

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Qtern 5 mg/10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа саксаглиптинов хидрохлорид (saxagliptin hydrochloride), еквивалентен на 5 mg саксаглиптин и дапаглифлозин пропандиол монохидрат (dapagliflozin propanediol monohydrate), еквивалентен на 10 mg дапаглифлозин.

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 40 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Светлокафява до кафява, двойно изпъкнала, 0,8 cm кръгла филмирана таблетка, с напечатано със синьо мастило “5/10” от едната страна и “1122” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Qtern, фиксирана комбинация от саксаглиптин и дапаглифлозин, е показан при възрастни на и над 18 години със захарен диабет тип 2:

- за подобряване на гликемичния контрол, когато метформин и/или сулфонилурейни производни (СУП) и един от монокомпонентите на Qtern не осигуряват достатъчен гликемичен контрол;
- когато вече са на лечение с дапаглифлозин и саксаглиптин като отделни лекарствени продукти.

(Вижте точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1 за наличните данни относно проучените комбинации.)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е една таблетка 5 mg саксаглиптин/10 mg дапаглифлозин веднъж дневно (вж. точки 4.5 и 4.8).

Пропуснатата доза

Ако е пропуснат прием на доза и остават ≥ 12 часа до следващия, дозата трябва да се приеме. Ако е пропуснат прием на доза и остават < 12 часа до следващия, забравената доза трябва да се пропусне и следващата доза трябва да се приеме в обичайното време.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата въз основа на бъбречната функция.

Qtern не трябва да се използва при пациенти със скорост на гломерулна филтрация (GFR) трайно < 45 ml/min или при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Този лекарствен продукт може да се използва при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. Пациентите с умерено чернодробно увреждане трябва да се оценяват преди започване и по време на лечението. Той не се препоръчва за приложение при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не се препоръчва коригиране на дозата въз основа на възрастта.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на този лекарствен продукт при деца и юноши на възраст от 0 до < 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Qtern се приема перорално веднъж дневно. Той може да се приема по всяко време на деня, със или без храна. Таблетката трябва да се преглъща цяла.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или анамнеза за сериозна реакция на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, анафилактичен шок и ангиоедем, към някой инхибитор на дипептидил пептидаза-4 (DPP-4), или някой инхибитор на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2) (вж. точки 4.4, 4.8 и 6.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Остър панкреатит

Употребата на инхибитори на DPP-4 е свързана с риск от развитие на остър панкреатит. Пациентите трябва да са уведомени за характерните симптоми на остър панкреатит; персистираща, силна коремна болка. Ако се подозира панкреатит, приложението на този лекарствен продукт трябва да се преустанови. Ако острият панкреатит се потвърди, лечението не трябва да започва отново. Трябва да се внимава при пациенти с анамнеза за панкреатит.

По време на постмаркетинговия опит със саксаглиптин са получени спонтанни съобщения за остър панкреатит, като нежелана реакция (вж. точка 4.8).

Бъбречно увреждане

Ефикасността на дапаглифлозин по отношение на глюкозопонижаващия ефект зависи от бъбречната функция, и е намалена при пациенти с GFR < 45 ml/min и вероятно липсва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точки 4.2, 5.1 и 5.2).

В проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 с умерена степен на бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min), по-висок процент от пациентите, лекувани с дапаглифлозин, имат повишение на креатинина, фосфора, паратиреоидния хормон (ПТХ) и хипотония, като нежелани реакции, в сравнение с плацебо.

Този лекарствен продукт не трябва да се използва при пациенти с GFR трайно < 45 ml/min. Комбинацията с фиксирани дози саксаглиптин/дапаглифлозин не е проучена при тежка степен на бъбречно увреждане (GFR < 30 ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност.

Препоръчва се да се прави оценка на бъбречната функция преди започване на лечение с този лекарствен продукт, като и периодично след това в съответствие с рутинните грижи, (вж. точки 4.2 и 5.2). Ако бъбречната функция се понижи трайно под $GFR < 45 \text{ ml/min}$, лечението с този лекарствен продукт трябва да се преустанови.

Употреба при пациенти с риск от обемно изчерпване и/или хипотония

Поради механизма на действие на дапаглифлозин, този лекарствен продукт повишава диурезата, което може да доведе до слабо понижение на кръвното налягане, наблюдавано в клинични проучвания (вж. точка 5.1). Това може да бъде по-изразено при пациенти с много високи концентрации на глюкоза в кръвта.

Трябва да се внимава при пациенти, при които индуцираното от дапаглифлозин понижение на кръвното налягане би могло да представлява риск, като пациенти на антихипертензивна терапия с анамнеза за хипотония или пациенти в старческа възраст.

В случай на интеркурентни заболявания, които могат да доведат до обемно изчерпване (напр. стомашно-чревно заболяване), се препоръчва внимателно мониториране на вътресъдовия обем (напр. физикален преглед, измервания на кръвното налягане, лабораторни тестове, включително хематокрит и електролитите). При пациенти, които развият обемно изчерпване, се препоръчва временно прекъсване на лечението с този лекарствен продукт, докато изчерпването се коригира (вж. точка 4.8).

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане

Има ограничен опит от клиничните изпитвания при пациенти с чернодробно увреждане. Експозицията на дапаглифлозин и саксаглиптин се повишава при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2). Комбинацията с фиксирани дози саксаглиптин/дапаглифлозин може да се използва при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. Пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане трябва да се оценяват преди започване и по време на лечението. Този лекарствен продукт не се препоръчва за приложение при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Диабетна кетоацидоза

Редки случаи на диабетна кетоацидоза (ДКА), включително животозастрашаващи случаи и случаи с летален изход, са съобщавани при пациенти, лекувани с инхибитори на SGLT2, включително дапаглифлозин. В редица случаи, състоянието е било с атипична изява, само с умерено повишени стойности на глюкозата в кръвта, под 14 mmol/l (250 mg/dl). Не е известно дали е по-вероятно ДКА да се развие при по-високи дози дапаглифлозин.

Рискът от диабетна кетоацидоза трябва да се има предвид в случай на поява на неспецифични симптоми като гадене, повръщане, анорексия, коремна болка, прекомерна жажда, затруднено дишане, обърканост, необичайна умора или сънливост. При появата на тези симптоми пациентите трябва да се изследват за кетоацидоза незабавно, независимо от нивото на кръвната глюкоза.

При пациентите, при които има съмнение или е диагностицирана ДКА, лечението с този лекарствен продукт трябва да се преустанови незабавно.

Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични процедури или поради остри сериозни заболявания. При тези пациенти се препоръчва наблюдение на нивата на кетони. Желателно е да се измерват нивата на кетоните в кръвта, а не в урината. Лечението с дапаглифлозин може да се възобнови, когато стойностите на кетоните са нормални и състоянието на пациента се стабилизира.

Преди да се започне лечение с този лекарствен продукт, трябва да се вземат под внимание тези факти от анамнезата на пациента, които могат да доведат до предиспозиция за кетоацидоза.

Наблюдавани са продължителна кетоацидоза и продължителна глюкозурия при дапаглифлозин. Кетоацидозата може да продължи по-дълго след прекратяването на дапаглифлозин, отколкото се очаква от плазмения полуживот (вж. точка 5.2). Независими от дапаглифлозин фактори, като недостиг на инсулин, могат да са причина за продължителни периоди на кетоацидоза.

Пациентите, при които има по-висок риск за развитие на ДКА, включват пациенти с нисък функционален резерв на бета-клетките (напр. пациенти с диабет тип 2 с нисък С-пептид или латентен автоимунен диабет при възрастни (Latent autoimmune diabetes in adults, LADA), или пациенти с анамнеза за панкреатит), пациенти със състояния, водещи до ограничен прием на храна или тежка дехидратация, пациенти с намалена доза на инсулина и пациенти с повишена нужда от инсулин поради остро протичаща болест, операция или злоупотреба с алкохол. При тези пациенти инхибиторите на SGLT2 трябва да се прилагат с повишено внимание.

Не се препоръчва започване отново на лечение с инхибитор на SGLT2 при пациенти с анамнеза за предходна ДКА по време на лечение с инхибитор на SGLT2, освен ако не се идентифицира и отстрани друг определен отключващ фактор.

Безопасността и ефикасността на комбинацията с фиксирани дози саксаглиптин/дапаглифлозин при пациенти с диабет тип 1 не са установени и не трябва да се използва за лечение на пациенти с диабет тип 1. В клинични проучвания с дапаглифлозин при диабет тип 1 ДКА се съобщава често.

Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Fournier)

Съобщава се за постмаркетингови случаи на некротизиращ фасциит на перинеума (известен също като гангрена на Фурние) при пациенти от женски и мъжки пол, приемащи SGLT2 инхибитори (вж. точка 4.8). Това е рядко, но сериозно и потенциално животозастрашаващо събитие, което изисква спешна хирургична интервенция и лечение с антибиотици.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако изпитват комбинация от симптоми на болка, чувствителност, зачервяване или подуване в областта на гениталиите или перинеума, с повишена температура или неразположение. Да се има предвид, че некротизиращият фасциит може да се предхожда от урогенитална инфекция или абсцес на перинеума. Ако съществува съмнение за гангрена на Fournier, Qtern трябва да се прекрати и да се започне незабавно лечение (включително антибиотици и хирургично дебридиране).

Реакции на свръхчувствителност

Този лекарствен продукт не трябва да се използва при пациенти, които са имали някаква сериозна реакция на свръхчувствителност към инхибитор на DPP-4 или инхибитор на SGLT2 (вж. точка 4.3).

По време на постмаркетинговия опит със саксаглиптин, включително спонтанни съобщения и клинични изпитвания, се съобщават следните нежелани реакции при употреба на саксаглиптин: сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, анафилактичен шок и ангиоедем. Приложението на този лекарствен продукт трябва да се преустанови, ако се подозира сериозна реакция на свръхчувствителност. Събитието трябва да се оцени и трябва да се започне алтернативно лечение за диабет (вж. точка 4.8).

Инфекции на пикочните пътища

Екскрецията на глюкоза в урината може да е свързана с повишен риск от инфекции на пикочните пътища; ето защо при лечение на пиелонефрит или уросепсис трябва да се обмисли временното спиране на приема на този лекарствен продукт.

Старческа възраст (≥ 65 години)

При пациентите в старческа възраст може да съществува по-голям риск от обемно изчерпване, както и вероятността да са на лечение с диуретици е по-голяма.

При пациентите в старческа възраст съществува по-голяма вероятност за нарушение на бъбречна функция и/или да са на лечение с антихипертензивни лекарствени продукти, които могат да предизвикат промени в бъбречната функция като инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-I) и ангиотензин II-тип 1 рецепторни блокери (АРБ). За пациенти в старческа възраст важат същите препоръки по отношение на бъбречната функция, както и за останалите пациенти (вж. точки 4.2, 4.4, 4.8, и 5.1).

Терапевтичният опит с този лекарствен продукт при пациенти на 65 години и по-възрастни е ограничен, и много ограничен при пациенти на 75 години и по-възрастни.

Кожни нарушения

При неклиничните токсикологични проучвания със саксаглиптин се съобщава за улцерозни и некротични кожни лезии по крайниците на маймуни (вж. точка 5.3). В клиничните изпитвания със саксаглиптин не е наблюдавана повишена честота на кожни лезии. В класа инхибитори на DPP-4 са описани постмаркетингови съобщения за обрив. Обрив се отбелязва също като нежелана реакция на този лекарствен продукт (вж. точка 4.8). Поради това, при рутинните грижи за пациента с диабет се препоръчва проследяване за кожни нарушения, като образуване на мехури, улцерация или обрив.

Булозен пемфигоид

Съобщава се за пост-маркетингови случаи на булозен пемфигоид, изискващи хоспитализация, при употребата на инхибитори на DPP-4, включително саксаглиптин. В съобщените случаи, пациентите обикновено се повлияват от локално или системно имunosупресивно лечение и преустановяване на приема на инхибитора на DPP-4. Ако при пациента се появят мехури или ерозии докато приема саксаглиптин и има подозрение за булозен пемфигоид, приемът на този лекарствен продукт трябва да се преустанови и да се обмисли консултация с дерматолог за диагностициране и подходящо лечение (вж. точка 4.8).

Сърдечна недостатъчност

Опитът с дапаглифлозин при New York Heart Association (NYHA) клас IV е ограничен. Опитът със саксаглиптин при NYHA клас III-IV е ограничен.

В клиничното изпитване SAVOR е наблюдавано слабо повишение на честотата на хоспитализация поради сърдечна недостатъчност при пациентите, лекувани със саксаглиптин, в сравнение с плацебо, въпреки че причинно-следствена връзка не е установена (вж. точка 5.1). Допълнителен анализ не показва диференциран ефект в различните класове по NYHA.

Необходимо е повишено внимание, ако комбинацията с фиксирани дози саксаглиптин/дапаглифлозин се използва при пациенти с известни рискови фактори за хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, като анамнеза за сърдечна недостатъчност или умерена до тежка степен на бъбречно увреждане. Пациентите трябва да се информират за характерните симптоми на сърдечна недостатъчност и да се съветват незабавно да съобщават за такива симптоми.

