

INFORMACJA O LEKU

Qtern (dapagliflozyna/saksagliptyna) – 5 mg/10 mg tabletki powlekane.

Skład jakościowy i ilościowy: Jedna tabletka zawiera saksagliptyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 5 mg saksagliptyny oraz dapagliflozyny propanodiol jednowodny w ilości odpowiadającej 10 mg dapagliflozyny. Substancje pomocnicze o znanym działaniu Jedna tabletka zawiera 40 mg laktozy. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Postać farmaceutyczna: Tabletka powlekana (tabletki). Jasnobrązowe do brązowych, dwuwypukłe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 0,8 cm, z jednej strony oznaczone „5/10”, z drugiej „1122”, niebieskim atramentem.

Wskazania do stosowania: Qtern, jest produktem leczniczym złożonym ze stałych dawek saksagliptyny i dapagliflozyny, jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2: - w celu poprawy kontroli glikemii, gdy stosowanie metforminy i (lub) pochodnej sulfonilomocznika (SU) wraz z jednym ze składników produktu Qtern nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii; - gdy pacjent był już uprzednio leczony dapagliflozyną w skojarzeniu z saksagliptyną, stosowanymi osobno w dowolnych dawkach. (Patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1 w ChPL w celu zapoznania się z dostępnymi danymi dotyczącymi przebadanych terapii skojarzonych).

Dawkowanie i sposób podawania: Dawkowanie Zalecana dawka to jedna tabletka 5 mg saksagliptyny/10 mg dapagliflozyny raz na dobę (patrz punkty 4.5 i 4.8 w ChPL). Pominięcie dawki leku W przypadku pominięcia dawki, gdy do planowego przyjęcia kolejnej dawki pozostaje ≥ 12 godzin, należy przyjąć dawkę.

W przypadku pominięcia dawki, gdy do planowego przyjęcia kolejnej dawki pozostaje < 12 godzin, należy opuścić dawkę; następnie należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Specjalne grupy pacjentów *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek* Nie ma konieczności zmiany dawki w związku z zaburzeniami czynności nerek. Nie należy stosować leczenia produktem Qtern u pacjentów ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) utrzymującym się < 45 ml/min, ani u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD) (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 oraz 5.2 w ChPL). *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby* Ten produkt leczniczy może być stosowany u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby powinni być badani i poddawani ocenie przed rozpoczęciem oraz podczas leczenia. Nie zaleca się stosowania produktu Qtern u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4 w ChPL). *Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)* Nie zaleca się dostosowywania dawki leku na podstawie wieku pacjenta. *Dzieci i młodzież* Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. Sposób podawania Produkt leczniczy Qtern jest przyjmowany doustnie, raz na dobę. Można przyjmować go o każdej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 w ChPL lub wcześniejsze wystąpienie u pacjenta poważnej reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznej, wstrząsu anafilaktycznego oraz obrzęku naczynioruchowego, wywołanych przyjęciem jakiegokolwiek inhibitora dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4) lub jakiegokolwiek inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT-2) (patrz punkty 4.4, 4.8 oraz 6.1 w ChPL).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Ostre zapalenie trzustki Stosowanie inhibitorów DPP-4 związane jest z ryzykiem rozwoju ostrego zapalenia trzustki. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki o uporczywym, silnym bólu brzucha. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki, należy zaprzestać stosowania tego produktu leczniczego; w przypadku potwierdzenia rozpoznania zapalenia trzustki, nie należy wznowiać leczenia tym produktem. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie. Po wprowadzeniu do obrotu produktu zawierającego saksagliptynę zdarzały się spontaniczne zgłoszenia przypadków ostrego zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8 w ChPL). Zaburzenia czynności nerek Skuteczność dapagliflozyny w odniesieniu do obniżania stężenia glukozy zależy od czynności nerek i u pacjentów z GFR < 45 ml/min jest ona zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2 w ChPL). W jednym badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 i umiarkowaną niewydolnością nerek (GFR < 60 ml/min) u większego odsetka pacjentów leczonych dapagliflozyną stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych takich jak zwiększenie stężenia kreatyniny, fosforanów, parathormonu (PTH) oraz hipotensję, w porównaniu z placebo. Nie należy stosować leczenia tym produktem leczniczym u pacjentów z GFR utrzymującym się < 45 ml/min. Nie prowadzono badań dotyczących łącznego stosowania saksagliptyny/dapagliflozyny u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD). Zaleca się ocenę czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym oraz zgodnie z rutynową kontrolą, należy przeprowadzać okresową ocenę czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2 w ChPL). Jeśli wskaźnik czynności nerek (GFR) trwale utrzymuje się poniżej < 45 ml/min, należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego. Stosowanie u pacjentów

