

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Qtern 5 mg/10 mg tabletki powlekane

2. 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 (w postaci bezwodnej).

Produkt leczniczy Qtern zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną dawkę, tzn., że jest zasadniczo „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. 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.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 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 celu zapoznania się z dostępnymi danymi dotyczącymi przebadanych terapii skojarzonych).

4.2 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).

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Produkt leczniczy Qtern może być stosowany u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek.

Rozpoczynanie leczenia produktem Qtern nie jest zalecane u pacjentów ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) < 60 ml/min i lek należy odstawić, jeśli wartości GFR utrzymują się poniżej 45 ml/min. Produkt ten nie powinien być stosowany również u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease - ESRD) (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 oraz 5.2).

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).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma ograniczeń stosowania produktu wynikających wyłącznie z wieku pacjenta. Jednakże, u pacjentów w wieku podeszłym (≥ 65 lat) należy wziąć pod uwagę czynność nerek oraz ryzyko niedoboru płynów. Ze względu na bardzo ograniczone doświadczenie w stosowaniu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem Qtern w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

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.

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.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 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).

4.4 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.

Monitorowanie czynności nerek

Skuteczność dapagliflozyny w odniesieniu do glikemii jest zależna od czynności nerek. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma (patrz punkt 4.2). U pacjentów z 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 hipotensja, w porównaniu z placebo. Rozpoczynanie leczenia

produktem leczniczym Qtern nie jest zalecane u pacjentów z GFR < 60 ml/min i lek należy odstawić, jeśli wartości GFR utrzymują się poniżej 45 ml/min. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu Qtern u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD).

Czynność nerek należy kontrolować zgodnie z poniższym schematem:

- Przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym, a następnie przynajmniej raz w roku (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2)
- Przed rozpoczęciem jednoczesnego stosowania innych leków mogących zaburzać czynność nerek, a następnie okresowo przez cały czas leczenia
- W przypadku, gdy czynność nerek jest bliska umiarkowanej niewydolności, przynajmniej 2 do 4 razy w roku. Jeśli wskaźnik czynności nerek (GFR) trwale utrzymuje się poniżej < 45 ml/min, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Qtern.

Stosowanie u pacjentów zagrożonych niedoborem płynów, hipotensją i (lub) zaburzeniami równowagi elektrolitowej

Ze względu na mechanizm działania dapagliflozyny produkt leczniczy Qtern zwiększa diurezę, z czym związane jest umiarkowane zmniejszenie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 5.1), które może być większe u pacjentów z bardzo wysokimi stężeniami glukozy we krwi.

Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów zagrożonych niedoborem płynów (np. przyjmujących diuretyki pętlowe) (patrz punkt 4.5) lub ze zmniejszoną objętością płynów w ustroju, np. z powodu ostrego zachorowania (takiego jak ostra choroba przewodu pokarmowego z nudnościami, wymiotami lub biegunką).

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których zmniejszenie ciśnienia tętniczego spowodowane zastosowaniem dapagliflozyny mogłoby stanowić zagrożenie, np. u pacjentów ze stwierdzoną chorobą układu krążenia, u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe z hipotensją w wywiadzie, lub u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Qtern, w przypadku wystąpienia współistniejących zaburzeń, które mogą prowadzić do niedoboru płynów w ustroju, 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).

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 punkt 4.2 i 5.2). Produkt leczniczy Qtern może być stosowany 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).

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 produktem Qtern u 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 produktem Qtern należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do cukrzycowej kwasicy ketonowej.

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 produktu leczniczego Qtern u pacjentów z cukrzycą typu 1 i nie należy stosować produktu leczniczego Qtern 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). 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

Produktu leczniczego Qtern nie wolno stosować u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła jakkolwiek poważna reakcja z nadwrażliwości na inhibitor DPP-4 lub na inhibitor SGLT-2 (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu saksagliptyny do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane, obejmujące zarówno doniesienia spontaniczne jak i 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 produktu leczniczego Qtern. W takiej sytuacji należy dokonać oceny zdarzenia oraz wdrożyć alternatywne leczenie cukrzycy (patrz punkt 4.8).

Zakażenia układu moczowego

Z analizy zbiorczych danych bezpieczeństwa wynika, iż po 52 tygodniach leczenia zakażenia układu moczowego zgłaszano często w 3 grupach terapeutycznych: u 5,7% pacjentów przyjmujących saksagliptynę w skojarzeniu z dapagliflozyną oraz metforminą; u 7,4% pacjentów przyjmujących saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą; oraz u 5,6% pacjentów przyjmujących dapagliflozynę w skojarzeniu z metforminą (patrz punkt 4.8). Dodatkowo, zakażenia układu moczowego były często zgłaszane w związku ze stosowaniem saksagliptyny oraz dapagliflozyny w ramach badań klinicznych.

Urosepsa i odmiedniczkowe zapalenie nerek

Po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów przyjmujących dapagliflozynę oraz inne inhibitory SGLT2 zgłaszano występowanie poważnych zakażeń układu moczowego, w tym ogólnoustrojowego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych (urosepsy) oraz odmiedniczkowego zapalenia nerek wymagającego hospitalizacji. Leczenie inhibitorami SGLT2 zwiększa ryzyko występowania zakażeń układu moczowego. Pacjentów wykazujących oznaki i objawy zakażeń układu moczowego należy poddawać badaniu i, jeżeli jest to wskazane, niezwłocznie wdrażać u nich odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek oraz mogą oni być bardziej narażeni na występowanie niedoboru płynów w ustroju. Ponadto, w tej grupie pacjentów większe jest prawdopodobieństwo przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych, które mogą powodować zmniejszenie objętości płynów w organizmie i (lub) zmiany czynności nerek i (lub) [np. inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora typu 1 dla angiotensyny II (ARB)]. Z tego względu czynność nerek oraz ryzyko wystąpienia niedoboru płynów należy wziąć pod uwagę przed rozpoczęciem leczenia produktem Qtern. Zalecenia dotyczące monitorowania czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku jak i dla pozostałych pacjentów (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

W przypadku pacjentów w wieku 65 lat i starszych, działania niepożądane związane z niedoborem płynów oraz zaburzeniami czynności lub niewydolnością nerek występowały częściej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w porównaniu z placebo (patrz punkt 4.8). Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z czynnością nerek było zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, które w większości przypadków było przemijające i odwracalne (patrz punkt 4.8).

Doświadczenie terapeutyczne w stosowaniu produktu leczniczego Qtern u pacjentów w wieku 65 lat i starszych jest ograniczone, a u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest bardzo ograniczone. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tym produktem leczniczym w tej grupie wiekowej (> 75 lat) (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

Zaburzenia skóry

W nieklinicznych badaniach toksykologicznych z zastosowaniem saksagliptyny zgłaszano występowanie wrzodziejących i martwiczych zmian skóry kończyn małych (patrz punkt 5.3). 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). 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).

Niewydolność serca

Doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca z grupy I-II według NYHA jest ograniczone. Brak doświadczenia z badań klinicznych z dapagliflozyną u pacjentów z grupy III-IV według NYHA. 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). Dodatkowe analizy nie wykazały różnic pomiędzy grupami wg NYHA.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Qtern 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 porejestacyjnych dotyczących inhibitorów DPP-4 (patrz punkt 4.8). 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 leczenia pioglitazonem

Choć związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem dapagliflozyny a występowaniem raka pęcherza moczowego wydaje się mało prawdopodobny (patrz punkty 4.8 oraz 5.3), ze względów bezpieczeństwa nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Qtern u pacjentów leczonych równolegle pioglitazonem. Dostępne dane epidemiologiczne dotyczące pioglitazonu sugerują nieznaczne zwiększenie ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego u pacjentów chorych na cukrzycę leczonych pioglitazonem.

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 w tej grupie pacjentów.

Zwiększony hematokryt

Podczas leczenia dapagliflozyną było obserwowane zwiększenie hematokrytu (patrz punkt 4.8); z tego względu u pacjentów, u których stwierdzono zwiększony hematokryt przed leczeniem, niezbędne jest zachowanie ostrożności.