Артралгия

В постмаркетингови съобщения за инхибитори на DPP-4, се съобщава за ставна болка, която може да бъде силна (вж. точка 4.8). Пациентите получават облекчение на симптомите след

преустановяване на лекарствения продукт, а някои получават рецидив на симптомите след повторно приложение на същия или друг инхибитор на DPP-4. Симптомите може да се появят бързо след започване на терапията или след по-продължителни периоди на лечение. Ако даден пациент получи силна ставна болка, продължаването на терапията трябва да се оцени индивидуално.

Имунокомпрометирани пациенти

Имунокомпрометирани пациенти, например след органна трансплантация, или пациенти със синдрома на придобитата имунна недостатъчност, не са проучвани в клиничната програма на саксаглиптин. Ефикасността и профилът на безопасност на комбинацията с фиксирани дози саксаглиптин/дапаглифлозин, при тези пациенти не са установени.

Повишен хематокрит

Наблюдава се повишен хематокрит при лечение с дапаглифлозин (вж. точка 4.8). Пациенти с изразено повишен хематокрит трябва да бъдат наблюдавани и изследвани за подлежащо хематологично заболяване.

Ампутации на долни крайници

Наблюдава се увеличаване на случаите на ампутация на долен крайник (предимно на пръст) при провеждащи се дългосрочни клинични проучвания с друг инхибитор на SGLT2. Не е известно дали това представлява ефект на класа лекарства. Важно е пациентите, както всички пациенти с диабет, да бъдат съветвани да полагат рутинни профилактични грижи за ходилата си.

Употреба с лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват хипогликемия

Както саксаглиптин, така и дапаглифлозин могат поотделно да повишат риска от хипогликемия, когато се комбинират със секретагог на инсулина. Ако този лекарствен продукт се използва в комбинация със секретагог на инсулина (сулфониурейно производно), може да е необходимо намаляване на дозата на сулфониурейното производно, за да се сведе до минимум рискът от хипогликемия (вж. точка 4.8).

Лабораторни изследвания на урината

Поради механизма на действие на дапаглифлозин, пациентите, приемащи този лекарствен продукт, ще имат положителни резултати на тестовете за глюкоза в урината.

Употреба с мощни индуктори на CYP3A4

Употребата на индуктори на CYP3A4 като карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал, фенитоин и рифампицин, може да намали гликемичния ефект на този лекарствен продукт. Когато той се използва едновременно с мощен индуктор на CYP3A4/5, трябва да се оценява гликемичният контрол (вж. точка 4.5).

Лактоза

Таблетките съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми, като галактозна непоносимост, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Диуретици

Дапаглифлозин може да има адитивен диуретичен ефект с този на тиазидните и бримковите диуретици, и може да повиши риска от дехидратация и хипотония (вж. точка 4.4).

Употреба с лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват хипогликемия

Ако този лекарствен продукт се използва в комбинация със секретагог на инсулина (сулфонилурейно производно), може да е необходимо намаляване на дозата на сулфонилурейното производно, за да се сведе до минимум рискът от хипогликемия (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Саксаглиптин: Метаболизмът на саксаглиптин се медира главно от цитохром P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Дапаглифлозин: Метаболизмът на дапаглифлозин се извършва главно чрез глюкуронидно конюгиране, медирано от UDP-глюкуронозилтрансфераза 1A9 (UGT1A9).

Взаимодействия с други перорални антидиабетни или сърдечносъдови лекарствени продукти

Саксаглиптин: Саксаглиптин не променя значимо фармакокинетиката на дапаглифлозин, метформин, глибенкламид, пиоглитазон, дигоксин, дилтиазем или симвастатин. Тези лекарствени продукти не променят фармакокинетиката на саксаглиптин или основния му активен метаболит.

Дапаглифлозин: Дапаглифлозин не променя значимо фармакокинетиката на саксаглиптин, метформин, пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, воглибоз, хидрохлоротиазид, буметанид, валсартан или симвастатин. Тези лекарствени продукти не променят фармакокинетиката на дапаглифлозин.

Ефект на други лекарствени продукти върху саксаглиптин или дапаглифлозин

Саксаглиптин: Едновременното приложение на саксаглиптин с умерения инхибитор на CYP3A4/5 дилтиазем повишава C_{max} и AUC на саксаглиптин съответно с 63% и 2,1 пъти, а съответните стойности на активния метаболит се понижават съответно с 44% и 34%. Тези фармакокинетични ефекти не са клинично значими и не налагат коригиране на дозата.

Едновременното приложение на саксаглиптин с мощния инхибитор на CYP3A4/5 кетоконазол, повишава C_{max} и AUC на саксаглиптин съответно с 62% и 2,5 пъти, а съответните стойности на активния метаболит се понижават съответно с 95% и 88%. Тези фармакокинетични ефекти не са клинично значими и не налагат коригиране на дозата.

Едновременното приложение на саксаглиптин с мощния индуктор на CYP3A4/5 рифампицин, понижава C_{max} и AUC на саксаглиптин съответно с 53% и 76%. Експозицията на активния

метаболит и инхибирането на активността на плазмената DPP-4 в дозовия интервал не се повлияват от рифампицин (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на саксаглиптин и индуктори на CYP3A4/5, различни от рифампицин (като карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал и фенитоин), не е проучено и може да доведе до понижаване на плазмената концентрация на саксаглиптин и повишаване на концентрацията на основния му метаболит. Гликемичният контрол трябва да се оценява внимателно, когато саксаглиптин се използва едновременно с мощен индуктор на CYP3A4/5.

В проучвания, проведени при здрави доброволци, фармакокинетиката нито на саксаглиптин, нито на основния му метаболит се променя значимо от метформин, глибенкламид, пиоглитазон, дигоксин, симвастатин, омега-3, антиациди или фамотидин.

Дапаглифлозин: След едновременно приложение на дапаглифлозин с рифампицин (индуктор на различни активни транспортери и лекарствометаболизиращи ензими) е наблюдавано 22 % понижаване на системната експозиция (AUC) на дапаглифлозин, но без клинично значим ефект върху 24-часовата екскреция на глюкозата в урината. Не се препоръчва коригиране на дозата. Не се очаква клинично значим ефект с други индуктори (напр. карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал).

След едновременно приложение на дапаглифлозин с мефенаминова киселина (инхибитор на UGT1A9) е наблюдавано 55% повишаване на системната експозиция на дапаглифлозин, но без клинично значим ефект върху 24-часовата екскреция на глюкозата в урината.

Ефект на саксаглиптин или дапаглифлозин върху други лекарствени продукти

Саксаглиптин: Саксаглиптин не променя значимо фармакокинетиката на метформин, глибенкламид (субстрат на CYP2C9), пиоглитазон [субстрат на CYP2C8 (главен) и на CYP3A4 (второстепенен)], дигоксин (субстрат на P-gp), симвастатин (субстрат на CYP3A4), активните съставки на комбинирания перорален контрацептив (етинилестрадиол и норгестимат), дилтиазем или кетоконазол.

Дапаглифлозин: Дапаглифлозин може да повиши бъбречната екскреция на литий и нивата му в кръвта може да се понижат. Серумната концентрация на литий трябва да се проследява по-често след започване на лечение с дапаглифлозин. Моля, насочете пациента към лекаря, предписващ литий, за да се следи неговата серумна концентрация.

В проучванията за взаимодействия, проведени при здрави доброволци с прилагане предимно на еднократна доза, дапаглифлозин не променя фармакокинетиката на метформин, пиоглитазон [субстрат на CYP2C8 (основен) и на CYP3A4 (второстепенен)], ситаглиптин, глимепирид (субстрат на CYP2C9), хидрохлоротиазид, буметанид, валсартан, дигоксин (субстрат на P-gp) или варфарин (S-варфарин, субстрат на CYP2C9) или антикоагулантните ефекти на варфарин, измерени чрез INR. Комбинацията от единична доза 20 mg дапаглифлозин и симвастатин (субстрат на CYP3A4) води до 19% повишаване на AUC на симвастатин и 31% повишаване на AUC на симвастатинова киселина. Повишението на експозициите на симвастатин и симвастатинова киселина не се счита за клинично значимо.

Взаимодействие с 1,5-анхидроглуцитол (1,5-AG) тест

Не се препоръчва проследяване на гликемичния контрол чрез 1,5-AG тест, тъй като измерването на 1,5-AG е ненадежно при оценката на гликемичния контрол при пациенти, приемащи SGLT2 инхибитори. Препоръчително е използването на алтернативни методи за проследяване на гликемичния контрол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни от употребата на саксаглиптин и дапаглифлозин при бременни жени. Проучванията при животни със саксаглиптин и дапаглифлозин показват репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Проучвания с дапаглифлозин при плъхове показват токсичност за развиващите се бъбреци през периода от време, съответстващ на второто и третото тримесечие на бременността при човека (вж. точка 5.3). Поради това, Qtern не трябва да се използва по време на бременност. Ако се установи бременност, лечението с Qtern трябва да се преустанови.

Кърмене

Не е известно дали саксаглиптин и дапаглифлозин и/или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на саксаглиптин и/или метаболит в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на дапаглифлозин/метаболити в кърмата, както и фармакологично медираните ефекти в кърменото потомство (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Qtern не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Ефектът на саксаглиптин и дапаглифлозин върху фертилитета при човека не е проучен. При мъжки и женски плъхове дапаглифлозин не показва ефекти върху фертилитета при нито една от тестваните дози. Ефекти върху фертилитета са наблюдавани със саксаглиптин при мъжки и женски плъхове във високи дози, показващи явни признаци на токсичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Qtern не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Когато се шофира или се работи с машини, трябва да се има предвид, че в проучвания с комбинирана употреба на саксаглиптин и дапаглифлозин се съобщава за замаяване. Освен това, пациентите трябва да се предупредят за риска от хипогликемия, ако използват едновременно други антидиабетни лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват хипогликемия (напр. сулфонилурейни производни).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност на саксаглиптин плюс дапаглифлозин

Комбинацията на саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg при 1 169 възрастни със захарен диабет тип 2 (ЗДТ2) и недостатъчен гликемичен контрол с метформин, е оценена в три рандомизирани, двойнослепи, с активна контрола/плацебо-контролирани, многоцентрови клинични изпитвания фаза 3 с паралелни групи за период до 52 седмици (вж. точка 5.1). Сборният анализ по отношение на безопасността обхваща 3 групи на лечение: саксаглиптин плюс дапаглифлозин плюс метформин (492 лица), саксаглиптин плюс метформин (336 лица) и дапаглифлозин плюс метформин (341 лица). Профилът на безопасност на комбинираната употреба на саксаглиптин плюс дапаглифлозин плюс метформин е сравним с нежеланите реакции, установени при съответните монокомпоненти.

Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с Qtern са инфекции на горните дихателни пътища (много чести), хипогликемия при използване със СУП (много чести) и инфекции на пикочните пътища (чести). Диабетна кетоацидоза може да се появи рядко (вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции са представени в таблица 1. Профилът на безопасност се основава на обобщените данни от сборните данни за безопасност от клиничните изпитвания с

комбинацията саксаглиптин/дапаглифлозин, както и от клинични изпитвания, постмаркетингови проучвания за безопасност, и постмаркетингов опит с монокомпоненти. Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас (СОК) и честота. Категориите по честота са определени като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Обобщение на съобщените нежелани реакции

Системо-органен клас	Много чести	Чести ^А	Нечести ^Б	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища ¹	Инфекция на пикочните пътища ² , вулвовагинит, баланит и сродни генитални инфекции ³ , гастроентерит ^Г	Гъбична инфекция		Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Fournier) ^{Б, Е, 7}	
Нарушения на имунната система			Реакции на свръхчувствителност ^Б	Анафилактични реакции, включително анафилактичен шок ^Б		
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия ^Г (когато се използва със СУП)	Дислипидемия ⁴	Обемно изчерпване ^Е , жажда	Диабетна кетоацидоза ^{Е, Ж, 7}		
Нарушения на нервната система		Главоболие, замаяване				
Стомашно-чревни нарушения		Коремна болка ^Б , диария, диспепсия ^Г , гастрит ^Г , гадене ^Б , повръщане ^Г	Запек, сухота в устата, панкреатит ^Б			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив ⁵	Дерматит ^Б , сърбеж ^Б , уртикария ^Б	Ангиоедем ^Б		Булозен пемфигоид ^{Б,7}
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия, болка в гърба, миалгия ^Г				
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия, полиурия ^{Г,6}	Никтурия		Тубулоинтерстициален нефрит	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Еректилна дисфункция, генитален сърбеж,			

			вулво-вагинален сърбеж			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора ^Г , периферен оток ^Г				
Изследвания		Понижен бъбречен креатининов клирънс в началото на лечението ^Е , повишен хематокрит ^Д	Повишен креатин в кръвта в началото на лечението ^Б , повишена урея в кръвта, понижен о тегло			

^А Нежелани реакции, съобщени при $\geq 2\%$ от участниците, лекувани с комбинацията саксаглиптин+дапаглифлозин, в сборния анализ по отношение на безопасността или които, ако са съобщени при $< 2\%$ в сборния анализ по отношение на безопасността, се основават на данните от самостоятелното приложение на отделните компоненти.