zagrożonych niedoborem płynów i/lub hipotensją Ze względu na mechanizm działania dapagliflozyny ten produkt leczniczy zwiększa diurezę, co może prowadzić do umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia tętniczego obserwowanego w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1 w ChPL). Zmniejszenie ciśnienia może być większe u pacjentów z bardzo wysokimi stężeniami glukozy we krwi. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których zmniejszenie ciśnienia tętniczego spowodowane zastosowaniem dapagliflozyny mogłoby stanowić zagrożenie, np. u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe z hipotensją w wywiadzie, lub u pacjentów w podeszłym wieku. W przypadku wystąpienia współistniejących zaburzeń, które mogą prowadzić do niedoboru płynów w ustroju (np. choroba przewodu pokarmowego), zalecane jest uważne monitorowanie stanu nawodnienia organizmu (np. badanie przedmiotowe, pomiary ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne, w tym pomiar hematokrytu) oraz elektrolitów. Zaleca się czasowe wstrzymanie leczenia tym produktem leczniczym u pacjentów, u których dojdzie do zmniejszenia objętości płynów do czasu przywrócenia właściwej zawartości płynów w organizmie (patrz punkt 4.8 w ChPL).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w badaniach klinicznych. Ekspozycja na działanie dapagliflozyny i saksagliptyny jest zwiększona u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2 w ChPL). Połączenie dawek saksagliptyny/dapagliflozyny może być stosowane u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby powinni być poddawani badaniu i ocenie przed rozpoczęciem oraz podczas leczenia. Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2 w ChPL).

Cukrzycowa kwasica ketonowa U pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2, w tym dapagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis, DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo czy zastosowanie większych dawek dapagliflozyny zwiększa ryzyko DKA. Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, nietypowe zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi. Należy natychmiast przerwać leczenie tym produktem pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA. Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie dapagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się. Przed rozpoczęciem leczenia tym produktem należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do cukrzycowej kwasicy ketonowej. Przedłużona kwasica ketonowa oraz przedłużona glukozuria były obserwowane podczas stosowania dapagliflozyny. Kwasica ketonowa może utrzymywać się dłużej po odstawieniu dapagliflozyny, niż wynikałoby to z okresu półtrwania w osoczu (patrz punkt 5.2 w ChPL). Wydłużone okresy kwasicy ketonowej mogą być związane z czynnikami niezależnymi od dapagliflozyny, takimi jak niedobór insuliny. Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem DKA zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub z późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych – ang. latent autoimmune diabetes in adults, LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem, pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny i pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2. Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności połączonych dawek saksagliptyny/dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 1 i nie należy stosować tego produktu leczniczego u tych pacjentów. W badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 z dapagliflozyną DKA zgłaszano z częstością występowania „Często”.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2 (patrz punkt 4.8 w ChPL). Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii. Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Qtern i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz

chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych). Reakcje z nadwrażliwości Tego produktu leczniczego nie wolno stosować u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła jakakolwiek poważna reakcja z nadwrażliwości na inhibitor DPP-4 lub na inhibitor SGLT-2 (patrz punkt 4.3 w ChPL). Po wprowadzeniu saksagliptyny do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane, obejmujące zarówno doniesienia spontaniczne oraz z badań klinicznych: poważne reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny oraz obrzęk naczynioruchowy. W przypadku podejrzenia poważnej reakcji z nadwrażliwości należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego. W takiej sytuacji należy dokonać oceny zdarzenia oraz wdrożyć alternatywne leczenie cukrzycy (patrz punkt 4.8 w ChPL). Zakażenia układu moczowego Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć przerwanie stosowania tego leku w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych. Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat) U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i może ono być większe u osób leczonych diuretykami. U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek i/lub przyjmowanie leków przeciwnadciśnieniowych, które mogą powodować zmiany czynności nerek, takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora typu 1 dla angiotensyny II (ARB). Zalecenia dotyczące monitorowania czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku jak i dla pozostałych pacjentów (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1 w ChPL). Doświadczenie terapeutyczne w stosowaniu tego produktu leczniczego u pacjentów w wieku 65 lat i starszych jest ograniczone, a u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest bardzo ograniczone. Zaburzenia skóry W nieklinicznych badaniach toksykologicznych z zastosowaniem saksagliptyny zgłaszano występowanie wrzodziejących i martwiczych zmian skóry kończyn małych (patrz punkt 5.3 w ChPL). W badaniach klinicznych z zastosowaniem saksagliptyny nie obserwowano zwiększonej częstości występowania zmian skórnych. W raportach dotyczących działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu leków z klasy inhibitorów DPP-4 zgłaszano występowanie wysypki. Wysypka jest także zdarzeniem niepożądanym notowanym jako działanie niepożądane tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.8 w ChPL). Z tego względu, jako jeden z elementów rutynowej kontroli pacjentów z cukrzycą zaleca się kontrolę stanu skóry, w szczególności obecności zmian pęcherzowych, owrzodzeń lub wysypki. Pemfigoid pęcherzowy Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano wymagające hospitalizacji przypadki wystąpienia pemfigoidu pęcherzowego związane z zastosowaniem inhibitorów DPP-4, w tym saksagliptyny. W zgłoszonych przypadkach pacjenci zwykle odpowiadali na miejscowe lub systemowe leczenie immunosupresyjne oraz odstawienie inhibitora DPP-4. Jeżeli podczas przyjmowania saksagliptyny u pacjenta wystąpią pęcherze lub nadżerki oraz jeśli podejrzewa się pemfigoid pęcherzowy, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego oraz rozważyć skierowanie do dermatologa w celu zdiagnozowania przyczyny i wprowadzenia odpowiedniego leczenia (patrz punkt 4.8 w ChPL). Niewydolność serca Doświadczenie z dapagliflozyną u pacjentów z grupy IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. New York Heart Association, NYHA) jest ograniczone. Doświadczenie w stosowaniu saksagliptyny u pacjentów z niewydolnością serca z grupy III-IV według NYHA jest ograniczone. W trakcie trwania badania SAVOR w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną w porównaniu z placebo zaobserwowano niewielkie zwiększenie częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego (patrz punkt 5.1 w ChPL). Dodatkowe analizy nie wykazały różnic pomiędzy grupami wg NYHA. Należy zachować ostrożność podczas stosowania połączenia dawek saksagliptyny/dapagliflozyny u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, takimi jak uprzednio rozpoznana niewydolność serca lub umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności nerek. Pacjentów należy poinformować, jakie są charakterystyczne objawy niewydolności serca oraz pouczyć o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia tych objawów. Bóle stawów Występowanie bólów stawów, które mogą być intensywne, zgłaszano w raportach porejestracyjnych dotyczących inhibitorów DPP-4 (patrz punkt 4.8 w ChPL). Pacjenci odczuwali ustąpienie objawów po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego, a niektórzy pacjenci odczuwali nawrót dolegliwości po ponownym włączeniu leczenia tym samym lub innym inhibitorem DPP-4. Początek dolegliwości po włączeniu leczenia może być szybki lub dolegliwości mogą pojawiać się po dłuższym czasie trwania terapii. W przypadku wystąpienia u pacjenta intensywnych bólów stawów należy indywidualnie ocenić zasadność kontynuacji terapii. Pacjenci z obniżoną odpornością Pacjenci z zaburzeniami odporności np. po przeszczepach narządów lub pacjenci z zespołem upośledzenia odporności, nie brali udziału w programie badań klinicznych z zastosowaniem saksagliptyny. Nie ustalono więc skuteczności i profilu bezpieczeństwa stosowania połączonych dawek saksagliptyny/dapagliflozyny w tej grupie pacjentów. Zwiększony hematokryt Podczas stosowania dapagliflozyny obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu (patrz punkt 4.8 w ChPL). Pacjentów ze zwiększoną wartością hematokrytu należy obserwować i badać czy nie występuje u nich choroba hematologiczna. Amputacje w obrębie kończyn dolnych W trwających, długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”.

Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, istotna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp. Stosowanie z produktami leczniczymi powodującymi hipoglikemię Zarówno saksagliptyna jak i dapagliflozyna mogą, każde niezależnie, zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania w skojarzeniu z lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny. Jeżeli ten produkt leczniczy jest stosowany w skojarzeniu z lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny (pochodna sulfonilomocznika), może być konieczne zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.8 w ChPL). Badanie moczu Ze względu na mechanizm działania dapagliflozyny u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni. Stosowanie z lekami silnie indukującymi enzym CYP 3A4 Stosowanie leków silnie indukujących enzym CYP 3A4 takich, jak karbamazepina, deksametazon, fenobarbital, fenytoina i ryfampicyna może zmniejszać działanie hipoglikemizujące tego produktu leczniczego. Podczas stosowania produktu leczniczego Qtern jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4/5 należy sprawdzać u pacjenta kontrolę glikemii (patrz punkt 4.5 w ChPL). Laktoza Tabletki zawierają laktozę. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Sód Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną tabletkę, tzn., że jest zasadniczo "wolny od sodu".

Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa saksagliptyny w skojarzeniu z dapagliflozyną Produkt złożony zawierający 5 mg saksagliptyny oraz 10 mg dapagliflozyny, stosowany u 1169 osób dorosłych z cukrzycą typu 2 (T2DM) i niewystarczającą kontrolą glikemii podczas przyjmowania metforminy, był oceniany w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych fazy 3, z zastosowaniem kontroli aktywnej lub placebo, w grupach równoległych przez okres do 52 tygodni (patrz punkt 5.1 w ChPL). Zbiorcza analiza bezpieczeństwa obejmowała 3 grupy: leczonych saksagliptyną w skojarzeniu z dapagliflozyną oraz metforminą (492 pacjentów), leczonych saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą (336 pacjentów) oraz leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą (341 pacjentów). Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego saksagliptynę i dapagliflozynę stosowanego w skojarzeniu z metforminą był porównywalny z działaniami niepożądanymi zidentyfikowanymi w odniesieniu do każdego z jego składników osobno. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z produktem leczniczym Qtern są zakażenia górnych dróg oddechowych (bardzo często), hipoglikemia podczas stosowania z SU (bardzo często) i zakażenia dróg moczowych (często). Rzadko może wystąpić cukrzycowa kwasica ketonowa (patrz punkt 4.4 w ChPL). Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych Działania niepożądane zostały przedstawione w Tabeli 1. Profil bezpieczeństwa jest oparty na analizie zbiorczych danych bezpieczeństwa uzyskanych w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego zawierającego saksagliptynę i dapagliflozynę, a także na badaniach klinicznych, badaniach bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i doświadczeniach po wprowadzeniu na rynek dla każdego ze składników osobno. Działania niepożądane zostały podane zgodnie z systematyką układową i częstością występowania. Częstość występowania została zdefiniowana jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Kompilacja zgłaszanych działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często ^A	Niezbyt często ^B	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych ¹	zakażenie układu moczowego ² zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i pokrewne zakażenia narządów płciowych ³ , zapalenie żołądka i jelit ^D	zakażenie grzybicze		martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) ^{C,F,7}	
Zaburzenia układu odpornościowego			reakcje z nadwrażliwością ^C	reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny ^C		

Zaburzenia metabolizmu i odżywienia	hipoglikemia ^D (podczas stosowania łącznie z pochodnymi sulfonylomocznika)	dyslipidemia ⁴	niedobór płynów ^F , uczucie pragnienia	cukrzycowa kwasica ketonowa ^{F,G,7}		
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, zawroty głowy				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		ból brzucha ^C , biegunka, niestrawność ^D , zapalenie błony śluzowej żołądka ^D , nudności ^C , wymioty ^D	zaparcia, suchość w ustach, zapalenie trzustki ^C			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka ⁵	zapalenie skóry ^C , świąd ^C , pokrzywka ^C	obrzęk naczynioruchowy ^C		pemfigoid pęcherzowy ^{C,7}
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej		ból stawów, ból pleców, ból mięśni ^D				
Zaburzenia nerek i układu moczowego		bolesne oddawanie moczu (dyzuria), wielomocz ^{D,6}	nadmierna diureza nocna		cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			zaburzenia wzwodu, świąd narządów płciowych, świąd sromu i pochwy			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie ^D , obrzęki obwodowe ^D				
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych		zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny na początku leczenia ^F , zwiększenie hematokrytu ^F	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi na początku leczenia ^F , zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zmniejszenie masy ciała			

^A Działania niepożądane zgłaszano u ≥ 2 % pacjentów leczonych łącznie saksagliptyną i dapagliflozyną w zbiorczej analizie bezpieczeństwa, lub jeżeli zgłaszano u < 2 % w zbiorczej analizie bezpieczeństwa, były one oparte na danych odnoszących się do produktów zawierających poszczególne komponenty osobno.

