

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Qtern[®], 5 mg/10 mg, film tablete

INN: saksagliptin/dapagliflozin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg saksagliptina u obliku saksagliptin-hidrohlorida i 10 mg dapagliflozina u obliku dapagliflozin-propandiol, monohidrata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Jedna tableta sadrži 40 mg laktoze (bezvodne).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Svetlosmeđe do smeđe, bikonveksne, okrugle, film tablete prečnika 8,2 mm, sa odštampanom oznakom „5/10” na jednoj strani i „1122” na drugoj strani mastilom plave boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Qtern, fiksna kombinacija saksagliptina i dapagliflozina, je indikovano kod odraslih osoba starosti od 18 i više godina, koje boluju od dijabetesa melitusa tip 2:

- za poboljšanje regulacije glikemije kada metformin i/ili sulfonilurea (SU) i jedna od komponenti leka Qtern, u obliku monokomponentnog leka, ne obezbeđuju adekvatnu regulaciju glikemije;
- kada se pacijent već leči kombinacijom dapagliflozina i saksagliptina primenom monokomponentnih lekova.

(videti odeljke 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1 za dostupne podatke o kombinacijama koje su ispitivane).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta od 5 mg saksagliptina/10 mg dapagliflozina jednom na dan (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Lek Qtern se može primenjivati kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega.

Ovaj lek se ne sme primenjivati kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (pacijenti čiji je klirens kreatinina [CrCl] <60 mL/min ili čija je procenjena brzina glomerularne filtracije

[eGFR] <60 mL/min/1,73 m², videti odeljke 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2). Takođe se ne sme primenjivati kod pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (ESRD) (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ovaj lek se može koristiti kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Potrebno je izvršiti procenu stanja pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre pre početka lečenja kao i tokom lečenja. Primena ovog leka se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.4).

Starije osobe

Generalno, ne postoje ograničenja zasnovana isključivo na starosti pacijenta. Treba uzeti u obzir bubrežnu funkciju i rizik od deplecije volumena kod starijih pacijenata (≥ 65 godina). Zbog ograničenog iskustva u terapiji pacijenata starih 75 i više godina, započinjanje terapije lekom Qtern se ne preporučuje kod ove populacije pacijenata (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost dapagliflozina kod dece starosti od 0 do <18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Qtern se primenjuje oralno, jednom dnevno, u bilo koje doba dana, sa hranom ili bez nje. Tabletu treba progutati celu.

Ako je pacijent zaboravio da primeni dozu leka, a do sledeće je preostalo ≥12 sati, treba da primeni dozu čim se seti. Ako je pacijent zaboravio da primeni dozu leka, a do sledeće je preostalo <12 sati, propuštenu dozu treba preskočiti i sledeću dozu treba uzeti u uobičajeno vreme.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1, ili anamneza ozbiljne reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaktičku reakciju, anafilaktički šok i angioedem, na bilo koji inhibitor dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4) ili na bilo koji inhibitor natrijum-glukoza kotransportera 2 (SGLT2) (videti odeljke 4.4, 4.8 i 6.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšte

Lek Qtern se ne sme primenjivati kod pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 1 niti za lečenje dijabetesne ketoacidoze.

Akutni pankreatitis

Primena DPP-4 inhibitora se povezuje sa rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Treba obavestiti pacijente o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa: perzistentan, intenzivan abdominalni bol. Ukoliko se posumnja na pankreatitis, treba prekinuti terapiju lekom; ako se potvrdi dijagnoza akutnog pankreatitisa, lek se ne sme ponovo uvoditi u terapiju. Neophodan je oprez kod pacijenata sa pankreatitisom u anamnezi.

Tokom postmarketinškog iskustva primene saksagliptina, akutni pankreatitis je zabeležen u sklopu spontanog prijavljivanja neželjenih reakcija.

Praćenje bubrežne funkcije

Efikasnost dapagliflozina zavisi od bubrežne funkcije, pa je njegova efikasnost smanjena kod pacijenata sa umerenim oštećenjem bubrega, a verovatno će izostati kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (videti odeljak 4.2). Kod ispitanika sa umerenim oštećenjem bubrega (pacijenti sa CrCl <60 mL/min ili eGFR <60 mL/min/1,73 m²), lečenih dapagliflozinom javile su se neželjene reakcije u vidu povećanja vrednosti kreatinina, fosfora, paratiroidnog hormona (PTH) kao i hipotenzija, u većem procentu u odnosu na ispitanike

koji su primali placebo. Lek Qtern se ne preporučuje za upotrebu kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem bubrega (pacijenti sa $\text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$ ili $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Lek Qtern nije ispitivan kod teškog oštećenja bubrega ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ili $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ili bolesti bubrega u terminalnom stadijumu (ESRD).

Praćenje bubrežne funkcije se preporučuje na sledeći način:

- Pre početka primene dapagliflozina i potom najmanje jednom godišnje (videti odeljke 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).
- Pre početka istovremene primene lekova koji mogu da oslabe bubrežnu funkciju a potom periodično.
- Ukoliko se bubrežna funkcija približava stepenu umerenog oštećenja, najmanje 2 do 4 puta godišnje. Ukoliko se bubrežna funkcija pogorša, tako da padne ispod $\text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$ ili $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, terapiju lekom Qtern treba prekinuti.

Upotreba kod pacijenata sa rizikom od deplecije volumena, hipotenzije i/ili disbalansa elektrolita

Zbog mehanizma dejstva dapagliflozina, lek Qtern povećava diurezu, praćenu sa blagim snižavanjem krvnog pritiska (videti odeljak 5.1), što može biti izraženije kod pacijenata sa veoma visokim koncentracijama glukoze u krvi.

Ovaj lek se ne preporučuje za upotrebu kod pacijenata izloženih riziku od deplecije volumena (npr. pacijenti koji primaju diuretike Henleove petlje) (videti odeljak 4.5) ili kod kojih postoji deplecija volumena, npr. zbog akutne bolesti (kao što je akutna gastrointestinalna bolest praćena mučninom, povraćanjem ili dijarejom).

Potrebno je oprez kod pacijenata kod kojih pad krvnog pritiska izazvan dapagliflozinom može da predstavlja rizik, kao što su to pacijenti sa potvrđenim kardiovaskularnim bolestima, pacijenti na antihipertenzivnoj terapiji sa hipotenzijom u anamnezi, ili stariji pacijenti.