^Б Честотата на всички нечести нежелани реакции се основават на данните от самостоятелното приложение на отделните компоненти.

^В Нежелана реакция, получена от данните от постмаркетинговото наблюдение на саксаглиптин или дапаглифлозин.

^Г Нежелани реакции се съобщават при $\geq 2\%$ от участниците при самостоятелното приложение на всеки от отделните компоненти и при $\geq 1\%$ повече отколкото при плацебо, но не и в сборния анализ.

^Д Стойности на хематокрита $> 55\%$ са съобщавани при 1,3% от участниците лекувани с дапаглифлозин 10 mg спрямо 0,4% от участниците на плацебо.

^Е Честотата е определена въз основа на събития в клиничната програма с дапаглифлозин.

^Ж Съобщено в проучването с дапаглифлозин за оценка на сърдечносъдови резултати при пациенти със захарен диабет тип 2 (DECLARE). Честотата е определена на годишна база.

¹ Инфекцията на горните дихателни пътища включва следните предпочитани термини: назофарингит, грип, инфекция на горните дихателни пътища, фарингит, ринит, синусит, бактериален фарингит, тонзилит, остър тонзилит, ларингит, вирусен фарингит и вирусна инфекция на горните дихателни пътища.

² Инфекция на пикочните пътища включва следните предпочитани термини: инфекция на пикочните пътища, инфекция на пикочните пътища, причинена от *Escherichia*, пиелонефрит и простатит.

³ Вулвовагинит, баланит и сродни генитални инфекции включват следните предпочитани термини: вулво-вагинална гъбична инфекция, баланопостит, генитална гъбична инфекция, вагинална инфекция и вулвовагинит.

⁴ Дислипидемия включва следните предпочитани термини: дислипидемия, хиперлипидемия, хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия.

⁵ Обрив се съобщава по време на постмаркетинговата употреба на саксаглиптин и дапаглифлозин. Предпочитани термини, изброени според честотата на съобщаване в клиничните проучвания на дапаглифлозин: обрив, генерализиран обрив, пруритозен обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, пустулозен обрив, везикуларен обрив и еритематозен обрив.

⁶ Полиурия включва следните предпочитани термини: полиурия и полакиурия.

⁷ вижте точка 4.4

СУП=сулфонилурейни производни

Описание на избрани нежелани реакции

Вулвовагинит, баланит и сродни генитални инфекции

Комбинация на саксаглиптин/дапаглифлозин: Съобщените нежелани събития вулвовагинит, баланит и сродни генитални инфекции, от сборния анализ по отношение на безопасността, отразяват профила на безопасност на дапаглифлозин. Генитална инфекция, като нежелано събитие се съобщава при 3,0% в групата на саксаглиптин плюс дапаглифлозин плюс метформин, при 0,9% в групата на саксаглиптин плюс метформин и 5,9% от участниците в групата на дапаглифлозин плюс метформин. Повечето генитални инфекции, като нежелани събития се съобщават при жени (84% от участниците с генитална инфекция), те са леки или умерени по интензитет, възникват еднократно и повечето от пациентите продължават терапията.

При употребата на дапаглифлозин се съобщава за случаи на фимоза/придобита фимоза, едновременно с генитални инфекции, в някои случаи с необходимост от циркумцизия.

Хипогликемия

В сборния анализ на данните за безопасност общата честота на хипогликемия (всички съобщени събития, включително събитията със стойности на FPG $\leq 3,9$ mmol/l, получени от централна лаборатория) е 2,0% при участниците, лекувани със саксаглиптин 5 mg плюс дапаглифлозин 10 mg плюс метформин (комбинирана терапия), 0,6% в групата на саксаглиптин плюс метформин и 2,3% в групата на дапаглифлозин плюс метформин.

В 24-седмично проучване, сравняващо комбинацията на саксаглиптин и дапаглифлозин плюс метформин със или без СУП с инсулин плюс метформин със или без СУП, общата честота на случаите на хипогликемия при пациентите без основно лечение със СУП е 12,7% при комбинацията в сравнение с 33,1% при инсулин. Общата честота на случаите на хипогликемия в две 52-седмични проучвания, сравняващи комбинираната терапия с глимепирид (СУП) е: за 1-то проучване 4,2% при комбинираната терапия спрямо 27,9% при глимепирид плюс метформин спрямо 2,9% при дапаглифлозин плюс метформин; за 2-то проучване 18,5% при комбинираната терапия спрямо 43,1% при глимепирид плюс метформин.

Обемно изчерпване

Комбинация на саксаглиптин/дапаглифлозин: Събитията, които предполагат обемно изчерпване (хипотония, дехидратация и хиповолемия), се съобщават при двама участници (0,4%) в групата на саксаглиптин плюс дапаглифлозин плюс метформин (сериозни нежелани събития със синкоп и нежелани събития с намалено отделяне на урина) и при 3 участници (0,9%) в групата на дапаглифлозин плюс метформин (2 нежелани събития със синкоп и 1 с хипотония).

Събития, свързани с намалена бъбречна функция

Комбинация на саксаглиптин/дапаглифлозин: В сборния анализ по отношение на безопасността, честотата на нежеланите събития, свързани с намалена бъбречна функция е 2,0% от участниците в групата на саксаглиптин плюс дапаглифлозин плюс метформин, 1,8% от участниците в групата на саксаглиптин плюс метформин и 0,6% от участниците в групата на дапаглифлозин плюс метформин. Участниците с бъбречно увреждане, като нежелано събитие имат по-ниски средни изходни стойности на eGFR - 61,8 ml/min/1,73 m², в сравнение с 93,6 ml/min/1,73 m² в общата популация. Повечето от събитията не се считат за сериозни, те са леки или умерени по интензитет и отзвучават. Промяната на средната eGFR от изходното ниво на седмица 24 е -1,17 ml/min/1,73 m² в групата на саксаглиптин плюс дапаглифлозин плюс метформин, -0,46 ml/min/1,73 m² в групата на саксаглиптин плюс метформин и 0,81 ml/min/1,73 m² в групата на дапаглифлозин плюс метформин.

Дапаглифлозин: Нежелани реакции, свързани с повишен креатинин се съобщават за дапаглифлозин като монокомпонент. Повишенията на креатинина обикновено са преходни по време на продължително лечение или обратими след преустановяване на лечението.

Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Fournier)

Съобщава се за случаи на гангрена на Fournier през постмаркетинговия период при пациенти приемащи SGLT2 инхибитори, включително дапаглифлозин (вж. точка 4.4).

В проучването с дапаглифлозин за оценка на сърдечносъдови резултати (DECLARE) при 17 160 пациенти със захарен диабет тип 2 с медиана на времето на експозиция 48 месеца, се съобщават общо 6 случая на гангрена на Fournier, един в групата на лечение с дапаглифлозин и 5 в групата на плацебо.

Диабетна кетоацидоза

В проучването с дапаглифлозин за оценка на сърдечносъдови резултати (DECLARE) с медиана на времето на експозиция 48 месеца, събития на ДКА се съобщават при 27 пациенти в групата на 10 mg дапаглифлозин и 12 пациенти в групата на плацебо. Събитията възникват равномерно разпределени през периода на проучването. От 27 пациенти със събития на ДКА в групата на дапаглифлозин, 22 са били на съпътстващо лечение с инсулин по време на събитието.

Отключващите фактори за ДКА отговарят на очакваните при популацията със захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.4).

Инфекции на пикочните пътища

Комбинация на саксаглиптин/дапаглифлозин: В сборния анализ по отношение на безопасността, инфекциите на пикочните пътища (ИПП) са балансирани в 3-те групи на лечение: 5,7% в групата на саксаглиптин плюс дапаглифлозин плюс метформин, 7,4% в групата на саксаглиптин плюс метформин и 5,6% в групата на дапаглифлозин плюс метформин. Един пациент в групата на саксаглиптин плюс дапаглифлозин плюс метформин е получил пиелонефрит като сериозно нежелано събитие и е преустановил лечението. Повечето инфекции на пикочните пътища, като нежелани събития, се съобщават при жени (81% от участниците с ИПП), те са леки или умерени по интензитет, възникват в единични случаи и повечето от пациентите продължават терапията.

Лабораторни резултати

Намален брой лимфоцити

Саксаглиптин: В сборни данни от 5 плацебо-контролирани проучвания е наблюдавано слабо понижение на абсолютния брой лимфоцити, приблизително 100 клетки/ μ l, в сравнение с плацебо. Средният абсолютен брой лимфоцити остава постоянен при ежедневно приложение с продължителност до 102 седмици. Това намаление на средния абсолютен брой лимфоцити не е свързано с клинично значими нежелани реакции.

Липиди

Комбинация на саксаглиптин/дапаглифлозин: Данни от рамената на лечение със саксаглиптин плюс дапаглифлозин плюс метформин в 3 клинични изпитвания фаза 3 показват тенденция към средни процентни повишения от изходното ниво (закръглени до най-близката десетица) на общия холестерол (общ С), (граници от 0,4% до 3,8%), LDL-C (граници от 2,1% до 6,9%) и HDL-C (граници от 2,3% до 5,4%), заедно със средни процентни понижения на триглицеридите от изходното ниво (граници от -3,0% до -10,8%).

Специални популации

Старческа възраст

Комбинация на саксаглиптин/дапаглифлозин: От 1 169 лекувани участници в сборните данни за безопасност от 3-те клинични изпитвания, 1 007 участници (86,1%) са на възраст < 65 години, 162 участници (13,9%) са на възраст \geq 65 години и 9 участници (0,8%) са на възраст \geq 75 години. По принцип, най-честите нежелани събития, съобщавани при хора на възраст \geq 65 години, са подобни на тези < 65 години. Терапевтичният опит при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни е ограничен, и е много ограничен при пациенти на 75 години и по-възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Липсва информация относно предозирането с комбинацията с фиксирани дози саксаглиптин/дапаглифлозин. В случай на предозиране, трябва да се започне подходящо поддържащо лечение според клиничния статус на пациента.

Саксаглиптин

Саксаглиптин няма клинично значим ефект върху QTc-интервала или сърдечната честота при перорални дози до 400 mg дневно в продължение на 2 седмици (80 пъти по-висока доза от препоръчителната). Саксаглиптин и неговият основен метаболит се отстраняват чрез хемодиализа (23% от дозата за четири часа).

Дапаглифлозин

Дапаглифлозин не показва токсичност при здрави доброволци при перорални единични дози до 500 mg (50 пъти по-високи от максималната препоръчителна дневна доза при хора). Тези доброволци са имали установима глюкоза в урината за период от време, съответстващ на приетата доза (поне 5 дни при 500 mg доза), като няма съобщения за дехидратация, хипотония или електролитен дисбаланс, както и няма клинично значим ефект върху QTc-интервала. Честотата на развитие на хипогликемия е сходна с тази при прием на плацебо. В клинични проучвания, в които единични дневни дози до 100 mg (10 пъти по-високи от максималната препоръчителна дневна доза при хора) са прилагани в продължение на 2 седмици при здрави доброволци и участници със захарен диабет тип 2, честотата на развитие на хипогликемия е малко по-висока, отколкото при прием на плацебо и не е дозозависима. Честотите на нежелани събития, включително дехидратация или хипотония, са сходни с тези при прием на плацебо и липсват клинично значими дозозависими промени в лабораторните параметри, включително серумните електролити и биомаркерите за бъбречна функция. Отстраняването на дапаглифлозин чрез хемодиализа не е проучвано.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, използвани при диабет, комбинации от перорални лекарства, понижаващи глюкозата в кръвта, АТС код: A10BD21

Механизъм на действие

Този лекарствен продукт, комбинира саксаглиптин и дапаглифлозин с допълващи се механизми на действие, които подобряват гликемичния контрол. Саксаглиптин, посредством селективното инхибиране на дипептидил пептидаза-4 (DPP-4), засилва глюкоза-медираната секреция на инсулин (инкретинов ефект). Дапаглифлозин, селективен инхибитор на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2), инхибира бъбречната реабсорбция на глюкозата независимо от инсулина. Действието на двата лекарствени продукта се регулира от плазменото ниво на глюкозата.

Саксаглиптин

Саксаглиптин е много мощен (K_i : 1,3 nM), селективен, обратим и конкурентен инхибитор на DPP-4, ензим, отговорен за разграждането на инкретиновите хормони. Това води до глюкозо-зависимо повишение на инсулиновата секреция, като по този начин се понижават концентрациите на глюкозата в кръвта на гладно и постпрандиално.

Дапаглифлозин

Дапаглифлозин е с голяма активност (K_i : 0,55 nM), селективен и обратим инхибитор на SGLT2.

Инхибирането на SGLT2 от дапаглифлозин намалява реабсорбцията на глюкоза от гломерулния филтрат в проксималните бъбречни тубули със съпътстващо намаляване на реабсорбцията на натрий, което води до екскреция на глюкоза с урината и осмотична диуреза. Затова дапаглифлозин повишава доставянето на натрий към дисталните тубули, което повишава тубулогломерулната обратна връзка и намалява интрагломерулното налягане. Това, в комбинация с осмотичната диуреза, води до намаляване на обемното претоварване, понижено кръвно налягане и понижено преднатоварване и следнатоварване, което може да има благоприятни ефекти върху ремоделирането на сърцето и диастолната функция, и запазването на бъбречната функция. Ползите на дапаглифлозин по отношение на сърцето и бъбреците не зависят само от глюкозопонижаващия ефект. Другите ефекти включват увеличаване на хематокрита и редукция на телесното тегло.