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 produkt Qtern jest stosowany w skojarzeniu z lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny (pochodna

sulfonylomocznika), może być konieczne zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.8).

Badanie moczu

Ze względu na mechanizm działania tego leku u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Qtern 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 produktu leczniczego Qtern. Podczas stosowania produktu leczniczego Qtern jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4/5 należy sprawdzać u pacjenta kontrolę glikemii (patrz punkt 4.5).

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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne (diuretyki)

Dapagliflozyna może potęgować efekt diuretyczny tiazydów oraz diuretyków pętlowych i może zwiększać ryzyko odwodnienia i hipotensji (patrz punkt 4.4).

Stosowanie z produktami leczniczymi powodującymi hipoglikemie

Jeżeli produkt leczniczy Qtern jest stosowany w skojarzeniu z lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny (pochodna sulfonylomocznika), może być konieczne zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Saksagliptyna: Metabolizm saksagliptyny zachodzi przede wszystkim z udziałem cytochromu P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozyna: Metabolizm dapagliflozyny zachodzi głównie poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym z udziałem UDP–glukuronozylotransferazy 1A9 (UGT1A9).

Interakcje z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu chorób układu krążenia

Saksagliptyna: Saksagliptyna nie zmienia w znaczącym stopniu farmakokinetyki dapagliflozyny, metforminy, glibenklamidu, pioglitazonu, digoksyny, diltiazemu ani simwastatyny. Te produkty lecznicze nie zmieniają farmakokinetyki saksagliptyny ani jej głównego czynnego metabolitu.

Dapagliflozyna: Dapagliflozyna nie zmienia w znaczącym stopniu farmakokinetyki saksagliptyny, metforminy, pioglitazonu, sitagliptyny, glimepirydu, woglibozy, hydrochlorotiazydu, bumetanidu, walsartanu ani simwastatyny. Te leki nie zmieniają farmakokinetyki dapagliflozyny.

Wpływ innych produktów leczniczych na saksagliptynę lub dapagliflozynę

Saksagliptyna: Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i diltiazemu, umiarkowanie hamującego enzym CYP3A4/5, zwiększa C_{max} i AUC dla saksagliptyny odpowiednio o 63% i 2,1-krotnie, a wartości tych parametrów w przypadku aktywnego metabolitu były zmniejszone odpowiednio o 44% i 34%. Te oddziaływania farmakokinetyczne nie są klinicznie znaczące i nie wymagają zmiany dawkowania.

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i ketokonazolu, silnego inhibitora enzymu CYP3A4/5, zwiększa C_{max} i AUC dla saksagliptyny odpowiednio o 62% i 2,5-krotnie, a wartości dla aktywnego metabolitu były zmniejszone odpowiednio o 95% i 88%. Te oddziaływania farmakokinetyczne nie są klinicznie znaczące i nie wymagają zmiany dawkowania.

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i ryfampicyny, silnie indukującej działanie enzymu CYP3A4/5, zmniejsza C_{max} i AUC dla saksagliptyny odpowiednio o 53% i 76%. Ryfampicyna nie miała wpływu na ekspozycję aktywnego metabolitu i jego aktywność hamującą DPP4 w osoczu, w okresie pomiędzy dawkami (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i leków indukujących enzym CYP3A4/5 innych niż ryfampicyna (takich, jak karbamazepina, deksametazon, fenobarbital i fenytoina) nie było badane i może skutkować zmniejszeniem stężenia saksagliptyny i zwiększeniem stężenia jej głównego metabolitu. Należy uważnie monitorować kontrolę glikemii, jeśli saksagliptyna jest stosowana jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4/5.

W badaniach przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników parametry farmakokinetyczne saksagliptyny i jej głównego metabolitu nie były istotnie zmienione przez metforminę, glibenklamid, pioglitazon, digoksynę, simwastatynę, omeprazol, leki alkalizujące czy famotydynę.

Dapagliflozyna: Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z ryfampicyną (induktor wielu aktywnych transporterów i enzymów metabolizujących leki) obserwowano 22% zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na wydalanie glukozy z moczem w ciągu 24 godzin. Nie zaleca się zmiany dawkowania. Nie przewiduje się, aby stosowanie dapagliflozyny z innymi induktorami (np. karbamazepiną, fenytoiną czy fenobarbitalem) miało znaczenie kliniczne.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z kwasem mefenamowym (inhibitorem UGT1A9) obserwowano 55% zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na dobowe wydalanie glukozy z moczem.

Wpływ saksagliptyny lub dapagliflozyny na inne produkty lecznicze

Saksagliptyna: Saksagliptyna nie zmienia znacząco farmakokinetyki metforminy, glibenklamidu (substrat CYP2C9), pioglitazonu [substrat CYP2C8 (główny) oraz CYP3A4 (dodatkowy)], digoksyny (substrat P-gp), symwastatyny (substrat CYP3A4), substancji czynnych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu oraz norgestymatu), diltiazemu lub ketokonazolu.

Dapagliflozyna: Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników z zastosowaniem głównie schematu jednodawkowego sugerują, że dapagliflozyna nie zmienia farmakokinetyki metforminy, pioglitazonu [substrat CYP2C8 (główny) oraz CYP3A4 (dodatkowy)], sitagliptyny, glimepirydu (substrat CYP2C9), hydrochlorotiazidu, bumetanidu, walsartanu, digoksyny (substrat P-gp) lub warfaryny (S-warfaryna, substrat CYP2C9), ani działania przeciwzakrzepowego warfaryny, mierzonego wartością INR. Jednoczesne zastosowanie dapagliflozyny w dawce pojedynczej 20 mg i symwastatyny (substrat CYP3A4) powodowało 19% zwiększenie AUC symwastatyny i 31% zwiększenie AUC symwastatyny w postaci kwasu. Zwiększenie ekspozycji na symwastatynę i postać kwasową symwastatyny nie jest uważane za znaczące klinicznie.

Wpływ na oznaczenie 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Monitorowanie kontroli glikemii z wykorzystaniem oznaczenia 1,5-AG nie jest zalecane, ponieważ wyniki oznaczenia 1,5-AG nie są wiarygodne w ocenie kontroli glikemii pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Należy stosować alternatywne metody monitorowania kontroli glikemii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania saksagliptyny i dapagliflozyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach z zastosowaniem saksagliptyny wykazały szkodliwy wpływ na rozród po podaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Badania z zastosowaniem dapagliflozyny u szczurów wykazały toksyczny wpływ na rozwijające się nerki w okresie odpowiadającym drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciąży

u ludzi (patrz punkt 5.3). Z tego względu produkt leczniczy Qtern nie powinien być stosowany podczas ciąży.

W przypadku stwierdzenia ciąży u pacjentki należy przerwać leczenie produktem Qtern.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy saksagliptyna i dapagliflozyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka karmiących kobiet. Badania na zwierzętach wykazały, że saksagliptyna i (lub) jej metabolit przenika do mleka. Dostępne dane z badań farmakodynamicznych i toksykologicznych na zwierzętach wykazały, że dapagliflozyna i jej metabolity przenikają do mleka, jak również, że wywierają wpływ na karmione mlekiem matki potomstwo, związany z właściwościami farmakologicznymi substancji (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/dziecka karmionego piersią. Nie należy stosować produktu leczniczego Qtern w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu saksagliptyny oraz dapagliflozyny na płodność u ludzi. Nie wykazano wpływu dapagliflozyny na płodność u samców i samic szczurów w przypadku którejkolwiek z badanych dawek. Wpływ na płodność obserwowano podczas stosowania saksagliptyny u męskich i żeńskich osobników szczurów przy zastosowaniu wysokich dawek wywołujących jawne oznaki toksyczności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Qtern nie ma żadnego lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Prowadząc pojazdy lub obsługując urządzenia mechaniczne należy wziąć pod uwagę, że podczas badań dotyczących skojarzonego stosowania saksagliptyny oraz dapagliflozyny obserwowano występowanie zawrotów głowy. Ponadto, należy ostrzec pacjentów o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania produktu leczniczego Qtern w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują hipoglikemię (np. pochodne sulfonylomocznika).