Kod pacijenata koji primaju lek Qtern, ukoliko su istovremeno prisutna stanja koja mogu da dovedu do deplecije volumena, preporučuje se pažljivo praćenje statusa volumena (npr. fizikalni pregled, merenje krvnog pritiska, laboratorijske analize, uključujući hematokrit) i elektrolita. Privremen prekid terapije ovim lekom se preporučuje kod pacijenata kod kojih se razvije deplecija volumena sve dok se deplecija ne koriguje (videti odeljak 4.8).

Upotreba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre

Iskustvo iz kliničkih studija kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre je ograničeno. Izloženost dapagliflozinu i saksagliptinu se povećava kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2. i 5.2). Lek Qtern se može koristiti kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Potrebno je izvršiti procenu stanja pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre pre početka lečenja kao i tokom lečenja. Primena ovog leka se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2).

Dijabetesna ketoacidoza

Tokom kliničkih studija i nakon stavljanja leka u promet, kod pacijenata lečenih SGLT2 inhibitorima, uključujući dapagliflozin, prijavljeni su retki slučajevi dijabetesne ketoacidoze (DKA), uključujući i slučajeve opasne po život. U brojnim slučajevima, prikaz stanja bio je atipičan, sa samo umereno povišenim vrednostima glukoze u krvi, ispod 14 mmol/L (250 mg/dL). Nije poznato da li je verovatnoća pojave DKA veća pri višim dozama dapagliflozina.

Rizik od dijabetesne ketoacidoze mora se uzeti u obzir u slučaju pojave nespecifičnih simptoma, kao što su: mučnina, povraćanje, anoreksija, abdominalni bol, prekomerna žeđ, otežano disanje, konfuzija, neuobičajeni umor ili pospanost. Ukoliko se ovi simptomi pojave, potrebno je odmah utvrditi da li se kod pacijenta radi o ketoacidozi, bez obzira na nivo glukoze u krvi.

Kod pacijenata gde postoji sumnja na DKA ili je ta dijagnoza postavljena, terapiju lekom Qtern treba odmah prekinuti.

Lečenje treba privremeno prekinuti kod pacijenata koji su hospitalizovani zbog većih hirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. U oba slučaja, lečenje dapagliflozinom se može nastaviti nakon što se stanje pacijenta stabilizuje.

Pre početka terapije lekom Qtern, treba uzeti u obzir moguće predisponirajuće faktore za ketoacidozu iz istorije bolesti pacijenta.

Pacijenti koji mogu biti pod većim rizikom od DKA uključuju pacijente sa niskom rezervom funkcije beta-ćelija pankreasa (pacijenti sa dijabetesom tipa 2 koji imaju nizak nivo C-peptida ili pacijenti sa latentnom autoimunskom šećernom bolešću kod odraslih (engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) ili pacijenti sa pankreatitisom u istoriji bolesti), pacijente sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, pacijente kojima su snižene doze insulina i pacijente sa povećanim zahtevima za insulinom zbog akutne bolesti, hirurškog zahvata ili zloupotrebe alkohola. Kod ovih pacijenata SGLT2 inhibitore treba primenjivati sa oprezom.

Ne preporučuje se ponovno započinjanje terapije SGLT2 inhibitorima kod pacijenata koji su prethodno imali dijabetesnu ketoacidozu tokom terapije SGLT2 inhibitorima, osim ako se nije otkrio i razrešio neki drugi uzrok ketoacidoze.

Bezbednost i efikasnost primene dapagliflozina kod pacijenata sa dijabetesom tipa 1 nisu ustanovljene pa se lek Qtern ne sme primenjivati u lečenju pacijenata sa dijabetesom tipa 1. Ograničeni podaci iz kliničkih studija ukazuju da se DKA javlja sa čestom učestalošću kod pacijenata sa dijabetesom tipa 1 koji se leče SGLT2 inhibitorima.

Reakcije preosetljivosti

Lek Qtern se ne sme primenjivati kod pacijenata koji su imali bilo koju ozbiljnu reakciju preosetljivosti na DPP-4 inhibitore ili SGLT2 inhibitore (videti odeljak 4.3).

U toku postmarketinškog iskustva primene saksagliptina, uključujući spontane izveštaje i izveštaje iz kliničkih studija, sledeće neželjene reakcije su zabeležene tokom primene saksagliptina: ozbiljne reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaktičku reakciju, anafilaktički šok i angioedem. Ukoliko se sumnja na ozbiljnu reakciju preosetljivosti, treba prekinuti terapiju lekom Qtern, ispitati druge potencijalne uzroke ovog događaja i započeti terapiju dijabetes melitusa alternativnim lekom (videti odeljak 4.8).

Infekcije urinarnog trakta

Prema objedinjenim podacima o bezbednosti leka, infekcije urinarnog trakta su često prijavljivane u sve 3 lečene grupe: nakon 52 nedelje, infekciju je prijavilo 5,7% pacijenata u grupi koja je primala saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin, 7,4% pacijenata u grupi koja je primala saksagliptin plus metformin i 5,6% pacijenata u grupi koja je primala dapagliflozin plus metformin (videti odeljak 4.8). Osim toga, infekcije urinarnog trakta često su prijavljivane u kliničkim programima saksagliptina i dapagliflozina.

Urosepsa i pijelonefritis

Tokom postmarketinškog praćenja leka, kod pacijenata koji su primali dapagliflozin i druge SGLT2 inhibitore zabeleženi su slučajevi ozbiljnih infekcija urinarnog trakta, uključujući urosepsu i pijelonefritis koji su zahtevali hospitalizaciju. Terapija SGLT2 inhibitorima povećava rizik od infekcija urinarnog trakta. Kada se kod pacijenata jave znaci i simptomi infekcije urinarnog trakta, treba proceniti njihovo stanje i lečiti ih ako je to indikovano (videti odeljak 4.8).