Дапаглифлозин подобрява стойностите на глюкозата в кръвта както на гладно, така и постпрандиално, чрез намаляване на бъбречната реабсорбция на глюкоза, което води до екскреция на глюкоза с урината. Тази екскреция на глюкоза (глюкозуретичен ефект) се наблюдава след първата доза, продължава през 24-часовия дозов интервал и се запазва през цялото лечение. Количеството глюкоза, което се отделя чрез бъбреците чрез този механизъм, зависи от концентрацията на глюкоза в кръвта и от скоростта на гломерулна филтрация (GFR). Поради това при пациенти с нормална кръвна глюкоза има малка вероятност дапаглифлозин да доведе до хипогликемия. Дапаглифлозин не уврежда нормалната ендогенна продукция на глюкоза в отговор на хипогликемия. Дапаглифлозин действа независимо от инсулиновата секреция и действието на инсулина. В клиничните проучвания с дапаглифлозин се наблюдава подобрение по отношение на хомеостатичния модел за оценка на бета-клетъчната функция.

SGLT2 се експресира селективно в бъбреците. Дапаглифлозин не инхибира други глюкозни транспортери, които са важни за транспорта на глюкозата в периферните тъкани и е с > 1 400 пъти по-голям афинитет към SGLT2, отколкото към SGLT1 – основният транспортер в червата, отговорен за абсорбцията на глюкоза.

Фармакодинамични ефекти

При пациенти с диабет тип 2, приложението на саксаглиптин инхибира активността на ензима DPP-4 през целия 24-часов период. Инхибирането на активността на плазмената DPP-4 със саксаглиптин, в продължение на най-малко 24 часа след пероралното му приложение, се дължи на голямата му активност, високия афинитет и продължителното свързване с активния център. Пероралното натоварване с глюкоза предизвиква повишение 2 до 3 пъти на нивата на циркулиращия глюкагон-подобен пептид-1 (GLP-1) и глюкозо-зависим инсулинотропен полипептид (GIP), понижава концентрацията на глюкагона, и повишава отговора на бета-клетките, което води до по-високи концентрации на инсулин и С-пептид. Повишената секреция на инсулин от панкреатичните бета-клетки и понижената секреция на глюкагон от панкреатичните алфа-клетки е свързано с по-ниска концентрация на глюкозата на гладно и по-малки промени в концентрацията на глюкозата след перорално натоварване с глюкоза или хранене.

Глюкозуретичният ефект на дапаглифлозин е наблюдаван след първата доза, продължава през целия 24-часов интервал на дозиране и е постоянен в хода на цялото лечение. Повишение на количеството глюкоза, екскретирано в урината е наблюдавано при здрави доброволци и при участници със захарен диабет тип 2, след приложението на дапаглифлозин. Приблизително 70 g

глюкоза на ден се екскретира в урината (съответстващо на 280 kcal/ден), при доза на дапаглифлозин 10 mg/ден, при участници със захарен диабет тип 2, в продължение на 12 седмици. Данни за продължителна екскреция на глюкоза са наблюдавани при участници със захарен диабет тип 2, получавали дапаглифлозин 10 mg/ден в продължение на до 2 години. Екскрецията на пикочна киселина в урината също е преходно повишена (за 3-7 дни) и се придружава от продължително понижаване на серумната концентрация на пикочна киселина. След 24 седмици, понижението на серумната концентрация на пикочна киселина варира от – 48,3 до –18,3 микромола/l (–0,87 до –0,33 mg/dl).

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на комбинацията с фиксирани дози 5 mg саксаглиптин/10 mg дапаглифлозин са оценявани в три рандомизирани, двойнослепи, с активна контрола/плацебо-контролирани клинични изпитвания фаза 3, при 1 169 възрастни участници със захарен диабет тип 2. Едно клинично изпитване със саксаглиптин и дапаглифлозин, добавени едновременно към метформин, е проведено в продължение на 24 седмици. Две клинични изпитвания с допълваща терапия, при които се добавя или дапаглифлозин към саксаглиптин плюс метформин, или саксаглиптин към дапаглифлозин плюс метформин, също са проведени в продължение на 24 седмици, последвано от 28-седмично продължение на периода на лечение. Профилът на безопасност на комбинираната употреба на саксаглиптин плюс дапаглифлозин в тези клинични изпитвания до 52 седмици е сравним с профилите на безопасност при монокомпонентите.

Гликемичен контрол

Съпътстващата терапия със саксаглиптин и дапаглифлозин при пациенти, недостатъчно контролирани с метформин

Общо 534 възрастни пациенти със захарен диабет тип 2 и недостатъчен гликемичен контрол само с метформин (HbA1c \geq 8% и \leq 12%), участват в това 24-седмично рандомизирано, двойнослепо, контролирано с активен компаратор клинично изпитване за доказване на превъзходство при сравняване на комбинацията от саксаглиптин и дапаглифлозин, добавена едновременно към метформин, спрямо саксаглиптин (инхибитор на DPP-4) или дапаглифлозин (инхибитор на SGLT2), добавени към метформин. Пациентите са рандомизирани към една от трите двойнослепи групи на лечение, за получаване на саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg, добавени към метформин, саксаглиптин 5 mg и плацебо, добавени към метформин, или дапаглифлозин 10 mg и плацебо, добавени към метформин.

Групата на саксаглиптин и дапаглифлозин постига значимо по-голямо понижаване на HbA1c, както спрямо групата на саксаглиптин, така и спрямо групата на дапаглифлозин след 24 седмици (вж. таблица 2).

Таблица 2. HbA1c на седмица 24 в активно-контролирано проучване, сравняващо комбинацията на саксаглиптин и дапаглифлозин, добавена едновременно към метформин, или със саксаглиптин или дапаглифлозин, добавени към метформин

Показател за ефикасност	саксаглиптин 5 mg +дапаглифлозин 10 mg +метформин N=179 ²	саксаглиптин 5 mg +метформин N=176 ²	дапаглифлозин 10 mg +метформин N=179 ²
HbA1c (%) на седмица 24¹			
Изходни стойности (средни)	8,93	9,03	8,87

Промяна от изходно ниво (коригирани средни ³) (95% доверителен интервал [CI])	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Разлика от саксаглиптин + метформин (коригирани средни ³) (95% CI)	-0,59 ⁴ (-0,81; -0,37)	-	-
Разлика от дапаглифлозин + метформин (коригирани средни ³) (95% CI)	-0,27 ⁵ (-0,48; -0,05)	-	-

¹ LRM=Лонгитудинални повтарящи се измервания (Longitudinal repeated measures) (използвани са стойности преди спасителните мерки).

² Рандомизирани и лекувани пациенти.

³ Средна промяна на най-малките квадрати, коригирана за изходната стойност.

⁴ р-стойност < 0,0001.

⁵ р-стойност=0,0166.

Повечето от пациентите в това проучване имат изходен HbA1c > 8% (вж. таблица 3). Комбинацията на саксаглиптин и дапаглифлозин, добавена към метформин, последователно показва по-голямо понижаване на HbA1c, независимо от изходните стойности на HbA1c, в сравнение със саксаглиптин или дапаглифлозин, добавени поотделно към метформин. В отделен, предварително уточнен анализ по подгрупи, средното понижаване спрямо изходния HbA1c, обикновено е по-голямо при пациентите с по-високи изходни стойности на HbA1c.

Таблица 3. Анализ на HbA1c по подгрупи въз основа на изходните стойности на HbA1c на седмица 24 при рандомизирани участници

Лечение	Коригирана средна промяна от изходното ниво въз основа на изходните стойности на HbA1c		
	< 8,0%	≥ 8% до < 9,0%	≥ 9,0%
саксаглиптин+дапаглифлозин+метформин Коригирана средна промяна от изходното ниво (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)
саксаглиптин+метформин Коригирана средна промяна от изходното ниво (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)
дапаглифлозин+метформин Коригирана средна промяна от изходното ниво (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=брой на участниците без липсваща стойност на изходното ниво и на седмица 24.

Процент пациенти, постигащи HbA1c < 7%

Четиридесет и едно цяло и четири процента (41,4%) (95% CI

[34,5; 48,2]) от пациентите в групата с комбинацията на саксаглиптин и дапаглифлозин, постигат нива на HbA1c под 7%, в сравнение с 18,3% (95% CI [13,0; 23,5]) от пациентите в

групата на саксаглиптин и 22,2% (95% CI [16,1, 28,3]) от пациентите в групата на дапаглифлозин.

Допълваща терапия с дапаглифлозин при пациенти, недостатъчно контролирани със саксаглиптин плюс метформин

Едно 24-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, сравнява последователното добавяне на 10 mg дапаглифлозин към 5 mg саксаглиптин и метформин, с добавянето на плацебо към 5 mg саксаглиптин (инхибитор на DPP-4) и метформин, при пациенти със захарен диабет тип 2 и недостатъчен гликемичен контрол ($HbA1c \geq 7\%$ и $\leq 10,5\%$). Триста и двадесет (320) участници са рандомизирани по равно, или в групата на лечение с дапаглифлозин, добавен към саксаглиптин плюс метформин, или в групата на лечение с плацебо плюс саксаглиптин, плюс метформин. Пациентите, които са завършили началния 24-седмичен период на проучване, са били подходящи да се включат в контролирано 28-седмично продължение на дългосрочно проучване (52 седмици).

След 24 седмици, в групата на дапаглифлозин, последователно добавен към саксаглиптин и метформин, се постига статистически значимо (p -стойност $< 0,0001$), по-голямо понижаване на $HbA1c$ спрямо групата на плацебо, последователно добавено към групата на саксаглиптин плюс метформин (вж. таблица 4). Ефектът по отношение на $HbA1c$, наблюдаван на седмица 24, продължава и до седмица 52.

Допълваща терапия със саксаглиптин при пациенти, недостатъчно контролирани с дапаглифлозин плюс метформин

Едно 24-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, проведено при пациенти със захарен диабет тип 2 и недостатъчен гликемичен контрол ($HbA1c \geq 7\%$ и $\leq 10,5\%$) само с метформин и дапаглифлозин, сравнява последователното добавяне на 5 mg саксаглиптин към 10 mg дапаглифлозин и метформин, с добавянето на плацебо към 10 mg дапаглифлозин и метформин; 153 пациенти са рандомизирани в групата на лечение със саксаглиптин, добавен към дапаглифлозин плюс метформин, и 162 пациенти са рандомизирани в групата на лечение с плацебо, добавено към дапаглифлозин плюс метформин. Пациентите, които са завършили началния 24-седмичен период на проучване са били подходящи да се включат в контролирано 28-седмично продължение на дългосрочно проучване (52 седмици). Профилът на безопасност на саксаглиптин, добавен към дапаглифлозин плюс метформин в периода на дългосрочно лечение, съответства на този, наблюдаван преди това в клиничното изпитване при проучването със съпътстваща терапия, и този, наблюдаван в 24-седмичния период на лечение в това проучване.

След 24 седмици, в групата на саксаглиптин, последователно добавен към дапаглифлозин и метформин, се постига статистически значимо (p -стойност $< 0,0001$) по-голямо понижаване на $HbA1c$ спрямо групата на плацебо, последователно добавено към дапаглифлозин плюс метформин (вж. таблица 4). Ефектът по отношение на $HbA1c$, наблюдаван на седмица 24, продължава и до седмица 52.

Таблица 4. Промяна на HbA1c от изходно ниво на седмица 24, с изключение на данните след спасителни мерки при рандомизирани участници – проучвания MB102129 и CV181168

Показател за ефикасност	Клинични изпитвания с последователно добавяне			
	Проучване MB102129		Проучване CV181168	
	дапаглифлозин 10 mg, добавен към саксаглиптин 5 mg +метформин (N=160) [†]	плацебо +саксаглиптин 5 mg +метформин (N=160) [†]	саксаглиптин 5 mg, добавен към дапаглифлозин 10 mg +метформин (N=153) [†]	плацебо +дапаглифлозин 10 mg +метформин (N=162) [†]
HbA1c (%) на седмица 24*				
Изходни стойности (средни)	8,24	8,16	7,95	7,85
Промяна от изходното ниво (коригирани средни [‡]) (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)
Разлика в ефекта спрямо HbA1c Коригирани средни (95% CI) p-стойност	-0,72 (-0,91; -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52; -0,18) < 0,0001	

*LRM=Longitudinal repeated measures (използвани са стойности преди спасителните мерки).

[†]N е броят на рандомизираните и лекувани пациенти.

[‡]Средна промяна на най-малките квадрати, коригирана за изходна стойност.