4.8 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). 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.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane produktu leczniczego Qtern zostały przedstawione w Tabeli 1, a zestawienie to jest oparte na analizie zbiorczych danych bezpieczeństwa uzyskanych w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego zawierającego saksagliptynę i dapagliflozynę. 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), lub nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Kompilacja zgłaszanych działań niepożądanych produktu leczniczego Qtern

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 sulfonilomocznika)	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	zaparcie, suchość w ustach, zapalenie trzustki ^C			
Zaburzenia nerek i układu moczowego		bolesne oddawanie moczu (dyzuria), wielomocz ^{D,5}	nadmierna diureza nocna, zaburzenie czynności nerek ^F			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka ⁶	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 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 ^F , zwiększenie hematokrytu ^F	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^F , zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zmniejszenie masy ciała			

^A Działania niepożądane zgłaszano u $\geq 2\%$ 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 Działania niepożądane pochodzi z danych uzyskanych z monitorowania w ramach nadzoru porejestracyjnego saksagliptyny lub dapagliflozyny.

^D Działania niepożądane zgłaszano u $\geq 2\%$ pacjentów leczonych którymkolwiek z monokomponentów osobno oraz u $\geq 1\%$ 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. 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 hipertrójglicerydemia.

⁵ Wielomocz obejmuje następujące określenia preferowane: wielomocz oraz częstomocz.

⁶ 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.

⁷ Patrz punkt 4.4

SU = sulphonylurea = pochodna sulfonylomocznika

Opis wybranych działań niepożądanych

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 związane z niedoborem płynów w organizmie (hipotensja, odwodnienie oraz hipowolemia) odzwierciedlały działania niepożądane dotyczące dapagliflozyny i 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.

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 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.

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 badaniu dotyczącym sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną 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, 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).

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.

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

Produkt złożony saksagliptyna/dapagliflozyna: Zdarzenia sercowo-naczyniowe (CV), które zostały orzeczone i potwierdzone jako zdarzenia krążeniowe były zgłaszane łącznie u 1,0 % pacjentów w grupie leczonych saksagliptyną oraz dapagliflozyną oraz metforminą, u 0,6 % pacjentów w grupie leczonych saksagliptyną oraz metforminą, oraz u 0,9 % pacjentów w grupie leczonych dapagliflozyną oraz metforminą.

Nowotwory złośliwe

Produkt złożony saksagliptyna/dapagliflozyna: Nowotwory złośliwe i nieokreślone zostały zgłoszone u 3 pacjentów włączonych do analizy połączonych danych bezpieczeństwa. Przypadki te obejmowały zdarzenia niepożądane nowotworu żołądka, raka trzustki z przerzutami do wątroby, a także inwazyjny rak przewodowy piersi w grupie przyjmujących saksagliptynę łącznie z dapagliflozyną oraz metforminą. Uwzględniając krótki okres latencji pomiędzy pierwszą ekspozycją na lek a rozpoznaniem raka, związek przyczynowo-skutkowy leczenia z jakimkolwiek określonym rodzajem nowotworu jest uznawany za mało prawdopodobny.

Dapagliflozyna: W puli danych z 21 badań klinicznych z kontrolą aktywną oraz placebo, ogólny odsetek pacjentów z nowotworami złośliwymi lub nowotworami o nieokreślonej złośliwości był zbliżony wśród leczonych dapagliflozyną (1,50 %) i placebo lub lekiem porównawczym (1,50 %), a w badaniach na zwierzętach nie obserwowano objawów działania rakotwórczego lub mutagennego (patrz punkt 5.3). Uwzględniając przypadki nowotworów występujących w różnych narządach, ryzyko względne związane z dapagliflozyną przekroczyło 1 dla niektórych nowotworów (guzy pęcherza moczowego, gruczołu krokowego oraz piersi) i było poniżej 1 dla innych (np. nowotwory krwi i układu chłonnego, jajnika, nerek i dróg moczowych), z czego nie wynikało ogólne zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu w związku ze stosowaniem dapagliflozyny. Zwiększone/zmniejszone ryzyko rozwoju nowotworu nie było znamienne statystycznie w przypadku żadnego z układów narządów. Ze względu na brak stwierdzanego rakotwórczego działania w badaniach nieklinicznych, jak również krótki czas, który występował między pierwszą ekspozycją na lek a zdiagnozowaniem nowotworów, związek przyczynowo-skutkowy jest mało prawdopodobny. Do liczbowej nierównowagi przypadków nowotworów piersi, pęcherza moczowego i gruczołu krokowego należy podchodzić z ostrożnością; będzie ona przedmiotem dalszych badań po wprowadzeniu do obrotu.

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 dapagliflozyna oraz metforminą wykazały trendy średnich procentowych wzrostów względem wartości wyjściowych (zaokrąglonych do najbliższej części dziesiątej) 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 5,2 %) 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 1169 pacjentów leczonych ujętych w zbiorczych danych bezpieczeństwa z 3 badań klinicznych, 1007 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:

Polska

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Produkt złożony saksagliptyna/dapagliflozyna: Nie są dostępne żadne informacje dotyczące przedawkowania produktu leczniczego Qtern. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące, zależnie od stanu klinicznego pacjenta. Saksagliptyna i jej główny metabolit mogą być usuwane z ustroju za pomocą hemodializy (23% dawki w czasie 4 godzin).

Nie prowadzono badań dotyczących usuwania dapagliflozyny za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, produkty złożone zawierające doustne leki hipoglikemizujące kod ATC: A10BD21

Mechanizm działania produktu leczniczego Qtern

Produkt leczniczy Qtern jest lekiem złożonym zawierającym saksagliptynę oraz dapagliflozynę o uzupełniających się mechanizmach działania prowadzących do poprawy kontroli glikemii. Saksagliptyna, poprzez wybiórcze hamowanie dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4), zwiększa zależne od stężenia glukozy we krwi wydzielanie insuliny (efekt inkretynowy). Dapagliflozyna, wybiórczy inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT-2), hamuje nerkową reabsorpcję glukozy niezależnie od insuliny. Działania obu produktów leczniczych są zależne od stężenia glukozy w osoczu.

Mechanizm działania saksagliptyny

Saksagliptyna jest bardzo silnym (K_i : 1,3 nM), wybiórczym, odwracalnym, kompetycyjnym inhibitorem DPP-4, enzymu odpowiedzialnego za degradację hormonów inkretynowych. Z tego wynika zależne od stężenia glukozy zwiększenie wydzielania insuliny, co prowadzi do zmniejszenia stężeń glukozy we krwi na czczo i po posiłku.

Mechanizm działania dapagliflozyny

Dapagliflozyna jest bardzo silnym (K_i : 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2). Dapagliflozyna blokuje reabsorpcję przefiltrowanej glukozy z odcinka S1 kanałika nerkowego, co skutecznie prowadzi do zmniejszenia stężenia glukozy we krwi w sposób zależny od glukozy i niezależny od insuliny. Dapagliflozyna wpływa na stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo jak i po posiłku poprzez zmniejszanie nerkowej reabsorpcji glukozy, co prowadzi do wydalania glukozy z moczem. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem wskutek hamowania SGLT2 wywołuje diurezę osmotyczną i może skutkować zmniejszeniem skurczowego ciśnienia tętniczego.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z cukrzycą typu 2 podanie saksagliptyny prowadzi do zahamowania aktywności enzymu DPP-4 przez 24 godziny. Zahamowanie aktywności DPP-4 w osoczu przez saksagliptynę przez co najmniej 24 godziny po podaniu doustnym saksagliptyny wynika z jej silnego działania, wysokiego powinowactwa oraz przedłużonego wiązania z centrum aktywnym. Po doustnym obciążeniu glukozą, zahamowanie aktywności DPP-4 powodowało dwu- do trzykrotnego zwiększenie stężenia glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) i zależnego od glukozy polipeptydu insulinotropowego (GIP), zmniejszenie stężenia glukagonu oraz zwiększenie odpowiedzi komórek beta, co skutkowało zwiększeniem stężenia insuliny i peptydu C. Ze zwiększeniem stężenia insuliny wydzielanej przez komórki beta trzustki i zmniejszeniem stężenia glukagonu wydzielanego przez komórki alfa trzustki było związane mniejsze stężenie glukozy na czczo i mniejsze zwyżki glikemii po doustnym podaniu glukozy lub po posiłku.