Starije osobe

Prisustvo oslabljene funkcije bubrega je verovatnije kod starijih pacijenata. Stariji pacijenti mogu biti izloženi i većem riziku od deplecije volumena. Takođe, kod njih će verovatnije biti potrebna antihipertenzivna terapija lekovima koji mogu dovesti do deplecije volumena i/ili do promene bubrežne funkcije, kao što su inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE inhibitori) i blokatori receptora za angiotenzin II tip I (ARB). Prema tome, treba uzeti u obzir bubrežnu funkciju i rizik od deplecije volumena pre započinjanja terapije lekom Qtern. Kod praćenja funkcije bubrega, za starije osobe važe iste preporuke kao i za sve ostale pacijente (videti odeljke 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Kod ispitanika starih ≥ 65 godina, veći procenat lečenih dapagliflozinom imao je neželjene reakcije vezane za depleciju volumena, oštećenje ili oštećenje funkcije bubrega, u odnosu na one koji su dobijali placebo (videti odeljak 4.8). Najčešće prijavljivana neželjena reakcija u vezi sa bubrežnom funkcijom bila je povećanje koncentracije kreatinina u serumu, koje je u većini slučajeva bilo prolazno i reverzibilno (videti odeljak 4.8).

Iskustvo primene leka Qtern u terapiji pacijenata starih 65 i više godina je ograničeno, i veoma ograničeno kod pacijenata starih 75 i više godina. Započinjanje terapije ovim lekom se kod ove populacije (>75 godina) se ne preporučuje (videti odeljke 4.2, 4.8 i 5.2).

Kožni poremećaji

Prijavljene su ulcerativne i nekrotične lezije na koži ekstremiteta kod majmuna tokom nekliničkih toksikoloških studija saksagliptina (videti odeljak 5.3). Nije zabeležena povećana incidenca lezija na koži u kliničkim studijama. Nakon stavljanja u promet lekova iz grupe inhibitora DPP-4 prijavljeni su slučajevi osipa. Osip je takođe zabeležen kao neželjena reakcija posle primene ovog leka (videti odeljak 4.8). Stoga se u okviru rutinske kontrole pacijenata sa dijabetesom preporučuje praćenje kožnih poremećaja, kao što su plikovi, ulceracije ili osip.

Srčana insuficijencija

Iskustvo primene dapagliflozina kod srčane insuficijencije NYHA klase I-II je ograničeno. Ne postoji iskustvo primene dapagliflozina kod NYHA klase III-IV iz kliničkih istraživanja. Iskustvo primene saksagliptina kod NYHA klase III-IV je ograničeno.

U SAVOR studiji uočeno je malo povećanje učestalosti hospitalizacije usled srčane insuficijencije kod pacijenata koji su primali saksagliptin u odnosu na placebo, iako nije utvrđena uzročna povezanost (videti odeljak 5.1). Dodatna analiza nije ukazala na različite efekte u okviru različitih NYHA klasa.

Preporučuje se oprez pri primeni leka Qtern kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za hospitalizaciju usled srčane insuficijencije, kao što su istorija srčane insuficijencije ili umerena do teška insuficijencija bubrega. Pacijente treba upozoriti na karakteristične simptome srčane insuficijencije koje treba odmah da prijave.

Artralgija

Bol u zglobovima, koji može biti jak, prijavljen je tokom postmarketinškog praćenja DPP-4 inhibitora (videti odeljak 4.8). Nakon prekida terapije došlo je do ublaženja simptoma, dok su se kod nekih pacijenata simptomi ponovo javili nakon uvođenja istog ili nekog drugog DPP-4 inhibitora. Simptomi se mogu javiti brzo nakon početka terapije, ili nakon dužeg perioda lečenja. Ako se kod pacijenta javi jak bol u zglobovima, potrebno je individualno proceniti opravdanost nastavka terapije.

Upotreba kod pacijenata koji se leče pioglitazonom

Iako uzročan odnos između dapagliflozina i karcinoma bešike nije verovatan (videti odeljke 4.8 i 5.3), mera predostrožnosti je da se lek Qtern ne preporučuje za upotrebu kod pacijenata koji se istovremeno leče

pioglitazonom. Raspoloživi epidemiološki podaci o leku pioglitazon ukazuju na blago povećan rizik od karcinoma bešike kod pacijenata sa dijabetesom koji se leče pioglitazonom.

Imunokompromitovani pacijenti

Imunokompromitovani pacijenti, kao što su pacijenti podvrgnuti transplantaciji organa ili pacijenti kod kojih je postavljena dijagnoza sindroma humane imunodeficijencije, nisu ispitivani u okviru programa kliničkih studija saksagliptina. To znači da profil bezbednosti i efikasnosti leka Qtern nije ustanovljen kod ovih pacijenata.

Povišena vrednost hematokrita

Kod lečenja dapagliflozinom uočeno je povišenje vrednosti hematokrita (videti odeljak 4.8). Prema tome, potreban je oprez kod pacijenata sa već povišenom vrednošću hematokrita.

Upotreba sa lekovima za koje se zna da izazivaju hipoglikemiju

I saksagliptin i dapagliflozin, mogu svaki pojedinačno da povećaju rizik od hipoglikemije kada se primenjuju u kombinaciji sa insulinskim sekretagogom. Ako se lek Qtern primenjuje u kombinaciji sa insulinskim sekretagogom (sulfonilureom), možda će biti potrebno smanjenje doze sulfoniluree kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (videti odeljak 4.8).

Laboratorijske analize urina

Zbog mehanizma dejstva leka Qtern, test na glukozu u urinu će biti pozitivan kod pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Upotreba sa snažnim induktorima CYP3A4

Upotreba snažnih induktora CYP3A4 kao što su karbamazepin, deksametazon, fenobarbital, fenitoin, i rifampicin može da smanji uticaj leka Qtern na snižavanje glikemije. Potrebno je proceniti regulaciju glikemije kada se ovaj lek koristi istovremeno sa snažnim induktorom CYP3A4/5 (videti odeljak 4.5).

Laktoza

Ove tablete sadrže laktozu, bezvodnu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Diuretici

Dapagliflozin može da pojača diuretičko dejstvo tiazida i diuretika Henleove petlje i može da poveća rizik od dehidracije i hipotenzije (videti odeljak 4.4).

Primena sa lekovima koji izazivaju hipoglikemiju

Kada se lek Qtern primenjuje u kombinaciji sa insulinskim sekretagogom (sulfonilureom), možda će biti potrebno smanjenje doze sulfoniluree kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (videti odeljak 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Saksagliptin: Metabolizam saksagliptina prvenstveno se odvija putem izoenzima 3A4/5 citohroma P450 (CYP3A4/5).

Dapagliflozin: Dapagliflozin se primarno metaboliše glukoronidnom konjugacijom koja je posredovana UDP-glukuronoziltransferazom 1A9 (UGT1A9).

