glukoskoncentration vid faste- och postprandiella glukoskoncentrationer.

Dapagliflozin

Dapagliflozin är en ytterst potent (K_i : 0,55 nM), selektiv och reversibel hämmare av SGLT2.

Hämning av SGLT2 med dapagliflozin minskar återabsorptionen av glukos från den glomerulära filtrationen i proximala renala tubuli med en samtidig minskning av återabsorption av natrium som leder till utsöndring av glukos via urinen och osmotisk diures. Dapagliflozin ökar därför tillförseln av natrium till distala tubuli, vilket ökar tubuloglomerulär feedback och minskar intraglomerulärt tryck. Detta i kombination med osmotisk diures leder till en minskning av volymöverbelastning, minskat blodtryck och lägre pre- och afterload, vilket kan ha fördelaktiga effekter på kardiell remodelering och diastolisk funktion och för att bibehålla njurfunktionen. De kardiella och renala fördelarna med dapagliflozin är inte enbart beroende av den blodglukossänkande effekten. Andra effekter inkluderar en ökning av hematokrit och minskning av kroppsvikt.

Dapagliflozin förbättrar plasmaglukosnivåerna både vid fasta och postprandiellt genom att minska återabsorptionen av glukos i njurarna, vilket leder till utsöndring av glukos via urinen. Denna glukosutsöndring (glukuretisk effekt) observeras efter den första dosen, fortsätter under det 24 timmar långa doseringsintervallet och bibehålls under behandlingens varaktighet. Mängden glukos som avlägsnas via njuren genom den här mekanismen är beroende av blodglukoskoncentrationen och GFR. Således har dapagliflozin låg benägenhet att orsaka hypoglykemi hos personer med normalt blodglukos. Dapagliflozin minskar inte den normala endogena glukosproduktionen som respons på hypoglykemi. Dapagliflozin verkar oberoende av insulinsekretion och insulineffekt. I kliniska studier med dapagliflozin har en förbättring vid bedömning med homeostasmodellen av betacellsfunktion (HOMA-betacell) observerats.

SGLT2 uttrycks selektivt i njuren. Dapagliflozin hämmar inte andra glukotransportörer som är viktiga för glukotransport till perifera vävnader och är > 1 400 gånger mer selektivt för SGLT2 jämfört med SGLT1, den viktigaste transportören i tarmen ansvarig för glukosabsorption.

Farmakodynamisk effekt

Hos patienter med typ 2 diabetes ledde administrering av saxagliptin till hämning av DPP-4-enzymaktivitet under en 24 timmars period. Hämningen av plasma DPP-4-aktivitet under minst 24 timmar efter oral administrering av saxagliptin beror på hög potens, hög affinitet och förlängd bindning av saxagliptin till det aktiva bindningsstället. Efter en oral glukosbelastning, resulterade denna DPP-4-hämning i en 2- till 3-faldig ökning av de cirkulerande nivåerna av

glukagonliknande peptid 1 (GLP 1) och glukosberoende insulinotropisk polypeptid (GIP), minskade glukagonkoncentrationer och ökade glukosberoende betacellsvar, vilket resulterade i högre koncentrationer av insulin och C-peptider. Ökningen av insulin från betaceller i pankreas och minskningen av glukagon från alfacellerna i pankreas, associerades med lägre koncentrationer av fastglukos och minskad glukosvariabilitet efter en oral glukosbelastning eller en måltid.

Dapagliflozins glukuretiska effekt observeras efter den första dosen, fortsätter under det 24 timmar långa doseringsintervallet och kvarstår under behandlingen. En ökning av mängden glukos som utsöndras i urinen observerades hos friska försöksdeltagare och hos patienter med diabetes mellitus typ 2 efter administrering av dapagliflozin. Cirka 70 g glukos utsöndrades i urinen per dag (motsvarande 280 kcal/dag) vid en dos på 10 mg dapagliflozin per dag hos patienter med diabetes mellitus typ 2 under 12 veckor. Evidens för kvarstående glukosutsöndring observerades hos patienter med typ 2 diabetes mellitus som fick dapagliflozin 10 mg per dag i upp till 2 år. Även utsöndringen av urinsyra i urinen ökades kortvarigt (i 3 till 7 dagar) och åtföljdes av en kvarstående minskning av urinsyrakoncentrationen i serum. Vid 24 veckor, uppgick minskningen av urinsyrakoncentrationen i serum till mellan -48,3 till -18,3 mikromol/l (-0,87 till -0,33 mg/dl).

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt för en fast doskombination på 5 mg saxagliptin/10 mg dapagliflozin har utvärderats i tre randomiserade, dubbelblinda aktiva/placebo-kontrollerade fas 3 kliniska studier hos 1 169 vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2. En studie med saxagliptin och dapagliflozin som gavs samtidigt, som tillägg till metformin, varade i 24 veckor. Två tilläggsbehandlingsstudier, vilka lade antingen dapagliflozin till saxagliptin plus metformin eller saxagliptin till dapagliflozin plus metformin, utfördes också i 24 veckor följt av en 28 veckors förlängningsperiod. Säkerhetsprofilen för den kombinerade användningen av saxagliptin plus dapagliflozin i dessa studier i upp till 52 veckor kunde jämföras med säkerhetsprofilerna för de enskilda komponenterna.

Glykemisk kontroll

Samtidig behandling med saxagliptin och dapagliflozin hos patienter otillräckligt kontrollerade med metformin

Totalt 534 vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2 och en inadekvat glykemisk kontroll med endast metformin ($HbA1c \geq 8\%$ och $\leq 12\%$) deltog i denna 24-veckors randomiserade, dubbelblinda, aktivt kontrollerad superiority-studie för att jämföra kombinationen saxagliptin och dapagliflozin som samtidigt tillägg till metformin, jämfört med saxagliptin (DPP-4-hämmare) eller dapagliflozin (SGLT-2-hämmare) som tillägg till metformin. Patienterna randomiserades till en av tre dubbelblinda behandlingsgrupper för att få saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg som tillägg till metformin, saxagliptin 5 mg och placebo som tillägg till metformin eller dapagliflozin 10 mg och placebo som tillägg till metformin.

Gruppen saxagliptin och dapagliflozin uppnådde en signifikant större minskning av HbA1c jämfört antingen med saxagliptin-gruppen eller med dapagliflozin-gruppen vecka 24 (se tabell 2).

Tabell 2. HbA1c vid vecka 24 i en aktivt kontrollerad studie där kombinationen saxagliptin och dapagliflozin samtidigt som tillägg till metformin jämfördes med antingen saxagliptin eller dapagliflozin som tillägg till metformin

Effektparameter	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²	Saxagliptin 5 mg + metformin N=176 ²	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²
HbA1c (%) vid vecka 24¹			
Utgångsvärde (medeltal)	8,93	9,03	8,87
Förändring från utgångsvärdet (justerat medeltal ³) (95 % konfidensintervall [KI]))	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)

Skilnad från saxagliptin + metformin (justerat medeltal ³) (95 % KI)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Skilnad från dapagliflozin + metformin (justerat medeltal ³) (95 % KI)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

¹. LRM = longitudinellt upprepade mätningar (med användning av värden före rescuebehandling).

². Randomiserade och behandlade patienter.

³. Minsta kvadratmedelvärde justerat för utgångsvärde.

⁴. p-värde < 0,0001.

⁵. p-värde = 0,0166.

De flesta patienterna i denna studie hade ett utgångsvärde på > 8 % i HbA1c (se tabell 3). Kombinationen saxagliptin och dapagliflozin som tillägg till metformin visade konsekvent en större minskning av HbA1c oberoende av utgångsvärdet för HbA1c jämfört med saxagliptin eller dapagliflozin ensamt som tillägg till metformin. I separata förspecifierade undergruppsanalyser var den genomsnittliga minskningen från utgångsvärdet för HbA1c vanligtvis större för patienter med högre HbA1c-utgångsvärden.