Wydalanie glukozy z moczem pod wpływem działania dapagliflozyny obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Zwiększenie ilości glukozy wydalanej z moczem po zastosowaniu dapagliflozyny obserwowano u zdrowych ochotników, jak i u osób z cukrzycą typu 2. Około 70 gramów glukozy na dobę (co odpowiada 280 kcal/dobę) było wydalane z moczem po stosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg na dobę u osób z cukrzycą typu 2 przez okres 12 tygodni. Długotrwałe wydalanie glukozy z moczem obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg/dobę przez okres do 2 lat. Również wydalanie kwasu moczowego z moczem ulegało przemijającemu zwiększeniu (3-7 dni), czemu towarzyszyło utrzymujące się zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy. W 24 tygodniu zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy wynosiło od -48,3 do -18,3 mikromola na litr (-0,87 do -0,33 mg/dl).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność preparatu złożonego saksagliptyny 5 mg/dapagliflozyny 10 mg były oceniane w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych, z aktywną kontrolą lub placebo badaniach klinicznych fazy 3 u 1169 pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 2. Jedno badanie, w którym saksagliptynę i dapagliflozynę dodano równocześnie do terapii metforminą było prowadzone przez 24 tygodnie. Dwa badania terapii dodanej, w których dodano dapagliflozynę do leczenia skojarzonego saksagliptyną i metforminą lub saksagliptynę do leczenia skojarzonego dapagliflozyną i metforminą, były również prowadzone przez 24 tygodnie, z następującym 28-tygodniowym okresem leczenia

przedłużonego. Profil bezpieczeństwa skojarzonego stosowania saksagliptyny oraz dapagliflozyny w tych badaniach przez okres do 52 tygodni był porównywalny z profilami bezpieczeństwa każdego z leków osobno.

Kontrola glikemii

Terapia skojarzona saksagliptyną i dapagliflozyną u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia metforminą

Łącznie 534 dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii podczas monoterapii metforminą ($HbA_{1c} \geq 8\%$ oraz $\leq 12\%$), uczestniczyło w tym 24-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z aktywną kontrolą, mającym na celu sprawdzenie wyższości terapii badanej poprzez porównanie leczenia skojarzonego saksagliptyną i dapagliflozyną dodanego równocześnie do leczenia metforminą z leczeniem, w którym dodano samą tylko saksagliptynę (inhibitor DPP-4) lub samą tylko dapagliflozynę (inhibitor SGLT-2) do metforminy. Pacjenci byli randomizowani do jednej z trzech podwójnie zaślepionych grup terapeutycznych, w których otrzymywali: saksagliptynę 5 mg oraz dapagliflozynę 10 mg dodane do leczenia metforminą; saksagliptynę 5 mg oraz placebo dodane do leczenia metforminą; lub dapagliflozynę 10 mg oraz placebo dodane do leczenia metforminą.

Po 24 tygodniach w grupie pacjentów otrzymujących saksagliptynę oraz dapagliflozynę uzyskano istotnie większe zmniejszenie stężenia HbA_{1c} w porównaniu z grupą otrzymujących saksagliptynę lub z grupą przyjmujących dapagliflozynę (patrz Tabela 2).

Tabela 2. Odsetek HbA_{1c} po 24 tygodniach w badaniu klinicznym z aktywną kontrolą, mającym na celu porównanie efektów dodania saksagliptyny oraz dapagliflozyny równocześnie do leczenia metforminą z dodaniem samej saksagliptyny lub samej dapagliflozyny do leczenia metforminą

Parametr skuteczności	Saksagliptyna 5 mg + dapagliflozyna 10 mg + metformina N=179 ²	Saksagliptyna 5 mg + metformina N=176 ²	Dapagliflozyna 10 mg + metformina N=179 ²
HbA_{1c} (%) po 24 tygodniach¹			
Wartość wyjściowa (średnia)	8,93	9,03	8,87
Zmiana względem wartości wyjściowej (skorygowana średnia ³) (95 % Przedział ufności [ang. CI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Różnica względem leczenia saksagliptyną + metforminą (skorygowana średnia ³) (95 % CI)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Różnica względem leczenia dapagliflozyną + metforminą (skorygowana średnia ³) (95 % CI)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

¹. Analiza LRM = Longitudinal repeated measures (analiza wzdłużna pomiarów powtarzalnych z wykorzystaniem pomiarów sprzed interwencji).

². Zrandomizowani i leczeni pacjenci z wynikiem wyjściowym oraz wynikiem co najmniej 1 późniejszego pomiaru skuteczności.

³. Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana według wartości wyjściowej.

⁴. Wartość $p < 0,0001$.

⁵. Wartość $p = 0,0166$.

Większość pacjentów w tym badaniu miała wyjściową wartość $HbA_{1c} > 8\%$ (patrz Tabela 3). Dodanie łącznie saksagliptyny oraz dapagliflozyny do leczenia metforminą w sposób spójny

skutkowało większym zmniejszeniem zawartości HbA1c niezależnie od wyjściowego stężenia HbA1c w porównaniu z leczeniem, w którym do metforminy dodawano samą saksagliptynę lub samą dapagliflozynę. W odrębnej analizie wstępnie określonych podgrup średnie zmniejszenia stężenia HbA1c względem wartości wyjściowych były ogólnie większe u pacjentów z wyższymi wartościami wyjściowymi stężeń HbA1c.

Tabela 3. Analiza podgrup wg stężenia wyjściowego HbA1c po 24 tygodniach u pacjentów zrandomizowanych

Leczenie	Skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowych HbA1c w podgrupach według wartości HbA1c		
	< 8,0 %	≥ 8 % to < 9,0 %	≥ 9,0 %
Saksagliptyna + Dapagliflozyna + Metformina Skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowej (95 % CI)	-0,80 (n=37) (-1,12, -0,47)	-1,17 (n=56) (-1,44, -0,90)	-2,03 (n=65) (-2,27, -1,80)
Saksagliptyna + Metformina Skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowej (95 % CI)	-0,69 (n=29) (-1,06, -0,33)	-0,51 (n=51) (-0,78, -0,25)	-1,32 (n=63) (-1,56, -1,09)
Dapagliflozyna + Metformina Skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowej (95 % CI)	-0,45 (n=37) (-0,77, -0,13)	-0,84 (n=52) (-1,11, -0,57)	-1,87 (n=62) (-2,11, -1,63)

n = liczba pacjentów, u których nie brakowało wyniku wyjściowego oraz po 24 tygodniach.

Odsetek pacjentów osiągających HbA1c < 7 %

Stężenie HbA1c na poziomie poniżej 7% osiągnęło 41,4 % (95 % CI [34,5, 48,2]) pacjentów w grupie przyjmujących łącznie saksagliptynę oraz dapagliflozynę w porównaniu z 18,3% (95 % CI [13,0, 23,5]) pacjentów w grupie przyjmujących saksagliptynę oraz 22,2 % (95 % CI [16,1, 28,3]) pacjentów w grupie przyjmujących dapagliflozynę.

Dodanie dapagliflozyny u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia skojarzonego saksagliptyną oraz metforminą

W 24-tygodniowym randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym porównywano sekwencyjne dodanie dapagliflozyny 10 mg do leczenia skojarzonego saksagliptyną 5 mg oraz metforminą z dodaniem placebo do leczenia skojarzonego saksagliptyną (inhibitorem DPP-4) w dawce 5 mg oraz metforminą u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz niewystarczającą kontrolą glikemii (HbA1c ≥ 7% oraz ≤ 10,5%). Trzystu dwudziestu (320) pacjentów zostało zrandomizowanych po równo do grupy, w której dodano dapagliflozynę do leczenia skojarzonego saksagliptyną 5 mg oraz metforminą lub do grupy, w której pacjenci otrzymywali placebo oraz saksagliptynę oraz metforminę. Pacjenci, którzy ukończyli wstępny 24-tygodniowy okres badania byli uprawnieni do przejścia do kontrolowanego 28-tygodniowego długoterminowego rozszerzenia badania (52 tygodnie).