Interakcije sa drugim oralnim antidijabeticima ili lekovima za kardiovaskularne bolesti

Saksagliptin: Saksagliptin nije značajno izmenio farmakokinetiku dapagliflozina, metformina, glibenklamida, pioglitazona, digoksina, diltiazema ni simvastatina. Navedeni lekovi nisu izmenili farmakokinetiku saksagliptina ni njegovog glavnog aktivnog metabolita.

Dapagliflozin: Dapagliflozin nije značajno izmenio farmakokinetiku saksagliptina, metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidrohlortiazida, bumetanida, valsartana ni simvastatina. Navedeni lekovi nisu izmenili farmakokinetiku dapagliflozina.

Učinak drugih lekova na saksagliptin ili dapagliflozin

Saksagliptin: Istovremena primena saksagliptina i diltiazema, umerenog inhibitora CYP3A4/5, povećala je vrednost C_{max} i PIK saksagliptina za 63% odnosno 2,1 puta, a odgovarajuće vrednosti aktivnog metabolita su bile smanjene za 44% odnosno 34%. Ovi farmakokinetički efekti nisu klinički značajni i nije potrebno prilagođavanje doze.

Istovremena primena saksagliptina sa snažnim inhibitorom CYP3A4/5 ketokonazolom, povećala je vrednost C_{max} i PIK saksagliptina za 62% odnosno 2,5 puta, a odgovarajuće vrednosti aktivnog metabolita su bile smanjene za 95% odnosno 88%. Ovi farmakokinetički efekti nisu klinički značajni i nije potrebno prilagođavanje doze.

Istovremena primena saksagliptina sa snažnim induktorom CYP3A4/5 rifampicinom, smanjila je vrednost C_{max} i PIK saksagliptina za 53% odnosno 76%. Rifampicin nije uticao na izloženost aktivnog metabolita i inhibiciju aktivnosti DPP-4 u plazmi tokom intervala doziranja (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena saksagliptina i dugih induktora CYP3A4/5 osim rifampicina (kao što su karbamazepin, deksametazon, fenobarbital i fenitoin) nije ispitivana i ona može da dovede do smanjene koncentracije saksagliptina u plazmi i povećane koncentracije njegovog glavnog metabolita. Potrebno je pažljivo proceniti regulaciju glikemije kada se saksagliptin primenjuje istovremeno sa snažnim induktorima CYP3A4/5.

U istraživanjima sprovedenim na zdravim ispitanicima, primena metformina, glibenklamida, pioglitazona, digoksina, simvastatina, omeprazola, antacida ili famotidina nije značajno izmenila farmakokinetiku saksagliptina ni njegovog metabolita.

Dapagliflozin: Nakon istovremene primene dapagliflozina sa rifampicinom (induktorom različitih aktivnih transportera i enzima koji metabolišu lekove), zabeleženo je smanjenje sistemske izloženosti dapagliflozinu (PIK) za 22%, ali bez klinički značajnog dejstva na 24-časovnu urinarno izlučivanje glukoze. Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Ne očekuje se klinički značajno dejstvo sa drugim induktorima (npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital).

Nakon istovremene primene dapagliflozina sa mefenaminskom kiselinom (inhibitor UGT1A9), zabeleženo je povećanje sistemske izloženosti dapagliflozinu za 55%, ali bez klinički značajnog uticaja na 24-časovno urinarno izlučivanje glukoze. Ne preporučuje se prilagođavanje doze.

Uticaj saksagliptina ili dapagliflozina na druge lekove

Saksagliptin: Saksagliptin nije značajno izmenio farmakokinetiku metformina, glibenklamida (supstrata CYP2C9), pioglitazona [supstrata CYP2C8 (značajan) i CYP3A4 (sporedan)], digoksina (supstrata P-gp-a), simvastatina (supstrata CYP3A4), aktivnih susptaci u kombinovanoj oralnoj kontracepciji (etinilestradiol i norgestim), diltiazema ni ketokonazola.

Dapagliflozin: U studijama interakcije sprovedenim kod zdravih ispitanika, čiji je dizajn uglavnom podrazumevao pojedinačne doze, dapagliflozin nije menjao farmakokinetiku metformina, pioglitazona [supstrata CYP2C8 (značajan) i CYP3A4 (sporedan)], sitagliptina, glimepirida (supstrata CYP2C9), hidrohlortiazida, bumetanida, valsartana, digoksina (supstrata P-gp) ili varfarina (S-varfarina, supstrata CYP2C9), kao ni antikoagulaciono dejstvo varfarina koje je mereno na osnovu INR. Kombinacija pojedinačne doze dapagliflozina od 20 mg i simvastatina (supstrata CYP3A4), dovela je do povećanja PIK-a

simvastatina za 19% i povećanja PIK-a simvastatinske kiseline za 31%. Ovo povećanje izloženosti simvastatinu i simvastatinskoj kiselini ne smatra se klinički značajnim.

Ostale interakcije

Uticaj pušenja, ishrane, biljnih proizvoda i upotrebe alkohola na farmakokinetiku saksagliptina, dapagliflozina ili njihove fiksne kombinacije u jednoj tableti nije ispitan.

Interferencija sa 1,5 anhidroglucitol (1,5 – AG) ispitivanjem

Praćenje glikemijske kontrole 1,5 AG ispitivanjem se ne preporučuje pošto merenje 1,5 AG nije pouzdano za procenu glikemijske kontrole kod pacijenata lečenih SGLT2 inhibitorima. Preporučuje se primena alternativnih metoda za praćenje kontrole glikemije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni saksagliptina i dapagliflozina kod trudnica. Studije sprovedene na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost pri primeni veoma visokih doza (videti odeljak 5.3). Studije na pacovima su pokazale toksično dejstvo na bubrege u razvoju u vremenskom periodu koji odgovara drugom i trećem trimestru ljudske trudnoće (videti odeljak 5.3). Prema tome lek Qtern se ne sme primenjivati tokom trudnoće. Kada se ustanovi trudnoća, terapiju lekom Qtern treba prekinuti.

Dojenje

Nije poznato da li se saksagliptin i dapagliflozin i/ili njihovi metaboliti izlučuju u humano mleko. Studije na životinjama su pokazale da se saksagliptin i/ili njegov metabolit izlučuju u mleko. Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci dobijeni kod životinja pokazali su da dolazi do izlučivanja dapagliflozina/metabolita u mleko, kao i do farmakološki posredovanih dejstava leka kod mladunaca koji sisaju (videti odeljak 5.3). Rizik za novorođenčad/odojčad se ne može isključiti. Lek Qtern se ne sme koristiti tokom dojenja.