Процент пациенти, постигащи HbA1c < 7 %

Процентът пациенти, постигащи HbA1c < 7,0% на седмица 24 в клиничното изпитване с допълваща терапия с дапаглифлозин към саксаглиптин плюс метформин, е по-висок в групата на дапаглифлозин плюс саксаглиптин плюс метформин 38,0% (95% CI [30,9; 45,1]), в сравнение с групата на плацебо плюс саксаглиптин плюс метформин 12,4% (95% CI [7,0; 17,9]). Ефектът по отношение на HbA1c, наблюдаван на седмица 24, продължава и до седмица 52. Процентът пациенти, постигащи HbA1c < 7% на седмица 24 в изпитване на терапия с добавяне на саксаглиптин към дапаглифлозин плюс метформин, е по-висок в групата на саксаглиптин плюс дапаглифлозин плюс метформин 35,3% (95% CI [28,2; 42,2]), в сравнение с групата на плацебо плюс дапаглифлозин плюс метформин 23,1% (95% CI [16,9; 29,3]). Ефектът по отношение на HbA1c, наблюдаван на седмица 24, продължава и до седмица 52.

Телесно тегло

В едновременното проучване, коригираната средна промяна от изходното ниво на телесното тегло на седмица 24 (без данните след спасителни мерки) е -2,05 kg (95% CI [-2,52; -1,58]) в групата на саксаглиптин 5 mg плюс дапаглифлозин 10 mg плюс метформин, и -2,39 kg (95% CI [-2,87; -1,91]) в групата на дапаглифлозин 10 mg плюс метформин, докато в групата на саксаглиптин 5 mg плюс метформин няма промяна (0,00 kg) (95% CI [-0,48; 0,49]).

Кръвно налягане

Лечението с комбинацията с фиксирани дози саксаглиптин/дапаглифлозин води до промяна от изходното ниво на систолното артериално налягане, в граници от $-1,3$ до $-2,2$ mmHg и на диастолното артериално налягане, в граници от $-0,5$ до $-1,2$ mmHg, поради лекият му диуретичен ефект. Ефектите, предизвикващи слабо понижение на кръвното налягане, се запазват във времето, като подобен брой участници в групите на лечение имат систолно артериално налягане < 130 mmHg или диастолно артериално налягане < 80 mmHg на седмица 24.

Сърдечносъдова безопасност

В сборните данни от три клинични изпитвания, сърдечносъдови (СС) събития, които са оценени и потвърдени като СС събития, се съобщават при общо 1,0% от участниците в групата на саксаглиптин плюс дапаглифлозин плюс метформин, 0,6% в групата на саксаглиптин плюс метформин и при 0,9% в групата на дапаглифлозин плюс метформин.

Проучвания за сърдечносъдов изход при пациенти със захарен диабет тип 2

Проучвания за сърдечносъдов изход не са проведени, за да се оцени ефектът на комбинацията саксаглиптин/дапаглифлозин.

Оценка на саксаглиптин по отношение на съдовите резултати, отбелязани при пациентите със захарен диабет - проучване на тромбозата при миокарден инфаркт (SAVOR)

SAVOR е клинично изпитване за СС резултати при 16 492 пациенти с HbA1c $\geq 6,5\%$ и $< 12\%$ (12 959 с установено СС заболяване; 3 533 само с множество рискови фактори), които са рандомизирани за лечение със саксаглиптин (n=8 280) или плацебо (n=8 212), добавени към регионалните стандартни грижи при HbA1c и СС рискови фактори. Популацията в проучването включва болни на възраст ≥ 65 години (n=8 561) и ≥ 75 години (n=2 330) с нормална бъбречна функция или лека степен на бъбречно увреждане (n=13 916), както и с умерена (n=2 240) или тежка (n=336) степен на бъбречно увреждане.

Първичната крайна точка за безопасност (не по-малка ефикасност) и ефикасност (превъзходство) е съставна крайна точка, състояща се от времето до първа поява на някой от следните значителни нежелани СС събития (MACE): СС смърт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален исхемичен инсулт.

След средно проследяване от 2 години, клиничното изпитване постига своята първична крайна точка за безопасност, като доказва, че саксаглиптин не повишава сърдечносъдовия риск при пациенти с диабет тип 2 в сравнение с плацебо, когато се добавя към текуща основна терапия.

Не се наблюдава полза по отношение на MACE или общата смъртност.

Един компонент от вторичната съставна крайна точка, хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, настъпва с по-голяма честота в групата на саксаглиптин (3,5%), в сравнение с групата на плацебо (2,8%), с номинална статистическа значимост в полза на плацебо [HR=1,27; (95% CI 1,07; 1,51); P=0,007]. Клинично значими фактори, предиктивни за повишен относителен риск при лечение със саксаглиптин, не могат да се определят категорично. Участниците с по-висок риск от хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, независимо от назначеното лечение, могат да се идентифицират чрез известни рискови фактори за сърдечна недостатъчност, като изходна анамнеза за сърдечна недостатъчност или увредена бъбречна функция. Участниците на лечение със саксаглиптин с анамнеза за сърдечна недостатъчност или увредена бъбречна функция на изходното ниво, обаче, не са с повишен риск по отношение на плацебо за първичната или вторичната съставна крайна точка, или общата смъртност.

Друга вторична крайна точка, обща смъртност, възниква с честота 5,1% в групата на саксаглиптин и 4,6% в групата на плацебо. Случаите на смърт със СС произход са пропорционални между групите на различно лечение. Има числена непропорционалност на смъртните случаи с различен от СС произход с повече събития при саксаглиптин (1,8%) отколкото при плацебо (1,4%) [HR=1,27; (95% CI 1,00, 1,62); P=0,051].

Ефект на дапаглифлозин върху сърдечносъдовите събития (DECLARE)

DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) е международно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване, проведено, за да се определи ефектът на дапаглифлозин в сравнение с плацебо върху сърдечносъдовия изход, когато се добави към настоящото основно лечение. Всички пациенти имат захарен диабет тип 2, както и най-малко два допълнителни сърдечносъдови рискови фактора (възраст ≥ 55 години за мъже или ≥ 60 години за жени и едно или повече от следните: дислипидемия, хипертония или настоящо тютюнопушене) или установено сърдечносъдово заболяване.

От 17 160 рандомизирани пациенти 6 974 (40,6%) имат установено сърдечносъдово заболяване, а 10 186 (59,4%) нямат установено сърдечносъдово заболяване. 8 582 пациенти са рандомизирани на 10 mg дапаглифлозин и 8 578 на плацебо и са проследени с медиана 4,2 години.

Средната възраст на популацията в проучването е 63,9 години, 37,4% са жени. Общо 22,4% са с диабет ≤ 5 години, средната продължителност на диабета е 11,9 години. Средният HbA1c е 8,3% и средният BMI е 32,1 kg/m².

На изходно ниво 10,0% от пациентите са с анамнеза за сърдечна недостатъчност. Средната eGFR е 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4% от пациентите имат eGFR < 60 ml/min/1,73 m² и 30,3% от пациентите имат микро- или макроалбуминурия (съответно съотношение на албумин към креатинин в урината [UACR] ≥ 30 до ≤ 300 mg/g или > 300 mg/g).

Повечето пациенти (98%) са приемали едно или повече антидиабетни лекарствени продукти на изходното ниво, включително метформин (82%), инсулин (41%), и сулфонилурейни производни (43%).

Първичните крайни точки са времето до първо събитие от съставната крайна точка с компоненти сърдечносъдова смърт, миокарден инфаркт или исхемичен инсулт (MACE) и времето до първото събитие от съставната крайна точка с компоненти хоспитализация поради сърдечна недостатъчност или сърдечносъдова смърт. Вторичните крайни точки са съставна крайна точка, свързана с бъбреците и смъртност по всякаква причина.

Големи нежелани сърдечносъдови събития

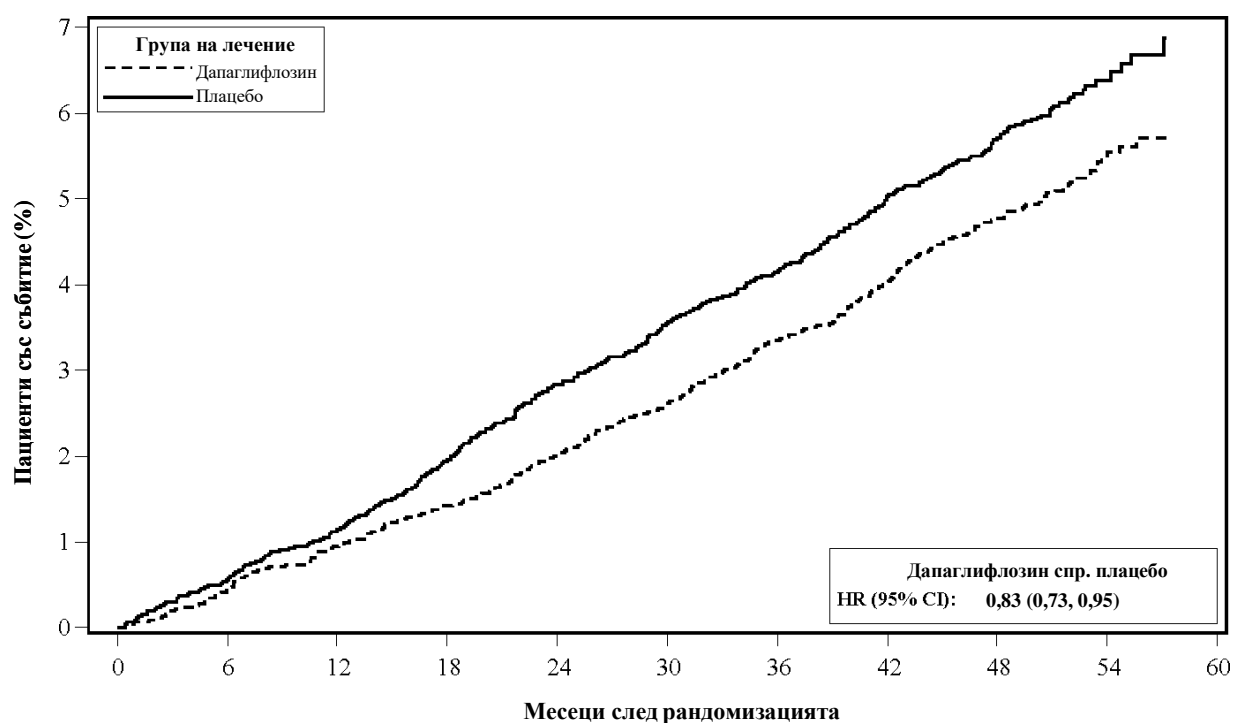
Дапаглифлозин 10 mg демонстрира не по-малка ефикасност спрямо плацебо по отношение на съставната крайна точка с компоненти сърдечносъдова смърт, миокарден инфаркт или исхемичен инсулт (едностранна $p < 0,001$).

Сърдечна недостатъчност или сърдечносъдова смърт

Дапаглифлозин 10 mg демонстрира превъзходство спрямо плацебо по отношение на предотвратяване на компонентите на съставната крайна точка - хоспитализация поради сърдечна недостатъчност или сърдечносъдова смърт (Фигура 1). Разликата в ефекта от лечението се дължи на хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, без да има разлика по отношение на сърдечносъдовата смърт (Фигура 2).

Ползата от лечението с дапаглифлозин спрямо плацебо се наблюдава както при пациентите със или без установено сърдечносъдово заболяване, така и при тези със или без сърдечна недостатъчност на изходно ниво и има съответствие в основните подгрупи, включително по възраст, пол, бъбречна функция (eGFR) и регион.

Фигура 1: Време до първа хоспитализация поради сърдечна недостатъчност или сърдечносъдова смърт



Пациенти в риск:

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

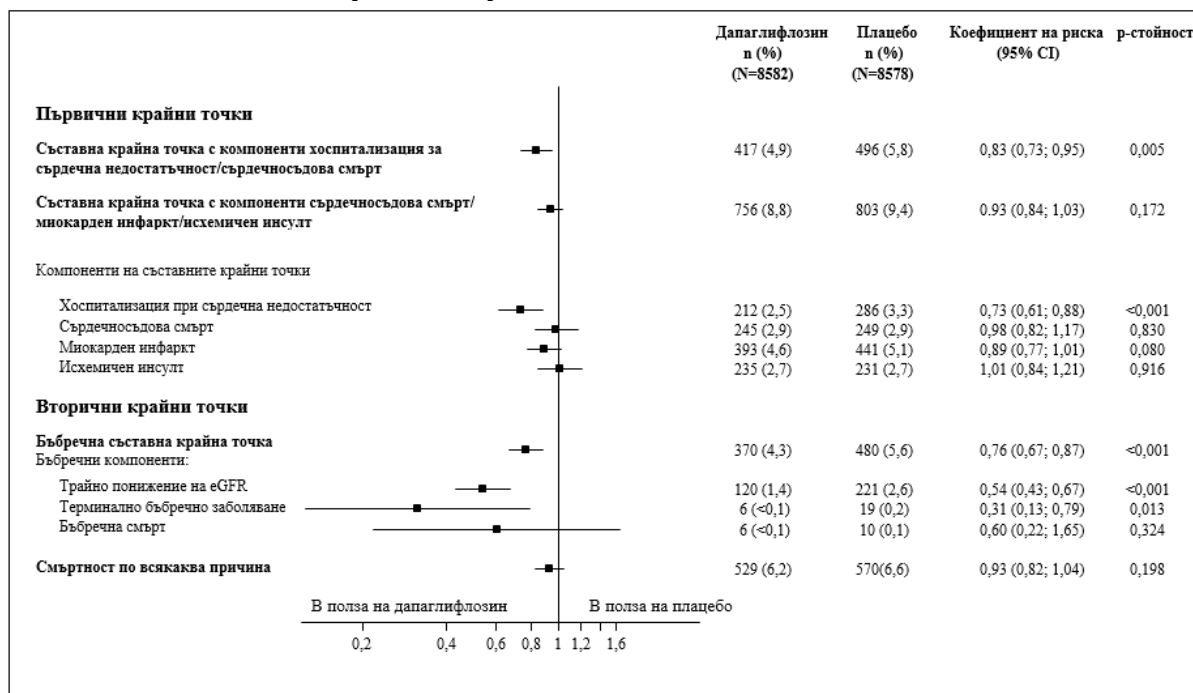
„Пациенти в риск“ е броят на пациентите в риск в началото на периода.