^B Częstości wszystkich niezbyt często występujących działań niepożądanych były oparte na danych odnoszących się do produktów zawierających poszczególne komponenty osobno.

^C Działanie niepożądane pochodzi z danych uzyskanych z monitorowania w ramach nadzoru porejestacyjnego saksagliptyny lub dapagliflozyny.

^D Działania niepożądane zgłaszano u ≥ 2 % pacjentów leczonych którymkolwiek z monokomponentów osobno oraz u ≥ 1 % więcej niż u osób przyjmujących placebo, lecz nie w analizie zbiorczej.

^E Wartości hematokrytu $> 55\%$ zgłaszano u 1,3% pacjentów leczonych dapagliflozyną 10 mg, a u 0,4% pacjentów przyjmujących placebo.

- ^F Częstość oparta o informacje o zdarzeniach obserwowanych w programie badań klinicznych dapagliflozyny.
- ^G Zgłoszone w badaniu dotyczącym sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną u pacjentów z cukrzycą typu 2 (DECLARE). Częstość opiera się na wskaźniku rocznym.
- ¹ Infekcja górnych dróg oddechowych obejmuje następujące określenia preferowane: zapalenie nosogardła, grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa (katar), zapalenie zatok, bakteryjne zapalenie gardła, zapalenie migdałków, ostre zapalenie migdałków, zapalenie krtani, wirusowe zapalenie gardła oraz wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych.
- ² Zakażenie układu moczowego obejmuje następujące zgłaszane określenia preferowane: zakażenie układu moczowego, zakażenie układu moczowego bakteriami *Escherichia*, odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz zapalenie gruczołu krokowego.
- ³ Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki oraz pokrewne zakażenia narządów płciowych obejmują następujące określenia preferowane: zakażenie grzybicze sromu i pochwy, zapalenie żołądki i napletka, grzybicze zakażenie narządów płciowych, zakażenie pochwy oraz zapalenie sromu i pochwy.
- ⁴ Dyslipidemia obejmuje następujące określenia preferowane: dyslipidemia, hiperlipidemia, hipercholesterolemia oraz hipertrójglicydemia.
- ⁵ Wysypka była zgłaszana po wprowadzeniu do obrotu saksagliptyny i dapagliflozyny. Zgłoszenia z badań klinicznych z dapagliflozyną obejmują określenia preferowane podane w kolejności częstości ich występowania: wysypka, wysypka uogólniona, wysypka ze świądem, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa i wysypka rumieniowa.
- ⁶ Wielomocz obejmuje następujące określenia preferowane: wielomocz oraz częstomocz.
- ⁷ Patrz punkt 4.4 w ChPL.

SU = sulphonylurea = pochodna sulfonylomocznika

Opis wybranych działań niepożądanych *Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki oraz pokrewne zakażenia narządów płciowych* Produkt złożony saksagliptyna/dapagliflozyna: Zgłaszane zdarzenia niepożądane w postaci zapalenia sromu i pochwy, zapalenia żołądki prącia i pokrewnych zakażeń narządów płciowych na podstawie zbiorczej analizy bezpieczeństwa odzwierciedlały profil bezpieczeństwa dapagliflozyny. Zdarzenia niepożądane o charakterze zakażenia narządów płciowych były zgłaszane u 3,0% pacjentów w grupie przyjmujących saksagliptynę łącznie z dapagliflozyną oraz metforminą, u 0,9% pacjentów w grupie przyjmujących saksagliptynę łącznie z metforminą, oraz u 5,9% pacjentów w grupie przyjmujących dapagliflozynę łącznie z metforminą. Większość zdarzeń niepożądanych o charakterze zakażeń narządów płciowych zgłaszano u kobiet (84% wszystkich pacjentów z zakażeniem narządów płciowych), miały one nasilenie łagodne lub umiarkowane, występowały jednorazowo, a większość pacjentów kontynuowała leczenie. Podczas stosowania dapagliflozyny jednocześnie z zakażeniami narządów płciowych notowano przypadki stulejki lub stulejki nabytej, przy czym w niektórych przypadkach konieczne było obrzezanie.