W grupie, w której dapagliflozyna została dodana sekwencyjnie do leczenia skojarzonego saksagliptyną oraz metforminą po 24 tygodniach uzyskano statystycznie znamienne (wartość $p < 0,0001$) większe zmniejszenia stężenia HbA1c w porównaniu z grupą, w której placebo zostało

sekwencyjnie dodane do leczenia skojarzonego saksagliptyną oraz metforminą (patrz Tabela 4). Efekt dotyczący HbA1c obserwowany po 24 tygodniach utrzymywał się po 52 tygodniach.

Dodanie saksagliptyny u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia skojarzonego dapagliflozyną oraz metforminą

W 24-tygodniowym randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym przeprowadzonym u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz niewystarczającą kontrolą glikemii (HbA1c $\geq 7\%$ oraz $\leq 10,5\%$) podczas leczenia skojarzonego samą metforminą i dapagliflozyną porównywano sekwencyjne dodanie saksagliptyny 5 mg do leczenia skojarzonego dapagliflozyną 10 mg oraz metforminą z dodaniem placebo do leczenia skojarzonego dapagliflozyną w dawce 10 mg oraz metforminą. Stu pięćdziesięciu trzech (153) pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy, w której dodano saksagliptynę do leczenia skojarzonego dapagliflozyną oraz metforminą, a 162 pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy, w której placebo dodano do leczenia skojarzonego dapagliflozyną oraz metforminą. Pacjenci, którzy ukończyli wstępny 24-tygodniowy okres badania byli uprawnieni do przejścia do kontrolowanego 28-tygodniowego długoterminowego rozszerzenia badania (52 tygodnie). Profil bezpieczeństwa saksagliptyny dodanej do leczenia skojarzonego dapagliflozyną oraz metforminą w okresie leczenia długoterminowego był spójny z obserwowanym poprzednio podczas badań klinicznych dotyczących leczenia równoległego oraz z obserwowanym podczas 24-tygodniowego okresu leczenia w tym badaniu.

W grupie, w której saksagliptyna została dodana sekwencyjnie do leczenia skojarzonego dapagliflozyną oraz metforminą po 24 tygodniach uzyskano statystycznie znamienne (wartość $p < 0,0001$) większe zmniejszenia stężenia HbA1c w porównaniu z grupą, w której placebo zostało sekwencyjnie dodane do leczenia skojarzonego dapagliflozyną oraz metforminą (patrz Tabela 4). Efekt dotyczący HbA1c obserwowany po 24 tygodniach utrzymywał się po 52 tygodniach.

Tabela 4. Zmiana HbA1c względem wartości wyjściowej po 24 tygodniach, z wykluczeniem danych po interwencji u pacjentów zrandomizowanych – badania MB102129 oraz CV181168

Parametr skuteczności	Badania kliniczne z sekwencyjnym dodaniem leku			
	Badanie MB102129		Badanie CV181168	
	Dapagliflozyna 10 mg dodana do leczenia skojarzonego saksagliptyną 5 mg + metforminą (N=160) [†]	Placebo + saksagliptyna 5 mg + metformina (N=160) [†]	Saksagliptyna 5 mg dodana do leczenia skojarzonego dapagliflozyną 10 mg + metforminą (N=153) [†]	Placebo + dapagliflozyna 10 mg + metformina (N=162) [†]
HbA1c (%) po 24 tygodniach*				
Wartość wyjściowa (średnia)	8,24	8,16	7,95	7,85
Zmiana względem wartości wyjściowej (skorygowana średnia [‡]) (95 % CI)	-0,82 (-0,96, 0,69)	-0,10 (-0,24, 0,04)	-0,51 (-0,63, -0,39)	-0,16 (-0,28, -0,04)
Różnica wpływu na HbA1c Skorygowana średnia (95 % CI) p-value	-0,72 (-0,91, -0,53) <0,0001		-0,35 (-0,52, -0,18) <0,0001	

* Analiza LRM = Longitudinal repeated measures (analiza wzłużna pomiarów powtarzalnych z wykorzystaniem wartości sprzed interwencji).

- † N jest liczbą zrandomizowanych i leczonych pacjentów z wynikiem wyjściowym oraz wynikiem co najmniej 1 późniejszego pomiaru skuteczności.
‡ Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana według wartości wyjściowej.

Odsetek pacjentów osiągających HbA1c < 7 %

Odsetek pacjentów osiągających stężenie HbA1c < 7,0 % po 24 tygodniach w badaniu terapii dodanej dapagliflozyny do saksagliptyny z metforminą był większy w grupie przyjmujących dapagliflozynę z saksagliptyną i z metforminą i wynosił 38,0 % (95 % CI [30,9; 45,1]) w porównaniu z grupą przyjmujących placebo oraz saksagliptynę oraz metforminę, w której wynosił 12,4% (95 % CI [7,0; 17,9]). Efekt dotyczący HbA1c obserwowany po 24 tygodniach utrzymywał się po 52 tygodniach. Odsetek pacjentów osiągających stężenie HbA1c < 7,0 % po 24 tygodniach w badaniu oceniającym leczenie saksagliptyną dodaną do dapagliflozyny z metforminą był większy w grupie przyjmujących saksagliptynę oraz dapagliflozynę oraz metforminę i wynosił 35,3% (95% CI [28,2; 42,2]) w porównaniu z grupą przyjmujących placebo oraz dapagliflozynę oraz metforminę, w której wynosił 23,1% (95% CI [16,9; 29,3]). Efekt dotyczący HbA1c obserwowany po 24 tygodniach utrzymywał się po 52 tygodniach.

Wpływ na masę ciała

W równoległym badaniu skorygowana średnia zmiany masy ciała względem wartości wyjściowej po 24 tygodniach (z wykluczeniem danych uzyskanych po interwencji) wynosiła -2,05 kg (95 % CI [-2,52, -1,58]) w grupie przyjmujących saksagliptynę 5 mg plus dapagliflozynę 10 mg plus metforminę oraz -2,39 kg (95 % CI [-2,87, -1,91]) w grupie przyjmujących dapagliflozynę 10 mg plus metforminę, podczas gdy w grupie przyjmujących saksagliptynę 5 mg plus metforminę nie stwierdzono zmiany masy ciała (0,00 kg) (95 % CI [-0,48, 0,49]).

Wpływ na ciśnienie tętnicze

Leczenie produktem Qtern skutkowało zmianą skurczowego ciśnienia tętniczego względem wartości wyjściowej o -1,3 do -2,2 mm Hg oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego o -0,5 do -1,2 mm Hg, spowodowaną łagodnym działaniem moczopędnym produktu leczniczego Qtern. Ten niewielki wpływ zmniejszający ciśnienie tętnicze był niezmienny w czasie i po 24 tygodniach w różnych grupach terapeutycznych podobne liczby pacjentów wykazywały skurczowe ciśnienie tętnicze < 130 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze < 80 mmHg.

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

Dapagliflozyna: W programie badań klinicznych przeprowadzono metaanalizy incydentów sercowo-naczyniowych. W programie klinicznym u 34,4% ochotników występowały choroby układu krążenia w wywiadzie (wyłączając nadciśnienie) a u 67,9% nadciśnienie tętnicze. Współczynnik ryzyka porównujący dapagliflozynę z lekiem porównawczym wynosił 0,79% (95% CI: 0,58, 1,07), co wskazuje, iż w tych analizach dapagliflozyna nie powoduje zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2. Dla zgonu z powodu zaburzeń krążenia, zawału mięśnia sercowego oraz udaru stwierdzono współczynnik ryzyka 0,77 (95% CI: 0,54, 1,10).