Fertilitet

Uticaj saksagliptina i dapagliflozina na fertilitet kod ljudi nije ispitan. Kod mužjaka i ženki pacova, dapagliflozin nije ispoljio nikakav uticaj na fertilitet pri bilo kojoj ispitivanoj dozi. Uočeni su efekti na fertilitet mužjaka i ženki pacova pri visokim dozama saksagliptina koje su uzrokovale vidljive zankove toksičnosti (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Qtern nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, tokom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama treba imati u vidu da je u studijama sa kombinovanom upotrebom saksagliptina i dapagliflozina zabeležena vrtoglavica.

Osim toga, pacijenti bi trebalo da budu upozoreni o riziku od hipoglikemije, kada se lek Qtern koristi u kombinaciji sa drugim lekovima za koje se zna da izazivaju hipoglikemiju (npr. sulfoniluree).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila kombinacije saksagliptin i dapagliflozin

Kombinacija saksagliptina u dozi od 5 mg i dapagliflozina u dozi od 10 mg je ispitivana kod 1169 odraslih osoba sa dijabetes melitusom tip 2 (T2DM) i nedovoljno dobrom regulacijom glikemije uz lečenje metforminom u tri randomizovane, dvostruko slepe, aktivnim lekom/placebom kontrolisane, multicentrične kliničke studije faze 3 sa paralelnim grupama, trajanja do 52 nedelje (videti odeljak 5.1). Objedinjena analiza bezbednosti sastojala se od tri terapijske grupe: kombinacija saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin (429 ispitanika), kombinacija saksagliptin plus metformin (336 ispitanika) i kombinacija dapagliflozin plus metformina (341 ispitanik). Bezbednosni profil kombinovane primene saksagliptina plus dapagliflozin plus metformina bio je uporediv sa neželjenim reakcijama utvrđenim prilikom primene ovih aktivnih supstanci kao monokomponentnih lekova.

Incidenca hipoglikemije u grupi ispitanika lečenih kombinacijom saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin, bila je niska (1,4%). Nije prijavljena nijedna epizoda teške hipoglikemije i nije bilo ispitanika koji su prekinuli ispitivano lečenje zbog hipoglikemije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije leka Qtern prikazane u Tabeli 1 zasnovane su na sažetku podataka iz objedinjenih podataka o bezbednosti kombinacije saksagliptin/dapagliflozin iz kliničkih studija.

Neželjene reakcije koje su dole navedene, klasifikovane su prema učestalosti i klasi sistema organa (SOC). Kategorije učestalosti su definisane na sledeći način: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retke ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 1. Kompilacija prijavljenih neželjenih reakcija leka Qtern

Klasa sistema organa	Veoma česte	Česte ^A	Povremene ^B	Retke
Infekcije i infestacije	Infekcija gornjih disajnih puteva ¹	Infekcije urinarnog trakta ² Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije ³ gastroenteritis ^D	Gljivična infekcija	
Poremećaji imunskog sistema			Reakcije preosetljivosti ^C	Anafilaktičke reakcije uključujući anafilaktički šok ^C
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipoglikemija ^D (kada se koristi sa SU)	Dislipidemija ⁴	Deplecija volumena ^F , žeđ	Dijabetesna ketoacidoza ^C
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja, vrtoglavica		
Gastrointestinalni poremećaji		Bol u abdomenu ^C , dijareja, dispepsija ^D , gastritis ^D , mučnina ^C , povraćanje ^D	Konstipacija, suva usta, pankreatitis ^C	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Dizurija poliurija ^{D,5}	Nokturija, oštećenje funkcije bubrega ^F	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip ⁶	Dermatitis ^C , pruritis ^C , utrikarija ^C	Angioedem ^C
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Artralgija, bol u leđima, mialgija ^D		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Eretilna disfunkcija, genitalni pruritis, vulvovaginalni pruritis	

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Umor ^D , periferni edem ^D		
Ispitivanja		Snižene vrednosti bubrežnog klirensa kreatinina ^F , povišene vrednosti hematokrita ^E	Povišene vrednosti kreatinina u krvi ^F , povišene vrednosti uree u krvi, smanjenje telesne mase	

- A. Neželjene reakcije prijavljene kod $\geq 2\%$ ispitanika lečenih kombinacijom sakstagliptin + dapagliflozin u objedinjenoj analizi bezbednosti ili ako su prijavljene kod $< 2\%$ pacijenata u objedinjenoj analizi bezbednosti, zasnovane su na podacima za pojedinačne monokomponente lekove.
- B. Učestalost svih povremenih neželjenih reakcija zasnovana je na podacima za pojedinačne monokomponentne lekove.
- C. Neželjene reakcije koje potiču iz podataka prikupljenih postmarketinškim praćenjem saksagliptina i dapagliflozina
- D. Neželjene reakcije koje su prijavljene kod $\geq 2\%$ pacijenata koji su uzimali jedan od monokomponentnih lekova i $\geq 1\%$ u odnosu na placebo, ali ne u objedinjenoj analizi.
- E. Kod 1,3% ispitanika lečenih sa 10 mg dapagliflozina zabežene su vrednosti hematokrita $> 55\%$ u poređenju sa 0,4% kod ispitanika lečenih placebom.
- F. Za događaje u programu lečenja dapagliflozinom, videti odgovarajuće podnaslove niže.
1. Infekcije gornjih disajnih puteva uključuju sledeće preporučene termine: nazofaringitis, grip, infekcija gornjih disajnih puteva, faringitis, rinitis, sinuzitis, bakterijski faringitis, tonzilitis, akutni tonzilitis, laringitis, virusni faringitis i virusna infekcija disajnih puteva.
 2. Infekcija urinarnog trakta uključuje sledeće preporučene termine: infekcija urinarog trakta, infekcija urinarnog trakta čiji je uzročnik *Escherichia*, pijelonefritis, i prostatitis
 3. Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije uključuju sledeće preporučene termine: vulvovaginalna gljivična infekcija, balanopostitis, gljivična genitalna infekcija, vaginalna infekcija i vulvovaginitis.
 4. Dislipidemija uključuje sledeće preporučene termine: dislipidemija, hiperlipidemija, hiperholesterolemija i hipertrigliceridemija
 5. Poliurija uključuje sledeće preporučene termine: poliurija i polakiurija
 6. Osip je prijavljen tokom postmarketinške primene saksagliptina i dapagliflozina. Osip uključuje sledeće preporučene termine, navedene prema redosledu učestalosti u kliničkim ispitivanjima: osip, generalizovan osip, osip sa svrabom, makularni osip, makulopapularni osip, pustularni osip, vezikularni osip i eritematozni osip.