Hipoglikemia W zbiorczej analizie bezpieczeństwa całkowita częstość występowania hipoglikemii (wszystkie zgłoszone zdarzenia, w tym zdarzenia z wartością FPG $\leq 3,9$ mmol/l oznaczoną w laboratorium centralnym) wyniosła 2,0% u pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg i dapagliflozyną w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą (terapia skojarzona), 0,6% w grupie leczonej saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą oraz 2,3% w grupie otrzymującej dapagliflozynę w skojarzeniu z metforminą. W 24-tygodniowym badaniu porównującym leczenie skojarzone saksagliptyną i dapagliflozyną z metforminą ze stosowaniem SU lub bez, z insuliną i metforminą ze stosowaniem SU lub bez, całkowita częstość występowania hipoglikemii u pacjentów bez wcześniejszego leczenia SU wyniosła 12,7% w przypadku leczenia skojarzonego w porównaniu z 33,1% w przypadku insuliny. Całkowita częstość występowania hipoglikemii w dwóch 52-tygodniowych badaniach porównujących leczenie skojarzone z terapią glimepirydem (SU) wyniosła: w pierwszym badaniu 4,2% dla terapii skojarzonej w porównaniu z 27,9% dla glimepirydu z metforminą w porównaniu z 2,9% dla dapagliflozyny z metforminą; w drugim badaniu 18,5% dla terapii skojarzonej w porównaniu z 43,1% dla glimepirydu w skojarzeniu z metforminą.

Niedobór płynów Produkt złożony saksagliptyna/dapagliflozyna: Zdarzenia sugerujące niedobór płynów w organizmie (hipotensja, odwodnienie oraz hipowolemia) były zgłaszane u dwóch pacjentów (0,4%) w grupie leczonych saksagliptyną łącznie z dapagliflozyną oraz metforminą (poważne zdarzenie niepożądane [SAE] w postaci omdlenia oraz zdarzenie niepożądane w postaci zmniejszenia wytwarzania moczu), a także u 3 pacjentów (0,9%) w grupie leczonych dapagliflozyną łącznie z metforminą (2 zdarzenia niepożądane w postaci omdlenia oraz 1 zdarzenie w postaci niedociśnienia tętniczego).

Zdarzenia związane z zaburzeniem czynności nerek Produkt złożony saksagliptyna/dapagliflozyna: W zbiorczej analizie bezpieczeństwa, częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniem czynności nerek wynosiła 2,0% w grupie przyjmujących saksagliptynę łącznie z dapagliflozyną oraz metforminą, 1,8% w grupie przyjmujących saksagliptynę łącznie z metforminą, oraz 0,6% w grupie przyjmujących dapagliflozynę łącznie z metforminą. Pacjenci, u których występowały zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniem czynności nerek wykazywali mniejszą wartość eGFR w warunkach wyjściowych wynoszącą 61,8 ml/min/1,73 m² w porównaniu z 93,6 ml/min/1,73 m² w populacji ogólnej. Większość zdarzeń uznano za nie ciężkie, miały one nasilenie łagodne lub umiarkowane

oraz ustępowały. Zmiana średniej wartości eGFR względem wartości wyjściowej po 24 tygodniach wynosiła - 1,17 ml/min/1,73 m² w grupie przyjmujących saksagliptynę łącznie z dapagliflozyną oraz metforminą, -0,46 ml/min/1,73 m² w grupie przyjmujących saksagliptynę łącznie z metforminą, oraz 0,81 ml/min/1,73 m² w grupie przyjmujących dapagliflozynę łącznie z metforminą. *Dapagliflozyna*: Zgłaszano działania niepożądane związane ze zwiększonym stężeniem kreatyniny w przypadku dapagliflozyny stosowanej osobno.