Wpływ saksagliptyny na wystąpienie powikłań naczyniowych u pacjentów z cukrzycą – badanie grupy badawczej Leczenie Trombolityczne w Zawałe Mięśnia Sercowego (ang. Thrombolysis In Myocardial Infarction, TIMI, SAVOR)

Badanie SAVOR było badaniem oceniającym wpływ saksagliptyny na wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych u 16492 pacjentów z HbA1c $\geq 6,5\%$ oraz <12% (12959 pacjentów z uprzednio rozpoznaną chorobą układu krążenia i 3533 pacjentów tylko z wieloma czynnikami ryzyka wystąpienia choroby układu krążenia), którzy zostali losowo przydzieleni do przyjmowania saksagliptyny (n=8280) lub placebo (n=8212) dodanych do obowiązujących w danym regionie standardowych metod leczenia cukrzycy (zmniejszania stężenia HbA1c) i krążeniowych czynników ryzyka. Populacja badana obejmowała pacjentów w wieku ≥ 65 lat (n=8561) oraz ≥ 75 lat (n=2330), z prawidłową czynnością nerek lub z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (n=13916), a także z umiarkowanymi (n=2240) lub ciężkimi (n=336) zaburzeniami czynności nerek.

Pierwszorzędownym punktem końcowym bezpieczeństwa stosowania (ang. non-inferiority – lek nie gorszy) oraz pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności (ang. superiority – lek lepszy) był

złożony punkt końcowy obejmujący czas do pierwszego wystąpienia któregośkolwiek spośród następujących głównych zdarzeń niepożądanych dotyczących układu krążenia (ang. Major Adverse CV Events, MACE): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, nie zakończony zgonem zawał mięśnia sercowego lub nie zakończony zgonem udar mózgu.

Po średnim okresie obserwacji wynoszącym 2 lata w badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa wykazujący, że saksagliptyna nie zwiększa ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo, gdy jest stosowana jako lek dodany do bieżącej terapii podstawowej.

Nie zaobserwowano żadnej korzyści wynikającej ze stosowania leku w odniesieniu do MACE lub śmiertelności z dowolnej przyczyny.

Jedna ze składowych drugorzędowego złożonego punktu końcowego, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, występowała częściej w grupie saksagliptyny (3,5%) w porównaniu z grupą placebo (2,8%), przy czym nominalna istotność statystyczna przemawiała na korzyść placebo [HR = 1,27; (95% CI 1,07, 1,51); P = 0,007]. Definitywne określenie klinicznie istotnych czynników, na podstawie których byłoby możliwe przewidzenie zwiększonego ryzyka względnego związanego z leczeniem saksagliptyną nie było możliwe. Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca, niezależnie od leczenia, do którego zostali oni przypisani, można identyfikować w oparciu o znane czynniki ryzyka niewydolności serca, takie jak występowanie w wywiadzie w warunkach wyjściowych niewydolności serca lub zaburzeń czynności nerek. Jednakże, u pacjentów przyjmujących saksagliptynę, u których uprzednio wystąpiła niewydolność serca lub zaburzenia czynności nerek (wg wywiadu w warunkach wyjściowych), nie występowało zwiększone ryzyko względem pacjentów przyjmujących placebo w odniesieniu do głównych lub drugorzędowych złożonych punktów końcowych lub śmiertelności ze wszystkich przyczyn.

Inny drugorzędowy punkt końcowy, śmiertelność ze wszystkich przyczyn, występował z częstością 5,1 % w grupie przyjmujących saksagliptynę oraz 4,6 % w grupie przyjmujących placebo. Częstość występowania zgonów z przyczyn krążeniowych była zrównoważona w grupach terapeutycznych. Stwierdzono liczebną nierównowagę w zakresie zgonów z przyczyn pozakrążeniowych, których więcej występowało w grupie przyjmujących saksagliptynę (1,8 %) niż w grupie przyjmujących placebo (1,4 %) [HR=1,27; (95 % CI 1,00, 1,62); P=0,051].

Zaburzenia czynności nerek

*Umiarkowana niewydolność nerek CKD 3A (eGFR \geq 45 do < 60 ml/min/1,73 m²)
Dapagliflozyna*

Skuteczność dapagliflozyny oceniano w specjalnie przeprowadzonym badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą i eGFR \geq 45 do < 60 ml/min/1,73 m², u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w wyniku standardowego postępowania. Leczenie dapagliflozyną spowodowało zmniejszenie stężenia HbA1c i masy ciała w porównaniu z placebo (Tabela 5).

Tabela 5. Wyniki uzyskane po 24 tygodniach w badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą i eGFR \geq 45 do $<$ 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozyna ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Wartość początkowa (średnia)	8,35	8,03
Zmiana względem wartości początkowej ^b	-0,37	-0,03
Różnica względem placebo ^b (95% CI)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Masa ciała (kg)		
Wartość początkowa (średnia)	92,51	88,30
Zmiana procentowa względem wartości początkowej ^c	-3,42	-2,02
Różnica w zmianie procentowej względem placebo ^c (95% CI)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metformina lub chlorowodorek metforminy stanowiły część standardowego leczenia u 69,4% i 64,0% pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i placebo.

^b Średnia z metody najmniejszych kwadratów skorygowana dla wartości początkowej

^c Obliczona na podstawie średniej z metody najmniejszych kwadratów skorygowanej dla wartości początkowej

* p<0,001

W 24. tygodniu leczenie dapagliflozyną wykazało zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) o -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) w porównaniu ze zmniejszeniem stężenia -0,27 mmol/l (-4,87 mg / dl) dla placebo (p \leq 0,001), oraz zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej (SBP) o -4,8 mmHg w porównaniu do -1,7 mmHg dla placebo (p <0,05).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Qtern we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt złożony saksagliptyna/dapagliflozyna: Ogólnie, farmakokinetyka saksagliptyny i dapagliflozyny nie ulegała zmianie w klinicznie istotny sposób, gdy leki te były podawane łącznie jako produkt leczniczy Qtern w porównaniu z podawaniem niezależnym dawek saksagliptyny i dapagliflozyny.

Poniższe informacje dotyczą właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego Qtern, chyba że podano, że prezentowane dane dotyczą podawania saksagliptyny lub dapagliflozyny.

Potwierdzono biorównoważność produktu leczniczego Qtern w postaci tabletki 5 mg/10 mg oraz tabletek saksagliptyny 5 mg i dapagliflozyny 10 mg podawanych osobno po podaniu dawki pojedynczej na czczo u zdrowych ochotników. Farmakokinetyka dapagliflozyny oraz saksagliptyny i jej głównego metabolitu była podobna u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Podanie produktu Qtern z posiłkiem bogatotłuszczowym zmniejsza C_{max} dapagliflozyny o do 35 % i wydłuża T_{max} o około 1,5 godziny, lecz nie zmienia AUC, w porównaniu do stanu na czczo. Te zmiany nie są uważane za klinicznie znaczące. W przypadku saksagliptyny nie obserwowano żadnego wpływu posiłku. Produkt leczniczy Qtern może być podawany z posiłkiem lub między posiłkami.

Interakcje międzylekowe:

Produkt złożony saksagliptyna/dapagliflozyna: Nie przeprowadzono żadnych badań interakcji międzylekowych produktu leczniczym Qtern oraz innych produktów leczniczych. Takie badania przeprowadzono w odniesieniu do poszczególnych substancji czynnych.

Saksagliptyna: W badaniach *in vitro* saksagliptyna oraz jej główny metabolit nie hamowały CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4, ani nie indukowały CYP1A2, 2B6, 2C9 lub 3A4.

Dapagliflozyna: W badaniach *in vitro* dapagliflozyna nie hamowała enzymów cytochromu P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani nie indukowała CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4. Z tego względu nie jest spodziewane oddziaływanie dapagliflozyny na klirens metaboliczny równocześnie podawanych produktów leczniczych, które są metabolizowane przez te enzymy.