SU = sulfonilurea

Opis odabranih neželjenih reakcija

Hipoglikemija

Kombinacija saksagliptin/dapagliflozin: Incidenca hipoglikemije u grupi ispitanika lečenih kombinacijom saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin bila je niska (1,4%), 0,3% u grupi lečenoj kombinacijom sakstagliptina plus metformin i 1,8% u grupi lečenoj kombinacijom dapagliflozin plus metformin. Nije bilo prijavljenih epizoda teške hipoglikemije i nije bilo ispitanika koji su prekinuli ispitivano lečenje zbog hipoglikemije (videte odeljke 4.4 i 4.5).

Deplecija volumena

Kombinacija saksagliptin/dapagliflozin: Neželjeni događaji vezani za depleciju volumena (npr. hipotenzija, dehidracija i hipovolemija) bili su odraz neželjenih događaja usled primene dapagliflozina i prijavljeni su kod 2 (0,4%) ispitanika iz grupe lečene kombinacijom dapagliflozin plus metformin (ozbiljan neželjeni događaj sinkope i neželjeni događaj smanjenog volumena izlučenog urina) i u 3 (0,9%) ispitanika iz grupe lečene kombinacijom dapagliflozin plus metformin (2 neželjena događaja sinkope i 1 hipotenzije).

Događaji povezani sa smanjenom bubrežnom funkcijom

Kombinacija saksagliptin/dapagliflozin: Prema objedinjenoj analizi bezbednosti, incidenca neželjenih događaja u vezi sa smanjenom bubrežnom funkcijom bila je 2,0% kod ispitanika u grupi lečenoj kombinacijom saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin, 1,8% kod ispitanika u grupi lečenoj kombinacijom saksagliptin plus metformin i 0,6% kod ispitanika u grupi lečenoj kombinacijom dapagliflozin plus metformin. Pacijenti sa neželjenim događajima smanjenja bubrežne funkcije imali su nižu srednju vrednost eGFR na početku lečenja, koja je iznosila 61,8 mL/min/1,73 m² u poređenju sa 93,6 mL/min/1,73m² u ukupnoj populaciji. Većina događaja ocenjena je kao neozbiljna, blagog do umerenog intenziteta, koji su se povukli. Promene srednje vrednosti eGFR od početka lečenja do 24. nedelje

bile su $-1,17 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ u grupi lečenoj kombinacijom saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin, $-0,46 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ u grupi lečenoj kombinacijom saksagliptin plus metformin i $0,81 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ u grupi lečenoj kombinacijom dapagliflozin plus metformin.

Dapagliflozin: U objedinjenoj analizi 13 kratkoročnih, placebo kontrolisanih studija, prijavljeni pojmovi događaja u vezi sa smanjenom funkcijom bubrega su grupisani (npr. smanjen bubrežni klirens kreatinina, oštećenje funkcije bubrega, povišena vrednost kreatinina u krvi, i smanjena brzina glomerularne filtracije). Navedena grupa događaja prijavljena je kod 3,2% pacijenata koji su primali 10 mg dapagliflozina i kod 1,8% pacijenata koji su primali placebo. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega ili blagim oštećenjem bubrega (eGFR $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ na početku lečenja), događaji u vezi sa smanjenom funkcijom bubrega prijavljeni su kod 1,3% pacijenata koji su primali 10 mg dapagliflozina i u 0,8% pacijenata koji su primali placebo. Kod pacijenata koji su na početku lečenja imali eGFR ≥ 30 i $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, ovi događaji bili su zabeleženi kod 18,5% pacijenata u grupi koja je primala 10 mg dapagliflozina naspram 9,3% u grupi koja je primala placebo). Serumski kreatinin dodatno je procenjivan kod pacijenata koji su imali događaje u vezi sa smanjenjem bubrežne funkcije, i najzapaženija povećanja kreatinina bila su $\leq 0,5 \text{ mg/dL}$ u odnosu na početak lečenja. Tokom kontinuiranog lečenja, povećanja kreatinina su uglavnom bila prolazna ili su bila reverzibilna nakon prekida lečenja.

Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije

Kombinacija saksagliptin/dapagliflozin: Prijavljeni neželjeni događaji vulvovaginitisa, balanitisa, i povezanih genitalnih infekcija iz objedinjenih podataka o bezbednosti odraz su bezbednosnog profila dapagliflozina. Neželjeni događaji genitalnih infekcija prijavljeni su kod 3,0% ispitanika u grupi koja je primala kombinaciju saksagliptin plus dapagliflozin plus metformina, 0,9% u grupi koja je primala kombinaciju saksagliptin plus metformina i 5,9% u grupi koja je primala kombinaciju dapagliflozin plus metformina. Većina slučajeva genitalnih infekcija prijavljena je kod žena (84% ispitanika sa genitalnim infekcijama), a sve su bile blagog ili umerenog intenziteta, jednokratne i većina pacijenata je nastavila sa terapijom.

Infekcije urinarnog trakta

Kombinacija saksagliptin/dapagliflozin: Prema objedinjenim podacima o bezbednosti, učestalost infekcija urinarnog trakta ujednačena je u sve 3 lečene grupe: 5,7% u grupi koja je primala saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin, 7,4% u grupi koja je primala saksagliptin plus metformin i 5,6% u grupi koja je primala dapagliflozin plus metformin. Jedan pacijent iz grupe koja je primala saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin je prekinuo lečenje zbog ozbiljnog neželjenog događaja pijelonefritisa. Većina slučajeva infekcija urinarnog trakta prijavljena je kod žena (81% ispitanika sa infekcijama urinarnog trakta), a sve su bile blagog ili umerenog intenziteta, jednokratne i većina pacijenata je nastavila sa terapijom.

Kardiovaskularna bezbednost

Kombinacija saksagliptin/dapagliflozin: Kardiovaskularni (KV) događaji koji su procenjeni i potvrđeni kao KV događaji zabeleženi su kod ukupno 1,0% ispitanika u grupi koja je primala saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin, 0,6% u grupi koja je primala saksagliptin plus metformin i 0,9% u grupi koja je primala dapagliflozin plus metformin.