Tabell 3. HbA1c-delgruppsanalys med HbA1c-utgångsvärde vecka 24 i randomiserade patienter

Behandlingar	Justerad medeländring från utgångsvärdet med HbA1c-utgångsvärde		
	< 8,0 %	≥ 8 % till < 9,0 %	≥ 9,0 %
Saxagliptin + dapagliflozin + metformin Justerad medelförändring från utgångsvärdet (95 % KI)	-0,80 (n=37) (-1,12, -0,47)	-1,17 (n=56) (-1,44, -0,90)	-2,03 (n=65) (-2,27, -1,80)
Saxagliptin + metformin Justerad medelförändring från utgångsvärdet (95 % KI)	-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 Justerad genomsnittlig förändring från utgångsvärdet (95 % KI)	-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 = antalet patienter som inte saknar utgångsvärde och ett värde vecka 24.

Andelen patienter som uppnådde HbA1c < 7 %

Fyrtioett komma fyra procent (41,4 %) (95 % KI [34,5, 48,2]) av patienterna i kombinationsgruppen saxagliptin och dapagliflozin uppnådde HbA1c-nivåer under 7 % jämfört med 18,3 % (95 % KI [13,0, 23,5]) hos patienter i gruppen saxagliptin och 22,2 % (95 % KI [16,1, 28,3]) hos patienter i gruppen dapagliflozin.

Tilläggsbehandling med dapagliflozin hos patienter otillräckligt kontrollerad på saxagliptin plus metformin

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 24-veckors studie jämförde det sekventiella tillägget av 10 mg dapagliflozin till 5 mg saxagliptin och metformin till tillägget av placebo till 5 mg saxagliptin (DPP-4-hämmare) och metformin hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c ≥ 7 % och ≤ 10,5 %). Trehundratjugo (320) patienter randomiserades jämnt antingen till behandlingsgruppen dapagliflozin som tillägg till saxagliptin plus metformin eller till behandlingsgruppen placebo plus saxagliptin plus metformin. De patienter som fullföljde den

inledande studieperioden på 24 veckor var berättigade till att gå med i en kontrollerad 28 veckors förlängningsstudie (52 veckor totalt).

Gruppen med dapagliflozin som sekventiellt tillägg till saxagliptin och metformin uppnådde statistiskt signifikanta (p -värde $< 0,0001$) sänkningar av HbA1c jämfört med gruppen med placebo sekventiellt som tillägg till saxagliptin plus metformin vecka 24 (se tabell 4). Den sänkning av HbA1c som observerades vecka 24 kvarstod vid vecka 52.

Tilläggsbehandling med saxagliptin hos patienter som var otillräckligt kontrollerade på dapagliflozin plus metformin

En randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad 24-veckors studie utfördes på patienter med diabetes mellitus typ 2 och otillräcklig glykemisk kontroll ($\text{HbA1c} \geq 7\%$ och $\leq 10,5\%$) med metformin och dapagliflozin. Det sekventiella tillägget av 5 mg saxagliptin till 10 mg dapagliflozin och metformin jämfördes med tillägget av placebo till 10 mg dapagliflozin och metformin. 153 patienter randomiserades till behandlingsgruppen saxagliptin som tillägg till dapagliflozin plus metformin och 162 patienter randomiserades till behandlingsgruppen placebo som tillägg till dapagliflozin plus metformin. De patienter som fullföljde den inledande 24-veckors studieperiod var berättigade till att gå med i en kontrollerad 28 veckors förlängningsstudie (52 veckor totalt). Säkerhetsprofilen för saxagliptin som tillägg till dapagliflozin plus metformin i långtidsbehandlingen var förenlig med den tidigare observerade kliniska studieerfarenheten för denna kombinationsbehandling och den som observerats i behandlingsperiod på 24 veckor i denna studie.

Gruppen med saxagliptin, sekventiellt tillagt till dapagliflozin och metformin, uppnådde statistiskt signifikanta (p -värde $< 0,0001$) minskningar i HbA1c jämfört med gruppen med sekventiellt tillagt placebo till dapagliflozin plus metformin vecka 24 (se tabell 4). Den sänkning av HbA1c som observerades vecka 24 kvarstod vid vecka 52.

Tabell 4. HbA1c-förändring från utgångsvärde vecka 24 undantaget data efter rescue för randomiserade patienter - studierna MB102129 and CV181168

Effekt parameter	Kliniska prövningar med sekventiell tilläggsbehandling			
	Studie MB102129		Studie CV181168	
	Dapagliflozin 10 mg tillagt till saxagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†]	Placebo + saxagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†]	Saxagliptin 5 mg tillagt till dapagliflozin 10 mg + metformin (N=153) [†]	Placebo + dapagliflozin 10 mg + metformin (N=162) [†]
HbA1c (%) vecka 24[*]				
Utgångsvärde (medeltal)	8,24	8,16	7,95	7,85
Förändring från utgångsvärdet (justerat medeltal [‡]) (95 % KI)	-0,82 (-0,96, 0,69)	-0,10 (-0,24, 0,04)	-0,51 (-0,63, -0,39)	-0,16 (-0,28, -0,04)
Skillnad i HbA1c-effekt Justerat medelvärde (95 % KI) p-värde	-0,72 (-0,91, -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52, -0,18) < 0,0001	

* LRM = longitudinellt upprepade mätningar (med användning av värden före rescue).

[†] N är antalet randomiserade och behandlade patienter.

[‡] Minsta kvadratmedelvärde justerat för utgångsvärde.

Andelen patienter som uppnådde HbA1c < 7 %

Andelen patienter som uppnår HbA1c < 7,0 % vecka 24 i studien med tilläggsbehandling med dapagliflozin till saxagliptin plus metformin var högre i gruppen dapagliflozin plus saxagliptin plus metformin 38,0 % (95 % KI [30,9, 45,1]) jämfört med gruppen placebo plus saxagliptin plus metformin 12,4 % (95 % KI [7,0, 17,9]). Den sänkning av HbA1c som observerades vid vecka 24 kvarstod vid vecka 52. Andelen patienter som uppnår HbA1c < 7 % vid vecka 24 för tilläggsbehandling med saxagliptin till dapagliflozin plus metformin-studie var högre i gruppen saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin 35,3 % (95 % KI [28,2, 42,2]) jämfört med gruppen placebo plus dapagliflozin plus metformin 23,1 % (95 % KI [16,9, 29,3]). Den sänkning av HbA1c som observerades vecka 24 kvarstod vecka 52.

Kroppsvikt

I den samtidiga studien var den justerade genomsnittliga förändringen från utgångsvärde i kroppsvikt vid vecka 24 (förutom data efter rescue) -2,05 kg (95 % KI [-2,52, -1,58]) i gruppen saxagliptin 5 mg plus dapagliflozin 10 mg plus metformin och -2,39 kg (95 % KI [-2,87, -1,91]) i gruppen dapagliflozin 10 mg plus metformin medan gruppen saxagliptin 5 mg plus metformin inte hade någon förändring (0,00 kg) (95 % KI [-0,48, 0,49]).

Blodtryck

Behandling med den fasta doskombinationen av saxagliptin/dapagliflozin gav upphov till förändringar från utgångsvärdet för systoliskt blodtryck mellan -1,3 till -2,2 mmHg och för diastoliskt blodtryck mellan -0,5 till -1,2 mmHg orsakade av dess milda diuretiska effekt. Den måttliga blodtryckssänkande effekten var bestående över tid och ett liknande antal patienter hade systoliskt blodtryck < 130 mmHg eller diastoliskt blodtryck < 80 mmHg vid vecka 24 över behandlingsgrupperna.

Kardiovaskulär säkerhet

I poolade data från tre studier rapporterades kardiovaskulära händelser, som bedömdes och bekräftades som kardiovaskulära händelser, hos totalt 1,0 % av patienterna i gruppen saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin, 0,6 % i gruppen saxagliptin plus metformin och 0,9 % i gruppen dapagliflozin plus metformin.

Kardiovaskulära utfallsstudier på patienter med diabetes mellitus typ 2

Inga kardiovaskulära utfallsstudier har utförts för att utvärdera kombinationen av saxagliptin/dapagliflozin.