HR=коефициент на риск CI=доверителен интервал.

Резултатите за първичните и вторичните крайни точки са показани на Фигура 2. Превъзходство на дапаглифлозин спрямо плацебо не е демонстрирано по отношение на MACE ($p=0,172$).

Поради това съставната крайна точка, свързана с бъбреците и смъртността по всякаква причина не са проучвани като част от процедурата на, потвърждаващо изследване.

Фигура 2: Ефекти от лечението по отношение на първичните съставни крайни точки и техните компоненти и вторичните крайни точки и техните компоненти



Съставна крайна точка, свързана с бъбреците, определена като: трайно потвърдено $\geq 40\%$ понижаване на eGFR до eGFR $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ и/или терминална бъбречна недостатъчност (диализа ≥ 90 дни или бъбречна трансплантация, трайно потвърдена eGFR $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) и/или бъбречна или сърдечносъдова смърт.

p-стойностите са двустранни. p-стойностите за вторичните крайни точки и за отделните компоненти са номинални. Времето до първо събитие е анализирано в модела на Cox за пропорционалност на риска. Броят на първите събития за отделните компоненти е действителният брой на първите събития за всеки компонент и не се добавя към броя на събитията в съставната крайна точка.

CI = доверителен интервал

Нефропатия

Дапаглифлозин намалява честотата на събитията от съставната крайна точка – потвърдено трайно понижаване на eGFR, терминална бъбречна недостатъчност, бъбречна или сърдечносъдова смърт. Разликата между групите се дължи на намаляване на събитията на бъбречните компоненти; трайно понижаване на eGFR, терминална бъбречна недостатъчност и бъбречна смърт (Фигура 2).

Коефициентът на риск (HR) за времето до поява на нефропатия (трайно понижаване на eGFR, терминална бъбречна недостатъчност и бъбречна смърт) е 0,53 (95% CI 0,43, 0,66) за дапаглифлозин спрямо плацебо.

В допълнение дапаглифлозин намалява случаите на поява на нова трайна албуминурия (HR 0,79 [95% CI 0,72; 0,87]) и води до по-голяма регресия на макроалбуминурията (HR 1,82 [95% CI 1,51; 2,20]) в сравнение с плацебо.

Бъбречно увреждане

Умерена степен на бъбречно увреждане ХБЗ 3А (eGFR ≥ 45 до $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) Дапаглифлозин

Ефикасността на дапаглифлозин е оценена в специално проучване при пациенти със захарен диабет с eGFR ≥ 45 до $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ с недостатъчен гликемичен контрол със стандартна терапия. Лечението с дапаглифлозин води до намаление на HbA1c и телесното тегло в сравнение с плацебо (Таблица 5).

Таблица 5. Резултати на седмица 24 от плацебо-контролирано проучване на дапаглифлозин при пациенти със захарен диабет и eGFR ≥ 45 до < 60 ml/min/1,73 m²

№ ^b	Дапаглифлозин ^a	Плацебо ^a
	10 mg	
HbA1c (%)		
Изходна стойност (средна)	8,35	8,03
Промяна от изходното ниво ^b	-0,37	-0,03
Разлика спрямо плацебо ^b (95% CI)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Телесно тегло (kg)		
Изходна стойност (средна)	92,51	88,30
Процентна промяна от изходното ниво ^b	-3,42	-2,02
Разлика в процентната промяна спрямо плацебо ^b (95% CI)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Метформин или метформинов хидрохлорид са част от стандартната терапия при съответно 69,4% и 64,0% от пациентите в групите с дапаглифлозин и плацебо.

^b Средна стойност, определена по метода на най-малките квадрати, коригирана спрямо изходната стойност

^B Получена от средната стойност, определена по метода на най-малките квадрати, коригирана спрямо изходната стойност.

* $p \leq 0,001$.

На седмица 24, лечението с дапаглифлозин показва понижение на плазмената глюкоза на гладно на $-1,19$ mmol/l ($-21,46$ mg/dl) в сравнение с $-0,27$ mmol/l ($-4,87$ mg/dl) за плацебо ($p \leq 0,001$), и намаление на систоличното артериално налягане в седнало положение $-4,8$ mmHg в сравнение с $-1,7$ mmHg за плацебо ($p < 0,05$).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Qtern във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Комбинация на саксаглиптин/дапаглифлозин: Като цяло, фармакокинетиката на саксаглиптин и дапаглифлозин не се повлиява клинично значимо, когато се прилагат като комбинация с фиксирана доза, в сравнение с отделните дози саксаглиптин и дапаглифлозин.

Данните по-долу отразяват фармакокинетичните свойства на комбинацията с фиксирани дози саксаглиптин/дапаглифлозин, освен ако не е отбелязано, че данните са от приложение на саксаглиптин или дапаглифлозин.

Потвърдена е биоеквивалентност между таблетка Qtern 5 mg/10 mg и отделните таблетки саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg, след приложение на единична доза на гладно при здрави доброволци. Фармакокинетиката на дапаглифлозин и саксаглиптин и неговия основен метаболит е подобна при здрави доброволци и при пациенти с диабет тип 2.

Приложението на комбинацията с фиксирани дози саксаглиптин/дапаглифлозинс храна с високо съдържание на мазнини понижава C_{max} на дапаглифлозин с до 35% и удължава t_{max} с приблизително с 1,5 часа, но не променя AUC в сравнение с приема на гладно. Тези промени не се считат клинично значими. Не е наблюдаван ефект на храната при саксаглиптин. Този лекарствен продукт може да се прилага със или без храна.

Взаимодействия с други лекарствени продукти

Комбинация на саксаглиптин/дапаглифлозин: Не са провеждани проучвания за взаимодействия с комбинацията с фиксирани дози саксаглиптин/дапаглифлозин и други лекарствени продукти. Такива проучвания са провеждани с отделните активни вещества.

Саксаглиптин: В проучвания *in vitro*, саксаглиптин и неговият основен метаболит нито инхибират CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4, нито индуцират CYP1A2, 2B6, 2C9 или 3A4.

Дапаглифлозин: В проучвания *in vitro*, дапаглифлозин нито инхибира цитохром P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, нито индуцира CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. Поради това, не се очаква дапаглифлозин да промени метаболитния клирънс на едновременно приложени лекарствени продукти, които се метаболизират от тези ензими.

Абсорбция

Саксаглиптин: Саксаглиптин се резорбира бързо след перорално приложение на гладно, като максимални плазмени концентрации (C_{max}) на саксаглиптин и неговия основен метаболит се достигат съответно до 2 и 4 часа (t_{max}). Стойностите на C_{max} и AUC на саксаглиптин и неговия основен метаболит се повишават пропорционално с повишението на дозата на саксаглиптин и тази пропорционалност на дозата е наблюдавана при дози до 400 mg. След единична перорална доза от 5 mg саксаглиптин при здрави доброволци, средните плазмени стойности на AUC за саксаглиптин и неговия основен метаболит са съответно 78 ng h/ml и 214 ng h/ml. Съответните стойности за плазмената C_{max} са съответно 24 ng/ml и 47 ng/ml. Коефициентите на интраиндивидуална вариация за C_{max} и AUC на саксаглиптин са под 12%.

Дапаглифлозин: Дапаглифлозин се резорбира бързо и добре след перорално приложение. Максималните плазмени концентрации (C_{max}) на дапаглифлозин обикновено се достигат до 2 часа след приложение на гладно. Средните геометрични стойности в стационарно състояние на C_{max} и AUC_t на дапаглифлозин, след приложение веднъж дневно на дози по 10 mg дапаглифлозин, са съответно 158 ng/ml и 628 ng h/ml. Абсолютната перорална бионаличност на дапаглифлозин след приложението на доза 10 mg е 78%.

Разпределение

Саксаглиптин: Свързването на саксаглиптин и неговия основен метаболит с протеините в човешки серум *in vitro* е незначително. Поради това, не се очаква промените в нивата на плазмените протеини при различни заболявания (напр. бъбречно или чернодробно увреждане) да променят разпределението на саксаглиптин. Обемът на разпределение на саксаглиптин е 205 l.

Дапаглифлозин: Дапаглифлозин се свързва с протеините приблизително в 91%. Свързването с протеините не се променя при различни заболявания (напр. бъбречно или чернодробно увреждане). Средният обем на разпределение на дапаглифлозин в стационарно състояние е 118 l.

Биотрансформация

Саксаглиптин: Биотрансформацията на саксаглиптин се медуира предимно от цитохром P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Основният активен метаболит на саксаглиптин, 5-ОН-саксаглиптин, също е селективен, обратим, конкурентен инхибитор на DPP-4, с активност наполовина на тази на саксаглиптин.

Дапаглифлозин: Дапаглифлозин се метаболизира в голяма степен, предимно до дапаглифлозин 3-О-глюкуронид, който е неактивен метаболит. Дапаглифлозин 3-О-глюкуронид

или други метаболити не допринасят за глюкозо-понижаващия ефект. Образуването на дапаглифлозин 3-О-глюкуронид се медира от UGT1A9, ензим, присъстващ в черния дроб и бъбреците, а СYP-медирианият метаболизъм е второстепенен път на почистване при човека.

Елиминиране

Саксаглиптин: Стойностите на средния плазмен терминален полуживот ($t_{1/2}$) на саксаглиптин и неговия основен метаболит са съответно 2,5 часа и 3,1 часа, а средната стойност на $t_{1/2}$ за инхибиране на плазмената DPP-4 е 26,9 часа. Саксаглиптин се елиминира както чрез бъбреците, така и чрез черния дроб. След единична доза 50 mg ^{14}C -саксаглиптин, 24%, 36% и 75% от дозата се екскретира в урината, съответно като саксаглиптин, неговия активен метаболит и обща радиоактивност. Средният бъбречен клирънс на саксаглиптин (~230 ml/min) е по-голям от средната изчислена скорост на гломерулна филтрация (~120 ml/min), което показва известна активна бъбречна екскреция.

Дапаглифлозин: Средният плазмен терминален полуживот ($t_{1/2}$) на дапаглифлозин е 12,9 часа след единична перорална доза 10 mg дапаглифлозин при здрави доброволци. Средният общ системен клирънс на дапаглифлозин, приложен интравенозно, е 207 ml/min. Дапаглифлозин и свързаните метаболити се елиминират предимно чрез екскреция в урината, като по-малко от 2% се отделя като непроменен дапаглифлозин.

Линейност

Саксаглиптин: C_{\max} и AUC на саксаглиптин и неговия основен метаболит се повишават пропорционално на дозата саксаглиптин. Не се наблюдава забележимо кумулиране нито на саксаглиптин, нито на неговия основен метаболит, при многократно приложение веднъж дневно на всички дозови нива. Не е наблюдавана зависимост от дозата и времето на клирънса на саксаглиптин и неговия основен метаболит, при приложение на саксаглиптин веднъж дневно, в продължение на 14 дни при дози, вариращи от 2,5 mg до 400 mg.

Дапаглифлозин: Експозицията на дапаглифлозин се повишава пропорционално на повишаването на дозата на дапаглифлозин в границите от 0,1 до 500 mg, и неговата фармакокинетика не се променя с времето, след многократно ежедневно приложение в продължение на до 24 седмици.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Саксаглиптин: След единична доза саксаглиптин при участници с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане, класифицирано въз основа на креатининовия клирънс, средните стойности на AUC на саксаглиптин са съответно с 1,2, и до 2,1 и 4,5 пъти по-високи, от стойностите на AUC при лица с нормална бъбречна функция. Стойностите на AUC на 5-ОН-саксаглиптин също са повишени. Степента на бъбречно увреждане не се отразява на C_{\max} на саксаглиптин или на неговия основен метаболит.

Дапаглифлозин: В стационарно състояние (20 mg дапаглифлозин веднъж дневно в продължение на 7 дни), участници със захарен диабет тип 2 и лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (определени чрез плазменния клирънс на йохексол) имат средни системни експозиции на дапаглифлозин съответно с 32%, 60% и 87% по-високи от тези при участници със захарен диабет тип 2 и нормална бъбречна функция. 24-часовата екскреция на глюкоза в урината в стационарно състояние силно зависи от бъбречната функция, като 85, 52, 18 и 11 g глюкоза/ден се екскретират при участниците със захарен диабет тип 2, съответно с нормална бъбречна функция, или с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане. Ефектът на хемодиализата върху експозицията на дапаглифлозин не е известен.