Maligniteti

Kombinacija saksagliptin/dapagliflozin: Maligne i neodređene neoplazme prijavljene su kod 3 ispitanika čiji su podaci uključeni u objedinjene podatke o bezbednosti. Tumori su uključivali neželjene događaje karcinoma želuca, karcinoma pankreasa sa metastazama u jetri i invazivni duktalni karcinom dojke u grupi koja je primala saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin. S obzirom na kratkotrajnu latenciju između prvog izlaganja leku i postavljanja dijagnoze tumora, smatra se da uzročna povezanost sa bilo kojom specifičnom vrstom tumora nije verovatna.

Dapagliflozin: U objedinjenoj analizi 21 studije, kontrolisane aktivnim lekom/placebom ukupan udeo ispitanika sa malignim ili neodređenim neoplazmama, bio je sličan među onima koji su lečeni dapagliflozinom (1,50%) i placebo/komparatorom (1,50) a podaci dobijeni na životinjama nisu ukazivali na karcinogenost ili mutagenost (videti odeljak 5.3). Kada su razmatrati slučajevi tumora koji su se javili na

različitim sistemima organa, relativan rizik povezan sa dapagliflozinom bio je iznad 1 za neke tumore (bešika, prostata, dojka), a ispod 1 za druge (npr. krvi i limfnog sistema, ovarijuma, bubrežnog trakta), što nije dovelo do ukupnog povećanja rizika od tumora povezanog sa dapagliflozinom. Ovaj povećani/smanjeni rizik nije bio statistički značajan ni kod jednog sistema organa. Imajući u vidu da tumori nisu nađeni u nekliničkim studijama kao i kratak period između prvog izlaganja leku i dijagnoze tumora, smatra se da uzročni odnos nije verovatan. S obzirom na to da se numerički disbalans tumora dojke, bešike i prostate mora pažljivo razmotriti, on će se dodatno ispitati u postmarketinškim studijama.

Laboratorijski testovi

Smanjenje broja limfocita

Saksagliptin: U objedinjenoj analizi 5 placebo kontrolisanih studija, zabeleženo je malo smanjenje apsolutnog broja limfocita, približno 100 ćelija/mikrolitru u odnosu na placebo. Srednji apsolutni broj limfocita je ostao stabilan pri primeni dnevnih doza tokom perioda do 102 nedelje. Ova smanjenja broja limfocita nisu bila udružena sa klinički relevantnim neželjenim reakcijama.

Lipidi

Kombinacija saksagliptin/dapagliflozin: Podaci iz grupe lečene kombinacijom saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin iz 3 kliničke studije faze III, prikazali su trend porasta srednje vrednosti procenta, u odnosu na početak lečenja (zaokruženo na najbližu prvu decimalu), ukupnog holesterola (u opsegu od 0,4% do 3,8%), LDL holesterola (u rasponu od 2,1% do 6,9%) i HDL holesterola (u opsegu od 2,3% do 5,2%) uz smanjenje srednje vrednosti procenta triglicerida, u odnosu na početak lečenja (u opsegu od -3,0% do -10,8%).

Posebne populacije

Starije osobe

Kombinacija saksagliptin/dapagliflozin: Od 1169 lečenih pacijenata čiji su podaci bili uključeni u objedinjene podatke o bezbednosti iz 3 kliničke studije, 1007 ispitanika (86,1%) bilo je starosti <65 godina, njih 162 (13,9%) bilo je starosti ≥65 godina, a 9 ispitanika (0,8%) bilo je starosti ≥75 godina. Uopšteno, najčešće su prijavljeni neželjeni događaji kod ispitanika starosti ≥65 godina bili su slični onima prijavljenima kod pacijenata starosti <65 godina. Iskustvo sa lečenjem pacijenata starosti 65 i više godina je ograničeno dok je iskustvo sa lečenjem pacijenata starosti 75 ili više godina veoma ograničeno.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Kombinacija saksagliptin/dapagliflozin: Nema dostupnih podataka o predoziranu lekom Qtern. U slučaju predoziranja, potrebno je započeti neophodne mere lečenja u skladu sa pacijentovim kliničkim stanjem. Saksagliptin i njegovi glavni metaboliti uklanjaju se hemodijalizom (23% doze tokom 4 sata). Uklanjanje dapagliflozina hemodijalizom nije ispitano.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu (antidijabetici); kombinacije lekova koji snižavaju glukozu u krvi za oralnu primenu

ATC šifra: A10BD21

Mehanizam delovanja leka Qtern

Lek Qtern je kombinacija saksagliptina i dapagliflozina, dva leka sa komplementarnim mehanizmima delovanja koji poboljšavaju regulaciju glikemije. Selektivnom inhibicijom dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4), saksagliptin pospešuje glukozom posredovano lučenje insulina (inkretinski efekat). Dapagliflozin, koji je selektivni inhibitor natrijum-glukoza kotransportera 2 (SGLT2), inhibira bubrežnu reapsorpciju glukoze nezavisno od insulina. Delovanje oba ova leka regulisano je nivoima glukoze u plazmi.

Mehanizam delovanja saksagliptina

Saksagliptin je veoma snažan (K_i : 1.3 nanoM), selektivan, reverzibilan, kompetitivan inhibitor DPP-4, enzima odgovornog za razgradnju inkretinskih hormona. Posledica te inhibicije je glukozna zavisno povećanje lučenja insulina, koje dovodi do sniženja koncentracije glukoze u krvi natašte i postprandijalno.

Mehanizam delovanja dapagliflozina

Dapagliflozin je veoma snažan (K_i : 0,55 nanoM), selektivan i reverzibilan inhibitor natrijum-glukoza kotransportera 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2). Dapagliflozin blokira reapsorpciju filtrirane glukoze iz segmenta S1 bubrežnog tubula, efektivno snižavajući nivo glukoze u krvi na glukozu zavisno i insulin nezavisno način. Dapagliflozin poboljšava nivo glukoze u plazmi, kako natašte, tako i postprandijalno, smanjujući renalnu reapsorpciju glukoze što dovodi do izlučivanja glukoze urinom. Pojačano izlučivanje glukoze urinom kod inhibicije SGLT-2 dovodi do osmotske diureze što može uzrokovati pad sistolnog krvnog pritiska.