Saxagliptinstudie för bedömning av kärlhändelser registrerade hos patienter med diabetes mellitus - trombolys vid hjärtinfarkt (SAVOR)

SAVOR var en studie av hjärt-kärlhändelser hos 16 492 patienter med HbA1c $\geq$ 6,5 % och < 12 % (12 959 med etablerad kardiovaskulär sjukdom; 3 533 med endast multipla riskfaktorer) som randomiserades till att få saxagliptin (n=8 280) eller placebo (n=8 212) som tillägg till standardbehandling av HbA1c och kardiovaskulära riskfaktorer. Studiepopulationen inkluderade de som var $\geq$ 65 år (n=8 561) och $\geq$ 75 år (n=2 330) med normal eller lätt nedsatt njurfunktion (13 916) liksom måttligt (n=2 240) eller svårt (n=336) nedsatt njurfunktion.

Det primära säkerhetsmåttet (non-inferiority) och effektmåttet (superiority) var ett sammansatt resultatmått bestående av tiden till första förekomst av någon av följande större hjärt-kärlhändelser (Major Adverse CV Events, MACE): kardiovaskulär död, icke fatal hjärtinfarkt eller icke fatal ischemisk stroke.

Efter en genomsnittlig uppföljningstid på 2 år uppnådde studien sitt primära säkerhetsmått som visade att saxagliptin inte ökade den kardiovaskulära risken hos patienter med typ 2 diabetes jämfört med placebo då det lades till aktuell bakgrundsbehandling.

Ingen nytta observerades för MACE eller mortalitet av alla orsaker.

En komponent av det sekundära sammansatta resultatmättet, sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, förekom i högre frekvens i gruppen saxagliptin (3,5 %) jämfört med placebogruppen (2,8 %) med nominell statistisk signifikans till förmån för placebo [riskkvot = 1,27; (95 % KI 1,07, 1,51); p=0,007]. Kliniskt relevanta faktorer som var prediktiva för ökad relativ risk med saxagliptin behandling kunde inte slutgiltigt identifieras. Försökspersoner med högre risk för sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, oberoende av behandlingstilldelning, kunde identifieras med kända riskfaktorer för hjärtsvikt såsom anamnes på hjärtsvikt eller nedsatt njurfunktion vid studiestart. Patienter som fick saxagliptin och som hade en anamnes på hjärtsvikt eller nedsatt njurfunktion vid studiestart hade dock ingen ökad risk jämfört med placebo i de primära eller sekundära sammansatta resultatmåten eller mortalitet av alla orsaker.

Ett annat sekundärt resultatmätt, mortalitet av alla orsaker, uppträdde i en frekvens på 5,1 % i gruppen saxagliptin och 4,6 % i placebogruppen. Kardiovaskulär död var jämnt fördelad över behandlingsgrupperna. Det förekom en numerisk obalans i icke-kardiovaskulär död, med fler händelser i saxagliptingruppen (1,8 %) än i placebogruppen (1,4 %) [HR=1,27; (95 % KI 1,00, 1,62); P=0,051].

Dapagliflozins effekt på kardiovaskulära händelser (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events, DECLARE)

Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) var en internationell, multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie som utfördes för att fastställa effekten av dapagliflozin jämfört med placebo på kardiovaskulära utfall när det gavs som tillägg till aktuell bakgrundsbehandling. Alla patienter hade diabetes mellitus typ 2 och antingen minst två ytterligare kardiovaskulära riskfaktorer (ålder ≥ 55 år för män eller ≥ 60 år för kvinnor, och en eller flera av dyslipidemi, hypertoni eller nuvarande användning av tobak) eller etablerad kardiovaskulär sjukdom.

Av 17 160 randomiserade patienter hade 6 974 (40,6 %) etablerad kardiovaskulär sjukdom och 10 186 (59,4 %) hade inte etablerad kardiovaskulär sjukdom. 8 582 patienter randomiserades till dapagliflozin 10 mg och 8 578 till placebo och följdes under en mediantid på 4,2 år.

Genomsnittlig ålder i studiepopulationen var 63,9 år, 37,4 % var kvinnor. Sammanlagt hade 22,4 % haft diabetes i ≤ 5 år och genomsnittlig varaktighet av diabetes var 11,9 år. Genomsnittligt HbA1c var 8,3 % och genomsnittligt BMI var 32,1 kg/m².

Vid baslinjen hade 10,0 % av patienterna anamnes på hjärtsvikt. Genomsnittligt eGFR var 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4 % av patienterna hade eGFR < 60 ml/min/1,73 m² och 30,3 % av patienterna hade mikro- eller makroalbuminuri (urin-albumin/kreatinin-kvot [UACR] ≥ 30 till ≤ 300 mg/g respektive > 300 mg/g).

De flesta patienterna (98 %) behandlades med ett eller flera diabetesläkemedel vid baslinjen, inklusive metformin (82 %), insulin (41 %) och sulfonylurea (43 %).

De primära effektmåten var tid till första händelse av något av följande utfall; kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller ischemisk stroke (MACE) samt tid till första händelse av något av följande utfall; sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död. De sekundära effektmåten var ett renalt sammansatt effektmått och död oavsett orsak.

Större kardiovaskulära händelser

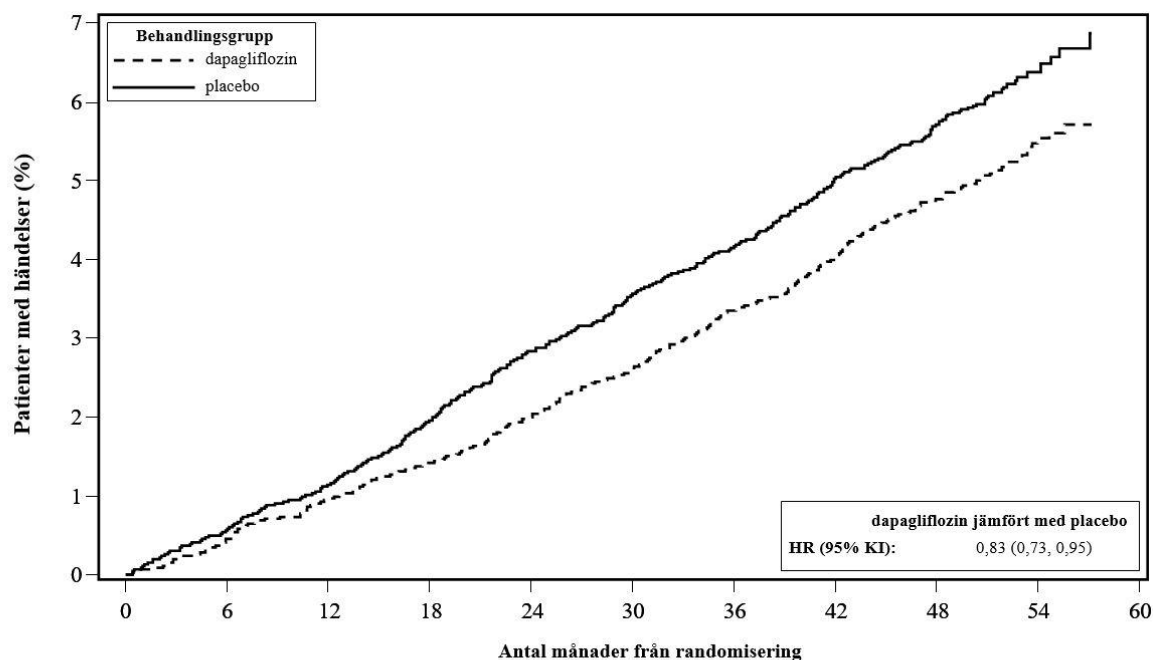
Dapagliflozin 10 mg visade non-inferiority jämfört med placebo för det sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller ischemisk stroke (ensidig p < 0,001).

Hjärtsvikt eller kardiovaskulär död

Dapagliflozin 10 mg visade överlägsenhet jämfört med placebo i att förebygga det sammansatta effektmåttet; sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död (figur 1). Skillnaden i behandlingseffekt drevs av sjukhusinläggning för hjärtsvikt medan ingen skillnad fanns för kardiovaskulär död (figur 2).

Fördelen med behandling med dapagliflozin jämfört med placebo observerades både hos patienter med och utan etablerad kardiovaskulär sjukdom, med och utan hjärtsvikt vid baslinjen och var konsekvent i de huvudsakliga undergrupperna, inklusive ålder, kön, njurfunktion (eGFR) och region.