Чернодробно увреждане

Саксаглиптин: При лица с лека (Child-Pugh клас А), умерена (Child-Pugh клас В) или тежка

(Child-Pugh клас C) степен на чернодробно увреждане, експозициите на саксаглиптин са съответно с 1,1, 1,4 и 1,8 пъти по-високи, а експозициите на BMS-510849 (метаболит на саксаглиптин) са съответно с 22%, 7% и 33% по-ниски отколкото тези, наблюдавани при здрави участници.

Дапаглифлозин: При лица с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh класове A и B), средните C_{\max} и AUC на дапаглифлозин са съответно до 12% и 36% по-високи в сравнение със съответстващите здрави контроли. Тези разлики не се считат за клинично значими. При участници с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C), средната C_{\max} и AUC на дапаглифлозин са съответно с 40% и 67% по-високи, отколкото при съответстващите здрави контроли.

Старческа възраст

Саксаглиптин: Пациентите в старческа възраст (65–80 години) имат около 60% по-висока AUC на саксаглиптин, отколкото младите пациенти (18–40 години). Това не се счита за клинично значимо, поради което, не се препоръчва коригиране на дозата на саксаглиптин въз основа само на възрастта.

Дапаглифлозин: Няма клинично значимо повишение на експозицията въз основа само на възрастта при участници на възраст до 70 години. Може, обаче, да се очаква повишена експозиция поради свързано с възрастта понижение на бъбречната функция. Няма достатъчно данни, за да се направят заключения относно експозицията при пациенти > 70 години.

Пол

Саксаглиптин: Жените имат приблизително 25% по-високи стойности на системна експозиция на саксаглиптин. Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на саксаглиптин между мъжете и жените.

Дапаглифлозин: При жените е изчислена средна AUC_{ss} на дапаглифлозин с около 22% по-висока, отколкото при мъжете.

Раса

Саксаглиптин: Расата не е идентифицирана като статистически значима ковариата на привидния клирънс на саксаглиптин и неговия метаболит.

Дапаглифлозин: Няма клинично значими разлики в системните експозиции между представителите от бялата раса, чернокожите или участниците от азиатски произход.

Телесно тегло

Саксаглиптин: Телесното тегло има малък и клинично незначим ефект върху експозицията на саксаглиптин. Жените имат приблизително 25% по-високи стойности на системна експозиция на саксаглиптин. Счита се, че тази разлика не е от клинично значение.

Дапаглифлозин: Установено е, че експозицията на дапаглифлозин се понижава с повишаването на теглото. Следователно, пациентите с ниско тегло може да имат известно повишение на експозицията, а пациентите с високо тегло да имат известно понижение на експозицията. Разликите в експозицията, обаче, не се считат за клинично значими.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни и на саксаглиптин, и на дапаглифлозин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност или канцерогенност.

Саксаглиптин предизвиква обратими кожни лезии (струпеи, улцерации и некроза) по крайниците (опашка, пръсти, скротум и/или нос) при дългоопашати макаци. Нивото без ефект (no effect level, NOEL) по отношение на лезиите, съответно е 1 и 2 пъти по-голямо от

експозицията при хора на саксаглиптин и основния му метаболит, при препоръчителната доза при хора (recommended human dose, RHD) 5 mg/ден. Клиничното значение на кожните лезии не е известно и кожни лезии не са наблюдавани при хора.

Съобщават се свързани с имунната система находки на минимална, непрогресираща, лимфоидна хиперплазия в слезката, лимфните възли и костния мозък, без нежелани последици, при всички изследвани видове при експозиции, започващи от 7 пъти над RHD.

Саксаглиптин предизвиква стомашно-чревна токсичност при кучета, включително кървави/слузести фекалии и ентеропатия при по-високи дози с NOEL 4 и 2 пъти по-високи от експозицията при хора, съответно за саксаглиптин и основния му метаболит при RHD. Ефектът върху телесното тегло на потомството се отбелязва до ден 92 и 120 постнатално, съответно при женските и мъжките животни.

Репродуктивна токсичност и токсичност на развитието

Саксаглиптин оказва ефекти върху фертилитета на мъжки и женски плъхове при високи дози, предизвикващи явни признаци на токсичност. Саксаглиптин не е тератогенен при никоя от дозите, тествани при плъхове или зайци. При високи дози, саксаглиптин предизвиква намалена осификация (забавяне в развитието) на таза на фетуса и понижено телесно тегло на фетуса (при наличие на токсичност при майката), при плъхове с NOEL съответно 303 и 30 пъти над експозицията при хора на саксаглиптин и основния метаболит при RHD. При зайци, ефектите на саксаглиптин са ограничени до леки скелетни изменения, наблюдавани само при токсични за майките дози (NOEL съответно 158 и 224 пъти над експозицията при хора на саксаглиптин и основния метаболит при RHD). В едно проучване на пре- и постнаталното развитие на плъхове, саксаглиптин предизвиква понижено тегло на малките при токсични за майките дози, с NOEL съответно 488 и 45 пъти над експозицията при хора на саксаглиптин и основния метаболит при RHD. Ефектът върху телесното тегло на потомството се наблюдава постнатално до ден 92 и 120, съответно при женските и мъжките животни.

Директното приложение на дапаглифлозин при отбити ювенилни плъхове и индиректната експозиция по време на късната бременност (съответстваща на второто и третото тримесечие на бременността по отношение на съзряването на бъбреците при хората) и кърменето, са свързани с повишена честота и/или тежест на разширение на бъбречното легенче и тубулите в потомството.

В едно проучване при ювенилни плъхове, когато дапаглифлозин е прилаган директно на млади плъхове от постнатален ден 21 до постнатален ден 90, се съобщава за разширение на бъбречното легенче и тубулите (със свързано с дозата повишение на теглото на бъбреците и макроскопско увеличение на бъбреците) на всички дозови нива. Експозицията на малките при най-ниската тествана доза е ≥ 15 пъти над максималната препоръчителна доза при хора. Разширението на бъбречното легенче и тубулите, наблюдавано при ювенилните животни, не е напълно обратимо след приблизително 1-месечен период на възстановяване.

Дапаглифлозин е прилаган при плъхове от ден 6 от гестацията до постнатален ден 21, като малките са с индиректна експозиция *in utero* и по време на кърменето. Наблюдавана е повишена честота или тежест на разширение на бъбречното легенче при възрастното потомство на третираните майки, макар и само при най-високата тествана доза (при експозиции на дапаглифлозин при майките и малките съответно 1 415 пъти и 137 пъти над стойностите при хора, при максималната препоръчителна доза при хора [maximum recommended human dose, MRHD]). Допълнителната токсичност за развитието се ограничава до свързано с дозата намаление на телесното тегло на малките, наблюдавано само при дози ≥ 15 mg/kg на ден (експозиции при малките ≥ 29 пъти над стойностите при MRHD при хора). Токсичност при майката е видима само при най-високата тествана доза и се ограничава до преходно понижено тегло на телесното тегло и намаляване на консумацията на храна при приложението. Нивото без наблюдаван нежелан ефект (no observed adverse effect level, NOAEL) по отношение на

токсичността за развитието е свързано със системната експозиция при майката, 19 пъти над стойностите при MRHD при хора.

В проучванията на ембрио-феталното развитие при зайци, дапаглифлозин не предизвиква нито токсичност при майката, нито токсичност за развитието при никоя от тестваните дози. Най-високата тествана доза съответства на системна експозиция 1 191 пъти над MRHD. При плъхове дапаглифлозин няма нито ембриолетален, нито тератогенен ефект при експозиции до 1 441 пъти над стойностите при MRHD при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E460i)
Кроскармелоза натрий (E468)
Лактоза
Магнезиев стеарат (E470b)
Силициев диоксид за дентална употреба (E551)

Филмово покритие

Поли(винилов алкохол) (E1203)
Макрогол 3350 (E1521)
Титанов диоксид (E171)
Талк (E553b)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)

Печатно мастило

Шеллак
Индигокармин алуминиев лак (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

РА/Al/PVC-Al блистер.
Опаковки по 14, 28 и 98 филмирани таблетки в календарни блистери.
Опаковки по 30 филмирани таблетки в блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1108/001 14 филмирани таблетки
EU/1/16/1108/002 28 филмирани таблетки
EU/1/16/1108/003 98 филмирани таблетки
EU/1/16/1108/004 30 филмирани таблетки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 15 юли 2016 г.
Дата на последно подновяване: 19 май 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на (ПАДБ) за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешение за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Qtern 5 mg/10 mg филмирани таблетки
саксаглиптин/дапаглифлозин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа саксаглиптинов хидрохлорид, еквивалентен на 5 mg саксаглиптин, и дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентен на 10 mg дапаглифлозин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ИЛИ WASTE MATERIALS DERIVED OT ТАКИВА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, АКО ПОДХОДЯЩА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1108/001 14 филмирани таблетки
EU/1/16/1108/002 28 филмирани таблетки
EU/1/16/1108/003 98 филмирани таблетки
EU/1/16/1108/004 30 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

qtern 5 mg/10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Qtern 5 mg/10 mg таблетки
саксаглиптин/дапаглифлозин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
КАЛЕНДАРНИ БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Qtern 5 mg/10 mg таблетки
саксаглиптин/дапаглифлозин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн вт ср чт пт сб нд

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Qtern 5 mg/10 mg филмирани таблетки саксаглиптин/дапаглифлозин (saxagliptin/dapagliflozin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Qtern и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Qtern
3. Как да приемате Qtern
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Qtern
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Qtern и за какво се използва

Qtern съдържа активните вещества саксаглиптин и дапаглифлозин. Всяко от тях принадлежи към група лекарства, наречени “перорални антидиабетни средства”. Тези лекарства се приемат през устата при диабет.

Qtern се използва при вид диабет, наречен “захарен диабет тип 2” при възрастни пациенти (на възраст 18 години и по-възрастни). Ако имате диабет тип 2, Вашият панкреас не произвежда достатъчно инсулин или Вашият организъм не може да използва правилно инсулина, който произвежда. Това води до високо ниво на захар в кръвта. Двете активни вещества в Qtern действат по различен начин, като помагат за контролиране на нивото на захар в кръвта и отстраняват излишната захар от организма Ви чрез урината.

Qtern се използва за лечение на диабет тип 2, когато:

- саксаглиптин или дапаглифлозин самостоятелно заедно с метформин и/или сулфонилурейно производно не могат да контролират Вашия диабет.
- вече се лекувате със саксаглиптин и дапаглифлозин като отделни таблетки. Вашият лекар може да Ви каже да преминете към това лекарство.

Важно е да продължите да следвате съветите за диета и физически упражнения, които Ви дават Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Qtern

Не приемайте Qtern:

- ако сте алергични към саксаглиптин, дапаглифлозин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако сте имали сериозна алергична реакция към някои други подобни лекарства (например, инхибитори на DPP-4 като ситаглиптин, линаглиптин, алоглиптин или

инхибитори на SGLT2, като канаглифлозин, емпаглифлозин), които приемате за контрол на захарта в кръвта Ви.

Не приемайте Qtern ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Qtern и по време на лечение:

- ако имате или сте имали заболяване на панкреаса, наречено панкреатит. Възможните признаци на панкреатит са изброени в точка 4;
- ако приемате лекарства за понижаване на кръвното налягане (антихипертензивни средства) и имате анамнеза за ниско кръвно налягане (хипотония). За повече информация вижте точка „Други лекарства и Qtern“ по-долу;
- ако имате много високи нива на захар в кръвта, което може да доведе до дехидратация (да загубите твърде много телесна течност). Възможните признаци на дехидратация са изброени в точка 4. Кажете на Вашия лекар преди да започнете да приемате Qtern, ако имате някои от тези признаци;
- ако имате или получите гадене (позиви за повръщане), повръщане или повишена температура, или ако не сте в състояние да се храните или да пиете. Тези състояния може да предизвикат дехидратация. Вашият лекар може да Ви каже да спрете приема на Qtern, докато се възстановите, за да се предотврати дехидратация;
- ако имате проблем с черния дроб, който е тежък или умерено тежък;
- при бърза загуба на тегло, гадене или повръщане, стомашна болка, прекомерна жажда, учестено и дълбоко дишане, обърканост, необичайна сънливост или умора, дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или променена миризма на урината или потта, свръжете се незабавно с лекар или с най-близката болница. Тези симптоми може да са признак на “диабетна кетоацидоза” – рядко, но сериозно, понякога животозастрашаващо усложнение, което може да се развие при хора с диабет поради повишена концентрация на “кетонни тела” в урината или в кръвта, което се установява при лабораторни изследвания. Рискът от развитие на диабетна кетоацидоза може да се повиши при продължително гладуване, злоупотреба с алкохол, дехидратация, внезапно намаляване на дозата инсулин или повишена нужда от инсулин вследствие на голяма операция или сериозно заболяване.
- ако имате “диабет тип 1” организмът Ви не произвежда инсулин. Qtern не трябва да се използва за лечение на това заболяване.
- ако имате или сте имали, или ако се подозира сериозна реакция на свръхчувствителност (алергична реакция). Признаците на сериозни алергични реакции са изброени в точка 4;
- ако често получавате инфекции на пикочните пътища;
- ако имате анамнеза за сериозно сърдечно заболяване;
- ако страдате от сърдечна недостатъчност или имате други рискови фактори за развитие на сърдечна недостатъчност, като проблеми с бъбреците. Вашият лекар ще Ви каже признаците и симптомите на сърдечната недостатъчност. Симптомите може да включват, но не са ограничени до засилване на задуха, бързо повишаване на теглото и подуване на стъпалата (оток на краката). Трябва незабавно да се обадите на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако получите някои от тези симптоми.
- ако имате силна болка в ставите;
- ако организмът Ви има понижена способност да се бори срещу инфекции, например при заболяване като СПИН, или сте претърпели органа трансплантация;
- ако приемате лекарство за понижаване на кръвната захар, като сулфонилурейни производни (вижте „Други лекарства и Qtern“).