Wchłanianie

Saksagliptyna: Saksagliptyna, po podaniu doustnym na czczo, jest szybko wchłaniana, a maksymalne stężenie (C_{max}) saksagliptyny i jej głównego metabolitu jest osiągnięte odpowiednio, w ciągu 2 i 4 godzin (T_{max}). Wartości C_{max} i AUC dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu zwiększają się proporcjonalnie do zwiększenia dawki i ta zależność od dawki była obserwowana w zakresie dawek do 400 mg. Po podaniu doustnym, zdrowym ochotnikom, pojedynczej dawki 5 mg średnie wartości AUC dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu wynosiły odpowiednio 78 ng·h/ml i 214 ng·h/ml. Odpowiada to wartości C_{max} odpowiednio 24 ng/ml i 47 ng/ml. Zmienność osobnicza C_{max} i AUC dla saksagliptyny wynosiła mniej niż 12%.

Dapagliflozyna: Dapagliflozyna jest szybko i dobrze wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie (C_{max}) dapagliflozyny osiągnięte jest zwykle w ciągu 2 godzin po podaniu na czczo. Geometryczne średnie wartości C_{max} i AUC_T dapagliflozyny w stanie stacjonarnym po zastosowaniu dawek 10 mg raz na dobę wynosiły odpowiednio 158 ng/ml i 628 ng·h/ml. Całkowita biodostępność po doustnym zastosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg wynosi 78%.

Dystrybucja

Saksagliptyna: W warunkach *in vitro* wiązanie z białkami saksagliptyny i jej głównego metabolitu w surowicy krwi jest nieistotne. Dlatego zmiany stężenia białek, w różnych stadiach choroby (np. niewydolność nerek lub wątroby) nie powinny wpływać na dostępność saksagliptyny. Objętość dystrybucji saksagliptyny wynosi 205 l.

Dapagliflozyna: Dapagliflozyna w około 91% wiąże się z białkami osocza. Wiązanie się dapagliflozyny z białkiem nie jest zaburzone przez różne współistniejące schorzenia (np. niewydolność nerek lub wątroby). Średnia objętość dystrybucji dapagliflozyny w stanie stacjonarnym wynosi 118 l.

Metabolizm

Saksagliptyna: Biotransformacja saksagliptyny zachodzi przede wszystkim przez cytochrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Główny aktywny metabolit saksagliptyny, 5-OH-saksagliptyna, jest także wybiórczym, odwracalnym, kompetywnym inhibitorem DPP-4, wykazującym połowę siły działania saksagliptyny.

Dapagliflozyna: Dapagliflozyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do uzyskania dapagliflozyny 3-O-glukuronidu, który jest nieaktywnym metabolitem. Dapagliflozyny 3-O-glukuronid lub inne metabolity nie biorą udziału w obniżaniu stężenia glukozy. Powstawanie dapagliflozyny 3-O-glukuronidu odbywa się przy udziale UGT1A9, enzymu obecnego w wątrobie i nerkach, a metabolizm za pośrednictwem CYP u ludzi ma mniejsze znaczenie dla drogi wydalania.

Eliminacja

Saksagliptyna: Średni okres półtrwania w osoczu ($t_{1/2}$) dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu wynosił odpowiednio 2,5 i 3,1 godziny, a średni czas $t_{1/2}$ hamowania receptora DPP-4 wynosił 26,9 godziny. Saksagliptyna jest wydalana przez nerki i wątrobę. Po podaniu pojedynczej dawki 50 mg ^{14}C -saksagliptyny, dawka wydalona z moczem to w 24% saksagliptyna, 36% jej aktywny

metabolit i 75% całkowita radioaktywność. Średni klirens nerkowy saksagliptyny (~230 ml/min) był większy niż szacowana średnia wartość filtracji kłębkowej (~120 ml/min), co może sugerować aktywne wydalanie przez nerki.

Dapagliflozyna: Średni końcowy okres półtrwania w osoczu ($t_{1/2}$) dla dapagliflozyny wynosił 12,9 godziny po pojedynczym podaniu dawki 10 mg zdrowym ochotnikom. Średni całkowity klirens układowy dapagliflozyny po podaniu dożylnym wynosił 207 ml/min. Dapagliflozyna i powiązane metabolity są głównie wydalane z moczem, przy czym mniej niż 2% dapagliflozyny jest wydalane w postaci niezmienionej.

Liniowość

Saksagliptyna: C_{max} i AUC dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu zwiększały się proporcjonalnie do dawki saksagliptyny. Nie stwierdzono istotnej kumulacji saksagliptyny ani jej głównego metabolitu podczas powtarzanego podawania przy żadnej ze stosowanych dawek dobowych. Podczas 14-dniowego stosowania saksagliptyny raz na dobę, w dawkach od 2,5 mg do 400 mg, nie obserwowano zależności klirensu saksagliptyny ani jej głównego metabolitu od dawki, ani od czasu podawania.

Dapagliflozyna: Ekspozycja dapagliflozyny rośnie proporcjonalnie do zwiększania jej dawki w zakresie od 0,1 do 500 mg, a jej farmakokinetyka pozostaje bez zmian po powtórnych zastosowaniach dobowych dawek do 24 tygodni.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Saksagliptyna: Po podaniu pojedynczej dawki saksagliptyny u pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (lub u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, ESRD), sklasyfikowanych na podstawie klirensu kreatyniny, średnie wartości AUC saksagliptyny były odpowiednio 1,2-krotnie, 2,1-krotnie oraz 4,5-krotnie większe niż wartości AUC u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W przypadku 5-OH-saksagliptyny analogiczne wartości również były zwiększone. Stopień zaburzenia czynności nerek nie wpływał na wartości C_{max} saksagliptyny ani jej głównego metabolitu.

Dapagliflozyna: Średnia ekspozycja układowa dapagliflozyny w stanie stacjonarnym (20 mg raz na dobę przez 7 dni) u ochotników z cukrzycą typu 2 i łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (określoną na podstawie klirensu osocznego ioheksolu) była o 32%, 60% i 87% większa niż w przypadku osób z cukrzycą typu 2 i prawidłową czynnością nerek. W stanie stacjonarnym, dobowe wydalanie glukozy z moczem było wysoce zależne od czynności nerek, a wydalanie glukozy z moczem u pacjentów z cukrzycą typu 2 kształtowało się następująco: 85 g/dobę u ochotników z prawidłową czynnością nerek, 52 g/dobę w przypadku łagodnej niewydolności nerek, 18 g/dobę u ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek i 11 g/dobę w przypadku ciężkiej niewydolności nerek. Nie jest znany wpływ hemodializy na ekspozycję dapagliflozyny.

Zaburzenia czynności wątroby

Saksagliptyna: U osób z łagodnymi (klasa A w skali Child-Pugh), umiarkowanymi (klasa B w skali Child-Pugh) lub ciężkimi (klasa C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na saksagliptynę była odpowiednio 1,1-krotnie; 1,4-krotnie i 1,8-krotnie większa, a ekspozycja na BMS-510849 (metabolit saksagliptyny) była mniejsza odpowiednio o 22%, 7% i 33%, niż u osób zdrowych.

Dapagliflozyna: U osób z łagodnymi lub umiarkowanymi (klasa A i B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby średnie wartości C_{max} i AUC dapagliflozyny były odpowiednio o 12% i 36% większe niż u ochotników z grupy kontrolnej. Różnice te nie są uważane za klinicznie znaczące. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) średnie wartości C_{max} i AUC były większe odpowiednio o 40% i 67% od wartości obserwowanych w grupie kontrolnej osób zdrowych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Saksagliptyna: U pacjentów w podeszłym wieku (65-80 lat) AUC dla saksagliptyny było o 60% większe w porównaniu z pacjentami młodszymi (18-40 lat). Uważa się, że nie ma to znaczenia klinicznego, dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki saksagliptyny wyłącznie na podstawie wieku.

Dapagliflozyna: Nie stwierdzano klinicznie znaczącego zwiększenia ekspozycji biorąc pod uwagę tylko wiek u ochotników do 70 lat. Jednakże, można oczekiwać zwiększonej ekspozycji ze względu na pogorszenie czynności nerek związane z wiekiem. Brak wystarczających danych, aby określić stopień ekspozycji na działanie leku u pacjentów powyżej 70 lat.