Figur 1: Tid till första händelse av sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller kardiovaskulär död



Riskpatienter

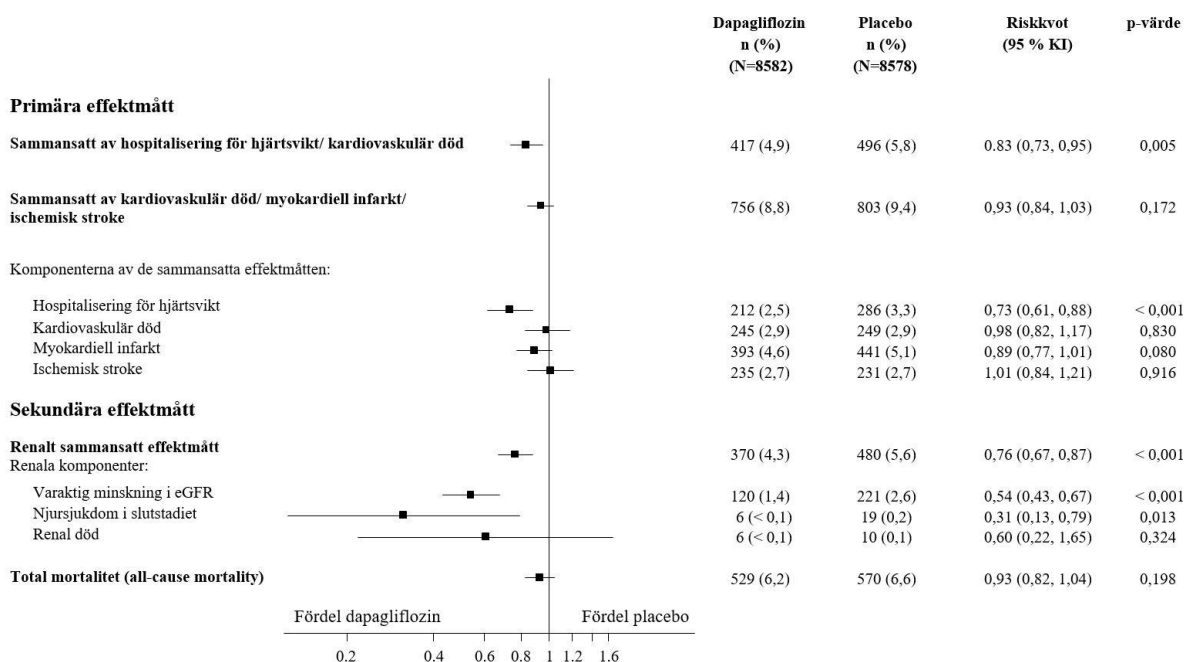
Dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Riskpatienter är antalet riskpatienter vid början av perioden.

HR=Riskkvot KI=konfidensintervall.

Resultat för primära och sekundära effektmått visas i figur 2. Dapagliflozins överlägsenhet över placebo visades inte för MACE ($p=0,172$). Det renala sammansatta effektmåttet och död oavsett orsak testades därför inte som en del av den konfirmerande testproceduren.

Figur 2: Behandlingseffekter på de primära sammansatta effektmåten och deras komponenter samt de sekundära effektmåten och deras komponenter



Det renala sammansatta effektmåttet definierades som: $\geq 40\%$ bekräftad varaktigt minskning i eGFR till eGFR < 60 ml/min/1,73 m² och/eller njursjukdom i slutstadiet (dialys ≥ 90 dagar eller njurtransplantation, varaktigt eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) och/eller renal eller kardiovaskulär död.

p-värdena är tvåsidiga. p-värdena för de sekundära effektmåten och enskilda komponenter är nominella. Tid till första händelse analyserades i en Cox proportional hazards model. Antalet första händelser för de enskilda komponenterna är det faktiska antalet av första händelser för varje komponent och det sammansatta effektmåttet är inte summan av dessa.

KI=konfidensintervall

Nefropati

Dapagliflozin reducerade förekomsten av sammansatta händelser av bekräftad varaktigt minskning i eGFR, njursjukdom i slutstadiet, renal eller kardiovaskulär död. Skillnaden mellan grupperna drevs av färre antal händelser av renala komponenter; varaktigt minskning i eGFR, njursjukdom i slutstadiet och renal död (figur 2).

Riskkvoten för tid till nefropati (varaktigt minskning i eGFR, njursjukdom i slutstadiet och renal död) var 0,53 (95 % KI 0,43, 0,66) för dapagliflozin jämfört med placebo.

Dessutom reducerade dapagliflozin ny debut av ihållande albuminuri (riskkvot 0,79 [95 % KI 0,72, 0,87]) och ledde till större regression av makroalbuminuri (riskkvot 1,82 [95 % KI 1,51, 2,20]) jämfört med placebo.

Nedsatt njurfunktion

Måttligt nedsatt njurfunktion CKD 3A (kronisk njursjukdom), (eGFR ≥ 45 till < 60 ml/min/1,73 m²)

Dapagliflozin

Effekten av dapagliflozin utvärderades i en riktad studie på diabetespatienter med eGFR ≥ 45 till < 60 ml/min/1,73 m² med otillräcklig glykemisk kontroll med standardbehandling. Behandling med dapagliflozin ledde till en minskning av HbA1c och kroppsvikt jämfört med placebo (tabell 5).

Tabell 5. Resultat vid vecka 24 i en placebokontrollerad studie med dapagliflozin på diabetespatienter med eGFR ≥ 45 till < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Placebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Utgångsvärde (medeltal)	8,35	8,03
Förändring från utgångsvärdet ^b	-0,37	-0,03
Skillnad jämfört med placebo ^b (95 % KI)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Kroppsvikt (kg)		
Utgångsvärde (medeltal)	92,51	88,30
Procentuell förändring från utgångsvärdet ^c	-3,42	-2,02
Skillnad i procentuell förändring jämfört med placebo ^c (95 % KI)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metformin eller metforminhydroklorid var en del av standardbehandlingen hos 69,4 % respektive 64,0 % av patienterna i dapagliflozin- och placebo grupperna.

^b Minsta kvadratmedelvärde justerat för utgångsvärde

^c Beräknat från minsta kvadratmedelvärde justerat för utgångsvärde

* $p \leq 0,001$

Vid vecka 24 visade behandling med dapagliflozin en minskning av fasteglukos (FPG) med -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) jämfört med -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) för placebo ($p \leq 0,001$) och en minskning av sittande systoliskt blodtryck (SBP) -4,8 mmHg jämfört med -1,7 mmHg för placebo ($p < 0,05$).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Qtern för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av diabetes mellitus typ 2 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Kombinationen saxagliptin/dapagliflozin: Farmakokinetiken för saxagliptin och dapagliflozin påverkades inte på ett kliniskt relevant sätt då den administrerades som en fast doskombination jämfört med enskilda doser av saxagliptin och dapagliflozin.

Följande återspeglar de farmakokinetiska egenskaperna hos den fasta doskombinationen saxagliptin/dapagliflozin, om det inte anges att föreliggande data kommer från administrering av saxagliptin eller dapagliflozin.

Bioekvivalens har bekräftats mellan tablettens med Qtern 5 mg/10 mg och de individuella tabletterna med saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg efter administrering av en engångsdos till friska försöksdeltagare vid fasta. Farmakokinetiken för dapagliflozin och saxagliptin och dess huvudmetabolit var likartad hos friska försökspersoner och hos patienter med typ 2 diabetes.

Efter administrering tillsammans med en fettrik måltid minskade C_{max} för den fasta doskombinationen av saxagliptin/dapagliflozin med upp till 35 % och T_{max} förlängdes med cirka 1,5 timme, men AUC förändrades inte jämfört med fasta. Dessa förändringar anses inte vara kliniskt betydelsefulla. Någon påverkan av föda kunde inte observeras för saxagliptin. Detta läkemedel kan administreras med eller utan mat.

Interaktioner med andra läkemedel

Kombinationen saxagliptin/dapagliflozin: Inga interaktionsstudier har utförts med den fasta doskombinationen av saxagliptin/dapagliflozin och andra läkemedel. Sådana studier har utförts med de enskilda aktiva ämnena.