Zwiększenia stężenia kreatyniny były zasadniczo przemijające w toku ciągłego leczenia lub odwracalne po zaprzestaniu leczenia. *Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)* Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia zgorzeli Fourniera u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2, w tym dapagliflozynę (patrz punkt 4.4 w ChPL). W badaniu dotyczącym sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną (DECLARE) z udziałem 17 160 pacjentów z cukrzycą typu 2 i średnim czasem ekspozycji wynoszącym 48 miesięcy zgłoszono w sumie 6 przypadków zgorzeli Fourniera- jeden w grupie leczonej dapagliflozyną i 5 w grupie placebo. *Cukrzycowa kwasica ketonowa* W badaniu dotyczącym sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną (DECLARE), przy medianie czasu ekspozycji wynoszącej 48 miesięcy, zdarzenia cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetes ketoacidosis, DKA) były zgłaszane u 27 pacjentów z grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg oraz u 12 pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Występowanie zdarzeń było rozłożone równomiernie w całym okresie badania. Spośród 27 pacjentów ze zdarzeniami DKA w grupie leczonej dapagliflozyną 22 jednocześnie otrzymywało leczenie insuliną w chwili wystąpienia zdarzenia. Czynniki wywołujące DKA były zgodne z przewidywaniami dla populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 (patrz punkt 4.4 w ChPL). *Zakażenia układu moczowego Produkt złożony saksagliptyna/dapagliflozyna*: W zbiorczej analizie bezpieczeństwa, zakażenia układu moczowego (ZUM) były równomiernie rozłożone w 3 grupach terapeutycznych, a częstości ich występowania wynosiły: 5,7% w grupie przyjmujących saksagliptynę oraz dapagliflozynę oraz metforminę; 7,4% w grupie przyjmujących saksagliptynę oraz metforminę; a 5,6% w grupie przyjmujących dapagliflozynę oraz metforminę. U jednego pacjenta w grupie leczonych saksagliptyną oraz dapagliflozyną oraz metforminą wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE) w postaci odmiedniczkowego zapalenia nerek i pacjent ten przerwał leczenie. Większość zdarzeń niepożądanych o charakterze zakażeń układu moczowego była zgłaszana u kobiet (81% pacjentów z ZUM), miały one nasilenie łagodne lub umiarkowane, występowały jednorazowo, a większość pacjentów kontynuowała leczenie. *Wyniki badań laboratoryjnych Zmniejszenie liczby limfocytów we krwi Saksagliptyna*: Na podstawie zbiorczych danych z 5 badań klinicznych kontrolowanych placebo obserwowano niewielkie zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów, w przybliżeniu o 100 komórek/ μ l względem placebo. Średnia bezwzględna liczba limfocytów pozostała niezmienną w okresie do 102 tygodni codziennego podawania leku. Z tym zmniejszeniem średniej bezwzględnej liczby limfocytów we krwi nie było związane występowanie klinicznie istotnych reakcji niepożądanych. *Lipidy Produkt złożony saksagliptyna/dapagliflozyna*: Dane pochodzące z 3 badań klinicznych fazy 3 leczenia skojarzonego saksagliptyną oraz dapagliflozyną oraz metforminą wykazały trendy średnich procentowych wzrostów względem wartości wyjściowych (zaokrąglonych do najbliższej części dziesiętnej) cholesterolu całkowitego (Total C) (w zakresie od 0,4% do 3,8%), cholesterolu LDL (LDL-C) (w zakresie od 2,1% do 6,9%) oraz cholesterolu HDL (HDL-C) (w zakresie od 2,3% do 5,4%) z jednoczesnym średnim procentowym zmniejszeniem względem wartości wyjściowych stężenia trójglicerydów (w zakresie od -3,0% do -10,8%). *Szczególne grupy pacjentów Pacjenci w wieku podeszłym Produkt złożony*

saksagliptyna/dapagliflozyna: Spośród 1 169 pacjentów leczonych ujętych w zbiorczych danych bezpieczeństwa z 3 badań klinicznych, 1 007 pacjentów (86,1%) było w wieku < 65 lat, 162 pacjentów (13,9%) było w wieku $\geq$ 65 lat, a 9 pacjentów (0,8%) było w wieku $\geq$ 75 lat. Ogólnie, najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zgłaszane u pacjentów w wieku > 65 lat były podobne jak u pacjentów w wieku < 65 lat. Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów w wieku 65 lat i starszych jest ograniczone, a u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest bardzo ograniczone. *Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych* Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181C; 02 222 Warszawa; Tel.: + 48 22 49 21 301; Faks: + 48 22 49 21 309; Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Podmiot odpowiedzialny: AstraZeneca AB; SE-151 85 Södertälje; Szwecja

Pozwolenie wydane przez Komisję Europejską numer: EU/1/16/1108/001 14 tabletek powlekanych; EU/1/16/1108/002 28 tabletek powlekanych; EU/1/16/1108/003 98 tabletek powlekanych; EU/1/16/1108/004 30 tabletek powlekanych

Kategoria dostępności: Rp - Produkt leczniczy wydawany na receptę.

Przed zastosowaniem należy zapoznać się z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Dodatkowe informacje dostępne na życzenie: AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, tel. +48 22 245 73 00, fax. +48 22 485 30 07, www.astrazeneca.pl