Płeć

Saksagliptyna: U kobiet stwierdza się około 25% większą ekspozycję ogólnoustrojową na saksagliptynę [niż u mężczyzn]. Nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych różnic parametrów farmakokinetycznych między mężczyznami a kobietami.

Dapagliflozyna: Średnia wartość AUC_{ss} dapagliflozyny u kobiet jest o około 22% większa niż u mężczyzn.

Przynależność rasowa

Saksagliptyna: Przynależność rasowa nie została określona jako statystycznie istotna zmienna towarzysząca wpływająca na klirens saksagliptyny i jej metabolitu.

Dapagliflozyna: Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w ekspozycji układowej pomiędzy rasą białą, czarną lub azjatycką.

Masa ciała

Dapagliflozyna: Ekspozycja na dapagliflozynę zmniejsza się ze wzrostem masy ciała. W konsekwencji, u pacjentów z mniejszą masą ciała występuje zwiększona ekspozycja, a u pacjentów o większej masie ciała ta ekspozycja jest nieco mniejsza. Jednakże, wspomniane różnice w ekspozycji nie zostały uznane za klinicznie znaczące.

Saksagliptyna: Masa ciała wykazywała niewielki i klinicznie nieistotny wpływ na ekspozycję na saksagliptynę. U kobiet stwierdzono około 25% większą ogólnoustrojową ekspozycję na saksagliptynę, przy czym różnica ta nie jest uważana za klinicznie istotną.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane uzyskane z badań nieklinicznych saksagliptyny lub dapagliflozyny nie ujawniły żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka, na podstawie wyników konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, genotoksyczności lub rakotwórczości.

U makaków jawańskich (ang. cynomolgus monkey) saksagliptyna powodowała odwracalne uszkodzenia skóry (strupy, owrzodzenia i martwicę) na końcowych częściach ciała (ogon, palce, krocze i (lub) nos). Dawka przy której nie występują uszkodzenia (ang. No Effect Level, NOEL) jest dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu, odpowiednio o 1-krotnie i 2-krotnie większa niż ekspozycja po dawce zalecanej u ludzi (ang. recommended human dose - RHD) 5 mg/dobę. Znaczenie kliniczne obserwowanych u zwierząt zmian skórnych nie jest znane, jednakże zmian odpowiadających uszkodzeniom skóry obserwowanym u małp nie obserwowano w badaniach klinicznych saksagliptyny prowadzonych u ludzi.

U wszystkich badanych gatunków zaczynając od ekspozycji 7 razy większej niż po RHD, obserwowano zmiany w układzie immunologicznym w postaci niewielkiej, niepostępującej, limfoidalnej hiperplazji śledziony, węzłów chłonnych i szpiku kostnego, jednak nie powodowały one niekorzystnych następstw.

U psów saksagliptyna miała działanie toksyczne na przewód pokarmowy, w tym występowały krwawe/śluzowe stolce i enteropatia po zastosowaniu dużych dawek, a dawka NOEL dla

saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu jest odpowiednio 4-krotnie i 2-krotnie większa niż ekspozycja u ludzi po podaniu RHD. Wpływ na masę ciała potomstwa był obserwowany do 92 i 120 dnia po urodzeniu, odpowiednio u samic i samców.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

Saksagliptyna wywiera wpływ na płodność samców i samic szczura po podaniu jej w wysokich dawkach, powodujących jawne objawy działania toksycznego. Saksagliptyna w żadnej badanej dawce nie miała działania teratogennego u szczurów ani królików. Po podaniu dużych dawek u szczurów, saksagliptyna powodowała niewielkie, odwracalne opóźnienie uwapnienia (zaburzenie rozwojowe) miednicy płodów i zmniejszoną masę urodzeniową płodów (przy objawach toksycznych u matki), przy dawce NOEL 303-krotnie i 30-krotnie większej niż ekspozycja u ludzi odpowiednio dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu, po RHD. U królików działanie saksagliptyny było ograniczone do niewielkich zmian szkieletu płodów obserwowanych po dawkach toksycznych dla matki (NOEL 158-krotnie i 224-krotnie większa niż ekspozycja odpowiednio dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu, po RHD). W badaniach oceniających wpływ na rozwój pre- i postnatalny u szczurów, saksagliptyna powodowała zmniejszenie masy płodów przy dawkach toksycznych dla matki, przy NOEL 488-krotnie i 45-krotnie większej niż ekspozycja u ludzi odpowiednio dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu po RHD. Wpływ na masę ciała potomstwa był obserwowany do 92 i 120 dnia po urodzeniu, odpowiednio u samic i samców.

Bezpośrednie podanie dapagliflozyny właśnie odstawionym od matki, młodocianym szczurom oraz pośrednia ekspozycja w późnej fazie ciąży (okres odpowiadający 2 i 3 trymestrowi ciąży u ludzi pod względem dojrzewania nerek) i podczas karmienia piersią wiąże się ze zwiększoną częstością występowania i (lub) nasileniem rozszerzenia miedniczek i kanalików nerkowych u potomstwa.

W badaniu toksyczności u młodych, w którym dapagliflozynę podawano bezpośrednio młodemu szczurom od 21 do 90 doby po urodzeniu, obserwowano przypadki rozszerzenia miedniczek i kanalików nerkowych (z zależnymi od dawki przyrostami masy nerek oraz makroskopowym powiększeniem nerek) po zastosowaniu wszystkich dawek; ekspozycja u młodocianych przy najmniejszej zastosowanej dawce była przynajmniej 15-krotnie większa niż przy maksymalnej dawce zalecanej u ludzi. Rozszerzenie miedniczek i kanalików nerkowych obserwowane u młodocianych zwierząt nie uległy w pełni odwróceniu w ciągu około 1 miesiąca okresu zdrowienia.

Szczury matki otrzymywały dapagliflozynę od 6 dnia ciąży do 21 dnia po porodzie, a młode osobniki były pośrednio narażone na działanie leku *in utero* i podczas karmienia. Zwiększoną częstość występowania lub nasilenie rozszerzenia miedniczek i kanalików nerkowych obserwowano u dorosłego potomstwa leczonych matek, ale tylko przy zastosowaniu największych badanych dawek (ekspozycje na dapagliflozynę u matki i młodocianego osobnika były odpowiednio 1415-krotnością i 137-krotnością wartości obserwowanych u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Dodatkowa toksyczność rozwojowa była ograniczona do zależnej od dawki redukcji masy ciała młodocianych i była obserwowana jedynie po zastosowaniu dawek ≥ 15 mg/kg/dzień (ekspozycja u młodocianych będącą ≥ 29 -krotnością wartości u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Toksyczność matczyna była widoczna tylko przy zastosowaniu najwyższych badanych dawek i ograniczona do przemijającego zmniejszenia masy ciała i konsumpcji pożywienia. Dawka nie powodująca dających się zaobserwować uszkodzeń (NOAEL) w odniesieniu do toksyczności rozwojowej związana jest z matczyną ekspozycją ogólnoustrojową, która jest w przybliżeniu 19-krotnością wartości występującej u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki.

W badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu u królików, dapagliflozyna nie powodowała toksyczności matczynnej ani rozwojowej po zastosowaniu żadnej z badanych dawek; największa badana dawka odpowiadała ogólnoustrojowej ekspozycji wynoszącej 1191-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi. U szczurów, dapagliflozyna nie wykazywała działania letalnego na zarodek jak i teratogennego przy ekspozycji do 1441-krotności wartości obserwowanych u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna (E460i)
Kroskarmelozy sól sodowa (E468)
Laktoza bezwodna
Magnezu stearynian (E470b)
Krzemionka dentystryczna (Dental type silica) (E551)

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy (E1203)
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk (E553b)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz do nadruku

Szelak
Indygotyna (indigo carmine aluminium lake) (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bliстер PA/Alu/PVC-Alu.
Opakowanie zawierające 14, 28 i 98 tabletek powlekanych w blistrze z oznaczeniem dni tygodnia.
Opakowanie zawierające 30 tabletek powlekanych w blistrze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 lipca 2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

12 marca 2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.