Saxagliptin: I *in vitro*-studier hämmade varken saxagliptin eller dess huvudmetabolit CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4, och inducerade inte heller CYP1A2, 2B6, 2C9 eller 3A4.

Dapagliflozin: I *in vitro*-studier hämmade dapagliflozin varken cytokrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 eller inducerade CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4. Därför förväntas dapagliflozin inte förändra metabolisk clearance av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av dessa enzymer.

Absorption

Saxagliptin: Saxagliptin absorberades snabbt efter oral administrering vid fasta och maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) av saxagliptin och dess huvudmetabolit uppnåddes inom 2 respektive 4 timmar (T_{max}). C_{max} och AUC värdena för saxagliptin och dess huvudmetabolit ökade proportionellt med stegringen av saxagliptindosen och denna dosproportionalitet observerades vid doser upp till 400 mg. Efter en oral enkeldos om 5 mg saxagliptin till friska försökspersoner var de genomsnittliga AUC värdena i plasma för saxagliptin och dess huvudmetabolit 78 ng h/ml respektive 214 ng h/ml. Motsvarande C_{max} värden i plasma var 24 ng/ml respektive 47 ng/ml. De intraindividella variationskoefficienterna för försökspersonerna var för saxagliptin mindre än 12 % för C_{max} och AUC.

Dapagliflozin: Dapagliflozin absorberades snabbt och väl efter oral administrering. Maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) av dapagliflozin uppnåddes vanligtvis inom 2 timmar efter administrering vid fasta. Geometrisk medelvärden för C_{max} och AUC_r för dapagliflozin vid steady state efter doser på 10 mg dapagliflozin en gång dagligen var 158 ng/ml respektive 628 ng h/ml. Den absoluta orala biotillgängligheten av dapagliflozin efter administrering av en dos på 10 mg är 78 %.

Distribution

Saxagliptin: Proteinbindningsgraden *in vitro* i humant serum för saxagliptin och dess huvudmetabolit är försumbar. Därmed förväntas inte förändringar i blodproteinivåer vid olika sjukdomstillstånd (t.ex. nedsatt njur- eller leverfunktion) påverka fördelningen av saxagliptin. Distributionsvolymen för saxagliptin var 205 l.

Dapagliflozin: Dapagliflozin är proteinbundet till cirka 91 %. Proteinbindningen förändrades inte vid olika sjukdomstillstånd (t.ex. nedsatt njur- eller leverfunktion). Den genomsnittliga distributionsvolymen för dapagliflozin vid steady state var 118 l.

Metabolism

Saxagliptin: Metabolismen av saxagliptin medieras primärt av cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Den aktiva huvudmetaboliten av saxagliptin, 5-OH-saxagliptin, är också en selektiv, reversibel, kompetitiv DPP-4-hämmare, hälften så potent som saxagliptin.

Dapagliflozin: Dapagliflozin metaboliseras i stor utsträckning, i första hand för att producera dapagliflozin 3-O-glukuronid, som är en inaktiv metabolit. Dapagliflozin 3-O-glukuronid eller andra metaboliter bidrar inte till de glukossänkande effekterna. Bildandet av dapagliflozin 3-O-glukuronid medieras av UGT1A9, ett enzym som finns i lever och njure, och CYP-medierad metabolism var en mindre viktig clearanceväg hos människa.

Eliminering

Saxagliptin: Värdena för den genomsnittliga terminala halveringstiden i plasma ($t_{1/2}$) för saxagliptin och dess huvudmetabolit är 2,5 timmar respektive 3,1 timmar och det genomsnittliga värdet för $t_{1/2}$ av plasma DPP-4-hämning var 26,9 timmar. Saxagliptin elimineras via både renal och hepatisk väg. Efter en enkeldos på 50 mg ^{14}C -saxagliptin, utsöndrades 24 %, 36 % och 75 % av dosen i urinen som saxagliptin, dess huvudmetabolit respektive total radioaktivitet. Genomsnittligt njurclearance för saxagliptin (~ 230 ml/min) var större än den genomsnittliga uppskattade glomerulära filtrationshastigheten (~ 120 ml/min) vilket tyder på viss aktiv njurutsöndring.

Dapagliflozin: Den genomsnittliga terminala halveringstiden i plasma ($t_{1/2}$) för dapagliflozin var 12,9 timmar efter en oral engångsdos av dapagliflozin 10 mg till friska försöksdeltagare. Genomsnittlig total systemisk clearance av dapagliflozin som administrerats intravenöst var 207 ml/min. Dapagliflozin och relaterade metaboliter elimineras i första hand via urinutsöndring med mindre än 2 % som oförändrat dapagliflozin.

Linjäritet

Saxagliptin: $C_{\max}$ och AUC för saxagliptin och dess huvudmetabolit ökade proportionellt med saxagliptindosen. Ingen nämnvärd ackumulering av vare sig saxagliptin eller dess huvudmetabolit observerades vid upprepad dosering en gång dagligen för någon dosnivå. Inget dos- eller tidsberoende clearance observerades för saxagliptin och dess huvudmetabolit vid behandling med saxagliptin en gång dagligen under 14 dagar vid doser från 2,5 mg till 400 mg.

Dapagliflozin: Exponeringen för dapagliflozin ökade proportionellt med ökad dosering av dapagliflozin över intervallet 0,1 till 500 mg och dess farmakokinetik förändrades inte över tiden vid upprepad dosering en gång dagligen i upp till 24 veckor.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Saxagliptin: Efter en enkeldos saxagliptin hos patienter med mild, måttlig eller svår njurfunktionsnedsättning (eller ESRD), klassificerade på basis av kreatininclearance, var AUC-värdena för saxagliptin 1,2 och upp till 2,1 respektive 4,5 gånger högre än AUC-värdena hos patienter med normal njurfunktion. AUC-värdena för 5-OH-saxagliptin ökade också. Graden av njurfunktionsnedsättning påverkade inte $C_{\max}$ för saxagliptin eller dess huvudmetabolit.

Dapagliflozin: Vid steady state (20 mg dapagliflozin en gång dagligen i 7 dagar) hade patienter med diabetes mellitus typ 2 och mild, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (enligt bestämning av plasmaclearance av iohexol) en genomsnittlig systemisk exponering för dapagliflozin på 32 %, 60 % respektive 87 % högre än patienterna med diabetes mellitus typ 2 och normal njurfunktion. Utsöndringen av glukos i urinen under 24 timmar vid steady state var starkt beroende av njurfunktionen och 85, 52, 18 och 11 g glukos/dag utsöndrades av patienterna med diabetes mellitus typ 2 och normal njurfunktion eller lindrigt, måttligt respektive svårt nedsatt njurfunktion. Påverkan av hemodialys på exponering för dapagliflozin är inte känd.

Nedsatt leverfunktion

Saxagliptin: Hos försökspersoner med mild (Child Pugh klass A), måttlig (Child Pugh klass B) eller svår (Child Pugh klass C) leverfunktionsnedsättning var exponeringen av saxagliptin 1,1, 1,4 respektive 1,8 gånger högre och exponeringen av BMS-510849 (saxagliptin metabolit) var 22 %, 7 % respektive 33 % lägre än den som observerats hos friska försökspersoner.

Dapagliflozin: Hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass A och B) var genomsnittligt $C_{\max}$ och AUC för dapagliflozin upp till 12 % respektive 36 % högre jämfört med friska matchade kontrollförsöksdeltagare. Dessa förändringar ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass C) var genomsnittligt $C_{\max}$ och AUC för dapagliflozin 40 % respektive 67 % högre än hos matchade friska kontroller.

Äldre

Saxagliptin: Äldre patienter (65-80 år) hade ungefär 60 % högre AUC för saxagliptin än yngre patienter (18-40 år). Detta betraktas inte som kliniskt betydelsefullt och därför rekommenderas inga dosjusteringar för saxagliptin baserat på enbart ålder.

Dapagliflozin: Det finns ingen kliniskt betydelsefull ökning av exponeringen enbart baserat på ålder hos försöksdeltagare upp till 70 års ålder. En ökad exponering på grund av åldersrelaterad försämring av njurfunktionen kan emellertid förväntas. Det finns inte tillräckligt med data för att dra några slutsatser beträffande exponering av patienter i > 70 års ålder.