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Qtern.

Диабетните кожни лезии (увреждане на кожата като рани или язви) са често усложнение на диабета. Обрив е наблюдаван и при саксаглиптин, и при дапаглифлозин, когато се приемат

отделно (вж. точка 4). Съветваме Ви да спазвате препоръките относно грижите за кожата, дадени от Вашия лекар или медицинска сестра. Свържете се с Вашия лекар, ако откриете мехури по кожата, тъй като това може да бъде симптом на заболяване, наречено булезен пемфигоид. Вашият лекар може да Ви каже да спрете приема на Qtern.

Важно е, както всички пациенти с диабет, да проверявате ходилата си редовно и да спазвате всеки съвет относно грижите за ходилата, даден от Вашия медицински специалист.

Незабавно говорете с вашия лекар, ако развиете комбинация от симптоми на болка, чувствителност, зачервяване или подуване на гениталиите или областта между гениталиите и ануса с повишена температура или чувство на общо неразположение. Тези симптоми могат да бъдат признак за рядка, но сериозна или дори животозастрашаваща инфекция, наречена некротизиращ фасциит на перинеума или гангрена на Фурние, която разрушава тъканта под кожата. Гангрената на Фурние трябва незабавно да се лекува.

Бъбречна функция

Бъбреците Ви трябва да се проверят, преди да започнете приема на Qtern. По време на лечението с това лекарство, Вашият лекар ще проверява бъбречната Ви функция веднъж годишно или по-често, ако имате влошаване на бъбречната функция.

Изследване на урината

Поради действието на Qtern, урината Ви ще има положителен резултат при изследване за захар, докато се лекувате с това лекарство.

Деца и юноши

Qtern не се препоръчва при деца и юноши под 18-годишна възраст, защото не е проучен при тези пациенти.

Други лекарства и Qtern

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

По-специално, кажете на Вашия лекар:

- Ако приемате лекарство, използвано за увеличаване на количеството вода, което отделяте от организма (диуретик).
- Ако приемате друго лекарство за намаляване на количеството на захар в кръвта Ви, като сулфониурейно производно (например глимепирид). Вашият лекар може да намали дозата на другото лекарство, за да предотврати понижаване на нивата на кръвната захар (хипогликемия).
- Ако приемате литий, тъй като Qtern може да понижи количеството на литий в кръвта Ви.
- Ако използвате лекарства, съдържащи някое от следните активни вещества, те могат да имат ефект върху разграждането на Qtern в организма. Вашият лекар може да Ви каже да проверявате нивата на кръвната захар по-често, докато приемате тези лекарства:
 - карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин. Те може да се използват за контрол на припадъци (гърчове) или хронична болка.
 - дексаметазон – стероидно лекарство. То може да се използва за лечение на възпаление на различни части и органи на тялото.
 - рифампицин - това е антибиотик, използван за лечение на инфекции като туберкулоза;
 - кетоконазол - той може да се използва за лечение на гъбични инфекции;
 - дилтиазем - това е лекарство, използвано за лечение на стенокардия (болка в гърдите) и понижаване на кръвното налягане.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, преди да приемете Qtern.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Приложението на Qtern не се препоръчва по време на бременност и Вашият лекар ще Ви помоли да спрете приема на това лекарство, ако забременеете. Говорете с Вашия лекар относно най-добрия начин за контролиране на кръвната Ви захар, докато сте бременна.

Не трябва да използвате Qtern, ако кърмите. Не е известно дали това лекарство преминава в кърмата. Говорете с Вашия лекар, ако бихте искали да кърмите или кърмите в момента, преди да вземете това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Qtern да повлияе способността Ви за шофиране и за работа с инструменти или с машини. Ако се чувствате замаяни, докато приемате това лекарство, не шофирайте и не работете с инструменти или машини. Приемът на това лекарство заедно с друго лекарство, понижаващо кръвната захар, като сулфонилурейно производно може да доведе до твърде ниски нива на кръвната захар (хипогликемия). Това може да предизвика симптоми като треперене, изпотвяване и промяна в зрението, и може да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

Qtern съдържа лактоза

Qtern съдържа лактоза (млечна захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете този продукт.

Qtern съдържа натрий

Qtern съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Qtern

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Колко да се приема

- Препоръчителната доза е една таблетка на ден.

Прием на това лекарство

- Глътнете таблетката цяла с половин чаша вода.
- Може да приемате таблетката със или без храна.
- Може да приемате таблетката по всяко време на деня. Опитайте се обаче да я вземете по едно и също време всеки ден. Това ще Ви помогне да не забравяте да я вземете.

Вашият лекар може да предпише други лекарства, за да намали количеството на захарта в кръвта Ви. Не забравяйте да вземете другото(ите) лекарство(а), както Ви е казал Вашият лекар. Това ще Ви помогне да получите най-добрите резултати за Вашето здраве.

Диета и физически упражнения

За да контролирате диабета си, Вие пак ще трябва да спазвате диета и да правите физически упражнения, дори когато приемате това лекарство. Така че, важно е да се спазват съветите на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра относно диетата и физическите упражнения. По-специално, ако спазвате диета за контрол на теглото при диабет, продължавайте да я спазвате, докато приемате Qtern.

Ако сте приели повече от необходимата доза Qtern

Ако вземете повече таблетки Qtern отколкото трябва, говорете с лекар или веднага отидете в болница. Вземете опаковката на лекарството със себе си.

Ако сте пропуснали да приемете Qtern

Какво да направите, ако забравите да вземете таблетка.

- Ако са минали по-малко от 12 часа от времето, когато е трябвало да вземете дозата си, приемете една доза Qtern веднага щом се сетите. След това вземете следващата си доза в обичайното време.
- Ако са минали повече от 12 часа от времето, когато е трябвало да вземете дозата си, пропуснете забравената доза. След това вземете следващата си доза в обичайното време.
- Не вземайте двойна доза Qtern, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Qtern

Не спирайте приема на Qtern, без да говорите с Вашия лекар преди това. Вашата кръвна захар може да се повиши без това лекарство.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете приема на Qtern и се обърнете веднага към лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции:

- **Симптоми на сериозна алергична реакция (анафилактична реакция, ангиоедем)**, която се наблюдава рядко (може да засегне до 1 на 1 000 души), които може да включват:
 - обрив;
 - надигнати червени петна по кожата Ви (уртикария);
 - подуване на лицето, устните, езика и гърлото, което може да предизвика затруднение в дишането или преглъщането.Вашият лекар може да предпише лекарство за лечение на алергичната реакция и различно лекарство за диабета Ви.
- **Панкреатит**, наблюдаван нечесто (може да засегне до 1 на 100 души): силна и постоянна болка в корема (в близост до стомаха), която може да преминава към гърба, както и гадене и повръщане, биха могли да бъдат признак на възпален панкреас.
- **Инфекция на пикочните пътища**, наблюдавана често (може да засегне до 1 на 10 души).
Това са признаците на тежка инфекция на пикочните пътища:
 - повишена температура и/или студени тръпки;
 - чувство на парене при уриниране;
 - болка в кръста.Въпреки че това е нечесто, ако видите кръв в урината, кажете незабавно на Вашия лекар.
- **Ниски нива на кръвната захар (хипогликемия)**, наблюдавана много често (може да засегне повече от 1 на 10 души), ако се използва с други лекарства за диабет, за които се знае, че предизвикват хипогликемия.
Това са признаците на ниска кръвна захар:
 - треперене, изпотяване, чувство на голяма тревога, учестен пулс;
 - чувство на глад, главоболие, промяна в зрението;
 - промяна в настроението или чувство на объркване.Вашият лекар ще Ви каже как да лекувате ниските нива на кръвната захар и какво да правите, ако получите някои от горните признаци.
- **Диабетна кетоацидоза**, наблюдавана рядко.

Това са признаците на диабетна кетоацидоза (вижте също точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“):

- повишени нива на “кетонни тела” в урината или в кръвта;
- бърза загуба на тегло;
- гадене или повръщане;
- болка в стомаха;
- прекомерна жажда;
- учестено и дълбоко дишане;
- обърканост;
- необичайно безсъние или умора;
- сладък мирис на дъха Ви, сладък или метален вкус в устата или различна миризма на урината или потта Ви.

Това може да настъпи независимо от нивото на глюкозата в кръвта. Вашият лекар може да реши да спре лечението Ви с Qtern временно или постоянно.

- **Некротизиращ фасциит на перинеума** или гангрена на Фурние, сериозна инфекция на гениталиите или областта между гениталиите и ануса, наблюдава се много рядко (може да засегне до 1 на 10 000 души).

Спрете приема на Qtern и се обърнете веднага към лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от горните сериозни нежелани ефекти.

Други нежелани реакции, когато приемате Qtern самостоятелно или в комбинация с метформин:

Много чести

- инфекция на горните дихателни пътища, включително:
 - инфекция на горните дихателни пътища или белите дробове;
 - инфекция на синусите с чувство на болка и тежест зад бузите и очите Ви (синусит);
 - възпален нос или гърло (назофарингит) (признаците може да включват простуда или болки в гърлото).

Чести

- генитална инфекция (млечница) на пениса или влагалището (признаците може да включват дразнене, сърбеж, необичайно течение или мирис);
- болка в гърба;
- уриниране повече от обичайното или по-честа нужда за уриниране;
- промени в количеството на холестерола или мазнините в кръвта Ви (доказва се чрез тестове);
- повишаване на количеството на червените кръвни клетки в кръвта Ви (доказва се чрез тестове);
- намаляване на бъбречния клирънс на креатинина (установява се чрез тестове) в началото на лечението;
- замайване;
- умора;
- силна ставна болка (артралгия);
- стомашна болка и нарушено храносмилане (диспепсия);
- гадене;
- диария;
- възпаление на стомаха или червата, обикновено причинено от инфекция (гастроентерит);
- главоболие, мускулна болка (миалгия);
- повръщане, възпаление на стомаха (гастрит);
- обрив.

Нечести

- загуба на твърде много течности от организма (обезводняване, признаците може да включват силна сухота в устата или лепнене на устата, отделяне на твърде малко или дори никаква урина или ускорена сърдечна дейност);

- жажда;
- запек;
- събуждане от сън нощем, за да уринирате;
- сухота в устата;
- понижено телло;
- повишаване на креатинина (установява се при лабораторни кръвни тестове) в началото на лечението;
- повишаване на уреята (установява се при лабораторни кръвни тестове);
- кожен обрив, който може да включва изпъкнали бучки, кожно дразнене или неприятен сърбеж;
- затруднения при получаване или поддържане на ерекция (еректилна дисфункция);
- гъбична инфекция;
- реакции на свръхчувствителност;
- сърбеж в областта на половите органи (генитален сърбеж или вулво-вагинален сърбеж) или дискомфорт при уриниране.

Много редки

- възпаление на бъбреците (тубулоинтерстициален нефрит).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- мехури по кожата (булозен пемфигоид)

Съобщаване на нежелани реакция

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Qtern

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Qtern

- Активните вещества са саксаглиптин и дапаглифлозин.
Всяка таблетка съдържа саксаглиптинов хидрохлорид, еквивалентен на 5 mg саксаглиптин и дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентен на 10 mg дапаглифлозин.
- Другите съставки са:

- ядро на таблетката: микрокристална целулоза (E460i), кроскармелоза натрий (E468) (вижте точка 2 ‘Qtern съдържа натрий’), лактоза (вж. точка 2, „Qtern съдържа лактоза“), магнезиев стеарат (E470b), силициев диоксид за дентална употреба (E551);
- филмово покритие: поли (винилов алкохол) (E1203), макрогол 3350 (E1521), титанов диоксид (E171), талк (E553b), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172);
- печатно мастило: шеллак, индигокармин алуминиев лак (E132).

Как изглежда Qtern и какво съдържа опаковката

Qtern 5 mg/10 mg филмирани таблетки са светлокафяви до кафяви, двойноизпъкнали, 0,8 cm кръгли филмирани таблетки с напечатано със синьо мастило “5/10” от едната страна и “1122” от другата страна.

Qtern 5 mg/10 mg таблетки се предлагат в алуминиеви блистери, в опаковки по 14, 28 или 98 филмирани таблетки в календарни блистери, и по 30 филмирани таблетки в блистер.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 4455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Τηλ: +30 2 106871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Ограничени

Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>