Kön

Saxagliptin: Kvinnor hade cirka 25 % högre systemiskt exponeringsvärde för saxagliptin. Det observerades inga kliniskt relevanta skillnader i saxagliptins farmakokinetik mellan män och kvinnor.

Dapagliflozin: Genomsnittligt AUC_{ss} för dapagliflozin hos kvinnor beräknades vara cirka 22 % högre än hos män.

Etnicitet

Saxagliptin: Etnicitet har inte identifierats som en statistisk signifikant kovariat på saxagliptins och dess metabolits synbara clearance.

Dapagliflozin: Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i systemisk exponering mellan vita, svarta eller asiater.

Kroppsvikt

Saxagliptin: Kroppsvikten hade liten och icke-kliniskt betydelsefull inverkan på saxagliptin exponering. Kvinnor hade ungefär 25 % högre systemexponeringsvärden för saxagliptin. Denna skillnad anses inte kliniskt relevant.

Dapagliflozin: Exponering för dapagliflozin minskar med ökad vikt. Följaktligen kan lågviktiga patienter ha en något ökad exponering och patienter med hög vikt en något minskad exponering. Skillnaderna i exponering ansågs dock inte vara kliniskt betydelsefulla.

Saxagliptin: Kroppsvikten hade liten och icke-kliniskt betydelsefull inverkan på saxagliptin exponering. Kvinnor hade ungefär 25 % högre systemexponeringsvärden för saxagliptin. Denna skillnad anses inte kliniskt relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier med saxagliptin eller dapagliflozin avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet eller karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Hos cynomolgusapor gav saxagliptin upphov till reversibla hudlesioner (sårskorpor, sår och nekros) på extremiteter (svans, tår, scrotum och/eller näsa). Dosnivån utan effekt (NOEL) avseende hudlesioner är 1 respektive 2 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid rekommenderad human dos (RHD) om 5 mg/dag. Den kliniska relevansen för hudlesionerna är inte känd och har inte observerats hos människor.

Immunrelaterade tecken på minimal, icke progressiv lymfoid hyperplasi i mjälte, lymfnoder och benmärg utan skadlig följd har rapporterats hos alla arter vid exponering från 7 gånger RHD.

Saxagliptin gav upphov till gastrointestinal toxicitet hos hundar, däribland blodig/slemmig

avföring och enteropati vid högre doser med en nivå utan effekter som var 4 och 2 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD. Effekten på kroppsvikten hos avkomman noterades fram till den 92:a respektive den 120:e postnatala dagen för honor respektive hanar.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Effekter på fertiliteten observerades hos han- och honrättor vid höga doser saxagliptin som gav uppenbara tecken på toxicitet. Saxagliptin var inte teratogen vid några av de doser som utvärderats för rättor eller kaniner. Vid höga doser till råttor orsakade saxagliptin minskad benbildning (en utvecklingsförsening) av bäcken hos foster och minskad fostervikt (vid doser som var toxiska för modern), med en dosnivå utan effekt (NOEL) som var 303 och 30 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD. Hos kaniner var effekterna av saxagliptin begränsade till mindre skelettförändringar som endast observerades vid doser som var toxiska för modern (dosnivån utan effekt var 158 och 224 gånger högre än den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD). I en pre- och postnatal utvecklingsstudie på råttor orsakade saxagliptin minskad vikt hos ungarna vid doser som var toxiska för modern, med en dosnivå utan effekt som var 488 och 45 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD. Effekten på kroppsvikten hos avkomman noterades fram till den 92:a respektive den 120:e postnatala dagen för honor respektive hanar.

Direkt administrering av dapagliflozin till avvanda unga rättor och indirekt exponering under sen dräktighet (tidsperioder motsvarande den andra och tredje trimestern av graviditeten med avseende på njurens mognad hos människa) och digivning är associerade med ökad incidens och/eller svårighetsgrad av njurbäckendilatation och tubulär dilatation hos avkomman.

I en studie avseende juvenil toxicitet där dapagliflozin doserades direkt till unga rättor från den 21:a till den 90:e postnatala dagen rapporterades njurbäckendilatation och tubulär dilatation (med dosrelaterade ökningar av njurvikten och makroskopisk förstoring av njuren) vid alla dosnivåer. Exponeringen av ungarna vid den lägsta testade dosen var ≥ 15 gånger maximal rekommenderad human dos. Njurbäckendilatationen och den tubulära dilatationen som observerades hos unga djur gick inte tillbaka helt inom den cirka 1 månad långa återhämningsperioden.

Dapagliflozin doserades till modersrättor från den 6:e gestationsdagen till den 21:a postnatala dagen, och ungarna exponerades indirekt *in utero* och under digivningen. Ökad incidens eller svårighetsgrad av njurbäckendilatation observerades hos vuxen avkomma från behandlade mödrar, men bara vid den högsta testade dosen (associerad exponering för dapagliflozin av moder och ungar var 1 415 respektive 137 gånger högre än värdena hos människa vid maximal rekommenderad human dos [MRHD]). Ytterligare utvecklingstoxicitet var begränsad till dosrelaterad minskning av ungarnas kroppsvikt och observerades endast vid doser ≥ 15 mg/kg/dag (associerat med en exponering av ungarna som är ≥ 29 gånger högre än värdena hos människa vid maximal rekommenderad human dos). Evidens för toxicitet hos modern uppvisades endast vid den högsta testade dosen, och begränsades till en övergående minskning av kroppsvikt och matkonsumtion vid dosen. Nivån för ingen observerad biverkning (NOAEL) för utvecklingstoxicitet är associerad med en maternell systemisk exponeringsmultipel som är 19 gånger högre än värdena hos människa vid maximal rekommenderad human dos.

I studier av embryofetal utveckling hos kaniner orsakade dapagliflozin varken maternell eller utvecklingstoxicitet vid någon av de testade doserna. Den högsta testade dosen är associerad med en systemisk exponeringsmultipel på cirka 1 191 gånger maximal rekommenderad human dos. Hos rättor var dapagliflozin varken embryofetal eller teratogen vid exponeringar på upp till 1 441 gånger högre än värdena hos människa vid maximal rekommenderad human dos.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460i)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Laktos
Magnesiumstearat (E470b)
Dental typ kiseldioxid (E551)

Filmdragering

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Makrogol 3350 (E1521)
Titandioxid (E171)
Talk (E553b)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

Tryckbläck

Shellack
Indigokarmin (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PA/Alu/PVC-Alu-blister.
Förpackningsstorlekar om 14, 28 och 98 filmdragerade tabletter i kalenderblister.
Förpackningsstorlek om 30 filmdragerade tabletter i blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1108/001 14 filmdragerade tabletter
EU/1/16/1108/002 28 filmdragerade tabletter
EU/1/16/1108/003 98 filmdragerade tabletter
EU/1/16/1108/004 30 filmdragerade tabletter

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 juli 2016
Datum för den senaste förnyelsen: 19 maj 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- På begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- När riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Qtern 5 mg/10 mg filmdragerade tabletter
saxagliptin/dapagliflozin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller saxagliptinhydroklorid motsvarande 5 mg saxagliptin och dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 10 mg dapagliflozin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

filmdragerade tabletter

14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1108/001 14 filmdragerade tabletter
EU/1/16/1108/002 28 filmdragerade tabletter
EU/1/16/1108/003 98 filmdragerade tabletter
EU/1/16/1108/004 30 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

qtern 5 mg/10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Qtern 5 mg/10 mg tabletter
saxagliptin/dapagliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

KALENDERBLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Qtern 5 mg/10 mg tabletter
saxagliptin/dapagliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Qtern 5 mg/10 mg filmdragerade tabletter saxagliptin/dapagliflozin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Qtern är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Qtern
3. Hur du tar Qtern
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Qtern ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Qtern är och vad det används för

Qtern innehåller de aktiva substanserna saxagliptin och dapagliflozin. Båda tillhör en grupp läkemedel som kallas "oral antidiabetika". Dessa läkemedel tas genom munnen mot diabetes.

Qtern används för en typ av diabetes som kallas "diabetes mellitus typ 2" hos vuxna patienter (18 år och äldre). Om du har typ 2-diabetes producerar din bukspottkörtel inte tillräckligt med insulin eller så kan din kropp inte använda det insulin som bildas på rätt sätt. Detta leder till en hög blodsockernivå. De två aktiva substanserna i Qtern verkar på olika sätt för att hjälpa till att kontrollera dina blodsockernivåer och avlägsna överflödigt socker från kroppen via urinen.

Qtern används för att behandla typ 2-diabetes när:

- saxagliptin eller dapagliflozin enskilt eller tillsammans med metformin och/eller sulfonylurea inte kan kontrollera din diabetes.
- du redan behandlas med saxagliptin och dapagliflozin, men tar dem var för sig. Din läkare kan be dig byta till detta läkemedel.

Det är viktigt att fortsätta följa de råd om kost och motion som du har fått av läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

2. Vad du behöver veta innan du tar Qtern

Ta inte Qtern:

- om du är allergisk mot saxagliptin, dapagliflozin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har haft en allvarlig allergisk reaktion mot något annat liknande läkemedel (till exempel DPP-4-hämmare som sitagliptin, linagliptin och alogliptin, eller SGLT-2-hämmare som kanagliflozin och empagliflozin) som du tar för att kontrollera ditt blodsocker.

Ta inte Qtern om något av ovanstående stämmer in på dig. Om du känner dig osäker ska du tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Qtern och under behandling:

- om du har eller har haft en sjukdom i bukspottkörteln som kallas pankreatit. Möjliga symtom på pankreatit anges i avsnitt 4.
- om du får läkemedel som sänker blodtrycket (blodtryckssänkande medel) och har haft lågt blodtryck (hypotoni). Mer information finns i avsnittet "Andra läkemedel och Qtern" nedan.
- om du har mycket höga nivåer av socker i blodet som kan göra att du blir uttorkad (tappa för mycket kroppsvätska). Möjliga symtom på uttorkning anges i avsnitt 4. Tala om för läkaren innan du börjar ta Qtern om du har något av dessa tecken.
- om du blir illamående, får kräkningar eller feber eller om du inte kan äta eller dricka. Dessa tillstånd kan orsaka uttorkning. Läkaren kan be dig sluta ta Qtern tills du återhämtat dig för att förhindra uttorkning.
- om du har måttlig eller svår leversjukdom.
- om du upplever snabb viktninskning, illamående eller kräkningar, magsmärtor, kraftig törst, snabb och djup andning, förvirring, ovanlig sömnlighet eller trötthet, en söttaktig andedräkt, en söttaktig smak eller metallsmak i munnen eller en annorlunda lukt på urin eller svett ska du kontakta läkare eller närmaste sjukhus omedelbart. Dessa symtom kan vara tecken på "diabetesketoacidosis" – ett sällsynt men allvarligt, ibland livshotande problem som du kan få vid diabetes på grund av ökade nivåer av "ketonkroppar" i urinen eller blodet. Detta visar sig i tester. Risken för att utveckla diabetesketoacidosis kan öka vid utdragen fasta, hög alkoholkonsumtion, vätskebrist, plötslig sänkning av insulindosen eller ett större behov av insulin på grund av en större operation eller en allvarlig sjukdom.
- om du har typ 1-diabetes som innebär att kroppen inte producerar något insulin. Qtern ska inte användas för att behandla detta tillstånd.
- om du har eller har haft en allvarlig överkänslighetsreaktion (allergisk reaktion) eller om en sådan misstänks. Tecken på en allvarlig allergisk reaktion anges i avsnitt 4.
- om du ofta får urinvägsinfektioner.
- om du har haft en allvarlig hjärtsjukdom.
- om du har hjärtsvikt eller andra riskfaktorer för att utveckla hjärtsvikt såsom problem med njurarna. Läkaren kommer att informera dig om tecken och symtom på hjärtsvikt. Symtomen kan omfatta, men är inte begränsade till, ökad andfåddhet, snabb viktökning och svullna fötter (fotödem). Du ska omedelbart kontakta din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever något av dessa symtom.
- om du har allvarlig ledvärk.
- om du har ett tillstånd som minskar din kropps förmåga att bekämpa infektioner, till exempel om du har en sjukdom som AIDS eller om du har genomgått en organtransplantation.
- om du tar läkemedel för att sänka ditt blodsocker såsom sulfonylurea (se "Andra läkemedel och Qtern").

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Qtern.

Diabetiska hudskador (såsom varsår eller rötsår) är en vanlig komplikation vid diabetes. Hudutslag har förekommit med både saxagliptin och dapagliflozin när dessa givits var för sig (se avsnitt 4). Du rekommenderas att följa de rekommendationer för hudvård som du får av läkaren eller sjuksköterskan. Kontakta din läkare om du drabbas av blåsor i huden eftersom det kan vara ett tecken på ett tillstånd som kallas bullös pemfigoid. Läkaren kan be dig att sluta ta Qtern.

Liksom för alla diabetespatienter är det viktigt att kontrollera fötterna regelbundet och att följa de råd om fotvård som lämnas av sjukvårdspersonalen.

Tala genast med din läkare om du drabbas av en kombination av symtom som smärta, ömhet, rodnad eller svullnad i könsorganen eller området mellan könsorganen och ändtarmen tillsammans med feber eller allmän sjukdomskänsla. Dessa symtom kan vara ett tecken på en sällsynt men allvarlig och i värsta fall livshotande infektion som kallas nekrotiserande fasciit i perineum eller Fourniers gangrän vilken förstör vävnaden under huden. Fourniers gangrän måste behandlas omedelbart.

Njurfunktion

Dina njurar ska kontrolleras innan du börjar ta Qtern. Under behandling med detta läkemedel kommer din läkare att kontrollera din njurfunktion en gång om året, eller oftare om din njurfunktion försämras.

Urintest

På grund av hur Qtern verkar, kommer din urin att visa positivt testresultat för socker när du tar detta läkemedel.

Barn och ungdomar

Qtern rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 års ålder, eftersom det inte har studerats hos dessa patienter.

Andra läkemedel och Qtern

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala i synnerhet om för läkaren:

- Om du tar ett läkemedel som används för att öka mängden vätska som du driver ut ur kroppen (diuretika).
- Om du tar andra läkemedel som minskar mängden socker i ditt blod såsom sulfonylurea (t.ex. glimepirid). Din läkare kan behöva sänka dosen av det andra läkemedlet, för att förebygga att dina blodsockernivåer blir för låga (hypoglykemi).
- Om du tar litium, eftersom Qtern kan minska mängden litium i blodet.
- Om du använder läkemedel som innehåller någon av följande aktiva substanser, som kan ha en effekt på Qterns nedbrytning i din kropp. Din läkare kan be dig att kontrollera dina blodsockernivåer oftare medan du tar dessa läkemedel.
 - Karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin. Dessa läkemedel kan användas för kontroll av kramper eller kronisk smärta.
 - Dexametason – ett kortisonpreparat. Detta läkemedel kan användas för att behandla inflammation i olika kroppsdelar och organ.
 - Rifampicin. Detta är ett antibiotikum som används för att behandla infektioner såsom tuberkulos.
 - Ketokonazol. Detta kan användas för behandling av svampinfektioner.
 - Diltiazem. Detta är ett läkemedel som används för att behandla angina (bröstsmärtor) och för att sänka blodtrycket.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkaren innan du tar Qtern.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Qtern rekommenderas inte under graviditet och din läkare kommer att be dig att sluta ta detta läkemedel om du blir gravid. Tala med läkaren om det bästa sättet att kontrollera ditt blodsocker medan du är gravid.

Du ska inte använda Qtern om du ammar. Det är inte känt om detta läkemedel passerar över till bröstmjolk. Tala med din läkare om du vill amma eller om du ammar innan du tar detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Qtern förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller använda verktyg eller maskiner. Om du känner dig yr när du tar detta läkemedel, kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner. Blodsockret kan sjunka till alltför låga nivåer (hypoglykemi) om du tar detta läkemedel tillsammans med andra läkemedel som sänker ditt blodsocker, t.ex. sulfonylurea. Detta kan orsaka symptom såsom skakningar, svettning och synförändring och kan påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner.

Qtern innehåller laktos

Qtern innehåller laktos (mjölksocker). Om läkaren har talat om för dig att du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta läkaren innan du tar detta läkemedel.

Otern innehåller natrium

Qtern innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Qtern

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

- Rekommenderad dos är en tablett per dag.

Hur du tar detta läkemedel

- Svälj tabletten hel med ett halvt glas vatten.
- Du kan ta tabletten med eller utan mat.
- Du kan ta tabletten när som helst under dagen. Försök dock att ta den vid samma tidpunkt varje dag. Det hjälper dig att komma ihåg att ta den.

Läkaren kan ordinera andra läkemedel för att sänka mängden socker i blodet. Kom ihåg att ta dessa andra läkemedel enligt läkarens anvisningar. Det ger det bästa resultatet för din hälsa.

Kost och motion

För att kontrollera din diabetes behöver du äta rätt kost och motionera, även när du tar detta läkemedel. Därför är det viktigt att fortsätta följa de råd om kost och motion som du har fått från läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Särskilt om du följer en diabeteskost för viktkontroll ska du fortsätta att följa den medan du tar Qtern.

Om du har tagit för stor mängd av Qtern

Om du har tagit för många tabletter av Qtern, tala med läkare eller uppsök ett sjukhus omedelbart. Ta läkemedelsförpackningen med dig.

Om du har glömt att ta Qtern

Vad du ska göra om du har glömt att ta en tablett.

- Om det är mindre än 12 timmar sedan du skulle tagit din dos, ta en dos Qtern så snart du kommer ihåg det. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tiden.
- Om det är mer än 12 timmar sedan du skulle tagit din dos, hoppa över den glömda dosen. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tiden.
- Ta inte dubbel dos av Qtern för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Qtern

Sluta inte ta Qtern utan att först tala med läkaren. Ditt blodsocker kan höjas om du inte tar detta läkemedel.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta ta Qtern och uppsök en läkare så snart som möjligt om du märker någon av följande allvarliga biverkningar:

- Symtom på en allvarlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion, angioödem) är sällsynta

(kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer), vilket kan inkludera:

- utslag,
 - upphöjda röda fläckar på din hud (nässelutslag),
 - svullnad av ansikte, läppar, tunga och svalg, som kan göra det svårt att andas eller svälja.
- Läkaren kan eventuellt skriva ut ett läkemedel som behandlar din allergiska reaktion och byta till ett annat läkemedel för din diabetes.

- **Pankreatit** är mindre vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer): svår och ihållande smärta i buken (magen), som kan stråla ut i ryggen, samt illamående och kräkningar, eftersom detta kan vara ett tecken på inflammerad bukspottkörtel.
- **Urinvägsinfektion** är vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).
Följande är symtom på svår urinvägsinfektion:
 - feber och/eller frossa,
 - brännande känsla vid vattenkastning (urinering),
 - smärta i ryggen eller sidan.Även om det är ovanligt, tala genast om för läkaren om du upptäcker blod i urinen.
- **Låga blodsockernivåer (hypoglykemi)** är mycket vanliga (kan förekomma hos mer än 1 av 10 personer) om det tas med andra diabetesläkemedel som är kända för att orsaka hypoglykemi.
Följande är symtom på lågt blodsocker:
 - skakningar, svettningar, stark oro, snabba hjärtslag,
 - hungerkänsla, huvudvärk, synförändringar,
 - humörförändring eller förvirringskänsla.Läkaren kan tala om för dig hur låga blodsockernivåer ska behandlas och vad du ska göra om du får något av ovanstående symtom.
- **Diabetesketoacidosis**, sällsynt förekommande.
Detta är tecknen på diabetesketoacidosis (se även avsnitt 2 Varningar och försiktighet):
 - förhöjda nivåer av ”ketonkroppar” i urin eller blod,
 - snabb viktninskning,
 - illamående eller kräkningar,
 - magsmärta,
 - kraftig törst,
 - snabb och djup andning,
 - förvirring,
 - ovanlig sömnighet eller trötthet,
 - en söttaktig lukt på andedräkten, en söttaktig smak eller metallsmak i munnen eller en annorlunda lukt på urin eller svett.Detta kan uppträda oavsett blodglukosnivå. Din läkare kan besluta att tillfälligt eller varaktigt avbryta behandlingen med Qtern.
- **Nekrotiserande fasciit i perineum** eller Fourniers gangrän, en allvarlig mjukvävnadsinfektion i könsorganen eller området mellan könsorganen och ändtarmen, mycket sällsynt förekommande (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer).

Sluta ta Qtern och uppsök en läkare eller sjuksköterska omedelbart om du märker någon av de allvarliga biverkningarna ovan.

Övriga biverkningar vid användning av Qtern ensamt eller tillsammans med metformin: Mycket vanliga

- övre luftvägsinfektion inkluderat:
 - infektion i övre delen av bröstkorgen eller lungorna,
 - infektion i bihålorna med en känsla av smärta och tryck bakom kinder och ögon (sinuit),
 - inflammerad näsa eller hals (nasofaryngit) (tecken på detta kan inkludera en förkylning eller ont i halsen).

Vanliga

- genital infektion (svamp) på penis eller i slidan (kan ge irritation, klåda, onormal flytning eller lukt)
- ryggsmärta
- större urinmängd än vanligt eller behov av att kissa oftare
- förändringar av blodkolesterol- eller blodfettnivåerna (visat genom tester)
- ökningar av mängden röda blodkroppar i blodet (visat genom tester)
- minskad utsöndring av kreatinin via njurarna (visat genom tester) i början av behandlingen
- yrsel
- trötthet
- allvarlig ledsmärta (artralgi)
- magsmärtor och matsmältningsbesvär (dyspepsi)
- illamående
- diarré
- inflammerad mage eller tarm, oftast orsakad av en infektion (gastroenterit)
- huvudvärk, muskelsmärta (myalgi)
- kräkningar, inflammation i magen (gastrit)
- utslag

Mindre vanliga

- förlust av för mycket vätska från kroppen (uttorkning, tecken kan inkludera mycket torr eller klibbig mun, lite eller ingen urin, snabba hjärtslag)
- törst
- förstoppning
- uppvaknande på natten för att kissa
- muntorrhet
- viktninskning
- ökning av kreatinin (visas i laboratorieblodtester) i början av behandlingen
- ökning av urea (visas i laboratorieblodtester)
- hudutslag som kan inkludera upphöjda fläckar, hudirritation eller obehaglig klåda
- svårigheter att få eller bibehålla erektion (erektil dysfunktion)
- svampinfektion
- överkänslighetsreaktioner
- klåda i underlivet (genital klåda eller vulvovaginal klåda) eller obehag när man kissar

Mycket sällsynta

- inflammation i njurarna (tubulointerstitiell nefrit)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- blåsor i huden (bullös pemfigoid)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Qtern ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterfolien och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är saxagliptin och dapagliflozin.
Varje tablett innehåller saxagliptinhydroklorid motsvarande 5 mg saxagliptin och dapagliflozin-propandiol-monohydrat motsvarande 10 mg dapagliflozin.
- Övriga innehållsämnen är:
 - tablettens kärna: mikrokristallin cellulosa (E460i), kroskarmellosnatrium (E468) (se avsnitt 2 "Qtern innehåller natrium"), laktos (se avsnitt 2 "Qtern innehåller laktos"), magnesiumstearat (E470b), dental typ kiseldioxid (E551).
 - filmdragering: poly(vinylalkohol) (E1203), makrogol 3350 (E1521), titandioxid (E171), talk (E553b), gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172).
 - tryckbläck: shellack, indigokarmin aluminiumlack (E132).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Qtern 5 mg/10 mg filmdragerade tabletter är ljusbruna till bruna, bikonvexa, 0,8 cm runda, filmdragerade tabletter med "5/10" tryckt på ena sidan och "1122" tryckt på den andra sidan med blå trycksvärta.

Qtern 5 mg/10 mg tabletter finns tillgängliga i aluminiumblistor i förpackningsstorlekarna 14, 28 eller 98 filmdragerade tabletter i kalenderblistor och 30 filmdragerade tabletter i blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tillverkare

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 266 0550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 4455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S

Malta

Associated Drug Co. Ltd

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) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 2249 0305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tfn: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tfn: +44 1582 836 836

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>