Farmakodinamski efekti

Kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2, primena saksagliptina je dovela do inhibicije enzimске aktivnosti DPP-4 tokom perioda od 24 sata. Inhibicija plazmatske aktivnosti enzima DPP-4 saksagliptinom tokom najmanje 24 sata nakon oralne primene posledica je njegove velike potentnosti, visokog afiniteta i produženog vezivanja za aktivno mesto. Posle oralnog opterećenja glukozom, ova inhibicija DPP-4 je dovela do dvostrukog odnosno trostrukog povećanja cirkulišućih nivoa glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1) i glukozu-zavisnog insulinotropnog polipeptida (GIP), smanjenja koncentracija glukagona i povećanja odgovora beta ćelija zavisnih od glukoze, što je dovelo do viših koncentracija insulina i C-peptida. Ovo povećanje insulina iz beta-ćelija pankreasa i smanjenje glukagona iz alfa-ćelija pankreasa bilo je udruženo sa nižim koncentracijama glukoze posle gladovanja i smanjenjem odstupanja glukoze posle oralnog opterećenja glukozom ili posle obroka.

Glukozurični efekat dapagliflozina vidljiv je nakon prve doze, kontinuirano traje tokom 24-časovnog intervala doziranja i održiv je tokom celog lečenja. Povećanje u izlučivanju glukoze urinom uočeno je i kod zdravih ispitanika i kod ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2. Približno 70 g glukoze se dnevno izlučivalo u urin (što odgovara 280 kcal/dan) pri primeni doze dapagliflozina od 10 mg/dan kod ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2, tokom 12 nedelja. Dokazi o održanom izlučivanju glukoze su zabeleženi kod ispitanika sa dijabetes melitusom tipa 2 koji su dobijali dapagliflozin u dozi od 10 mg/dan u trajanju do 2 godine. Izlučivanje mokraćne kiseline u urinu je takođe bilo privremeno povećano (tokom 3-7 dana) i bilo je praćeno trajnim smanjenjem koncentracije mokraćne kiseline u serumu. Nakon 24 nedelje, smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u serumu se kretalo od -48,3 do -18,3 mikromola/L (-0,87 do -0,33 mg/dL).

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost i bezbednost fiksne kombinacije 5 mg saksagliptina/10 mg dapagliflozina procenjivana je u tri randomizovane, dvostruko slepe, aktivnim lekom/placebom kontrolisane kliničke studije faze 3, u kojima je učestvovalo 1169 odraslih ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2. Sprovedena je jedna 24-nedeljna studija

saksagliptina i dapagliflozina istovremeno dodanih metforminu. Sprovedene su i dve studije u kojima su se ispitali dapagliflozin kao dodatak terapiji saksagliptinom i metforminom odnosno saksagliptin kao dodatak terapiji dapagliflozinom i metforminom; studije su trajale 24-nedelje, a nakon njih je usledio 28-nedeljni produžetak lečenja. Bezbednosni profil kombinovane primene saksagliptina i dapagliflozina do 52. nedelje u tim studijama bio je uporediv sa bezbednosnim profilima monokomponentnih lekova.

Kontrola glikemije

Istovremeno lečenje saksagliptinom i dapagliflozinom kod pacijenata nedovoljno dobro kontrolisanih metforminom

Ukupno 534 odrasla pacijenta sa dijabetes melitusom tip 2 i nedovoljno dobrom regulacijom glikemije uz primenu samo metformina ($HbA_{1c} \geq 8\%$ i $\leq 12\%$) učestvovalo je u ovoj 24-nedeljnoj randomizovanoj, dvostruko slepoj, aktivnim komparatorom kontrolisanoj studiji superiornosti, u kojoj se kombinacija saksagliptina i dapagliflozina istovremeno dodatih metforminu upoređivala sa saksagliptinom (inhibitor DPP-4) ili dapagliflozinom (inhibitorom SGLT-2) dodatim metforminu. Pacijenti su bili randomizovani u jednu od tri dvostruko slepe grupe koje su primale sledeću terapiju: saksagliptin u dozi od 5 mg i dapagliflozin od 10 mg kao dodatak metforminu, saksagliptin u dozi od 5 mg i placebo kao dodatak metforminu ili dapagliflozin u dozi od 10 mg i placebo kao dodatak metforminu.

Grupa koja je primala saksagliptin i dapagliflozin ostvarila je značajno veće sniženje HbA_{1c} nakon 24 nedelje u odnosu na grupu koja je primala saksagliptin ili grupu koja je primala dapagliflozin (videti tabelu 2).

Tabela 2. HbA_{1c} u 24-oj nedelji aktivno kontrolisane studije u kojoj je poreden istovremeni dodatak kombinacije saksagliptina i dapagliflozina metforminu, sa saksagliptinom ili dapagliflozinom dodatim metforminu.

Parametar efikasnosti	Saksagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²	Saksagliptin 5 mg + metformin N=176 ²	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²
HbA_{1c} (%) u 24-oj nedelji¹			
Početna vrednost (srednja)	8,93	9,03	8,87
Promena u odnosu na početne vrednosti (prilagođena srednja vrednost ³) (95% interval pouzdanosti (engl. CI))	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Razlika u odnosu na saksagliptin + metformin (prilagođena srednja vrednost ³) (95% CI)	-0,59 ⁴ (-0,81; -0,37)	-	-
Razlika u odnosu na dapagliflozin + metformin (prilagođena srednja vrednost ³) (95% CI)	-0,27 ⁵ (-0,48; -0,05)	-	-

1. LRM (engl. *longitudinal repeated measures*) = longitudinalna analiza ponovljenih merenja (na osnovu vrednosti zabeleženih pre primene terapije za hitnu regulaciju glikemije).
2. Randomizovani i lečeni pacijenti kod kojih je merenje efikasnosti sprovedeno na početku studije i barem jednom nakon početka studije.
3. Srednja vrednost dobijena metodom najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrednost.
4. p-vrednost < 0,0001.
5. p-vrednost = 0,0166

Većina pacijenata u ovoj studiji je imala početnu vrednost HbA_{1c} >8% (videti tabelu 3). Kombinacija saksagliptina i dapagliflozina kao dodatak metforminu dosledno je dovela do većeg sniženja HbA_{1c}, nezavisno od početne vrednosti HbA_{1c}, u odnosu na samo saksagliptin ili samo dapagliflozin dodate metforminu. U odvojenoj analizi prethodno definisanih podgrupa, srednje vrednosti sniženja HbA_{1c} od početne vrednosti uopšteno su bile veće kod pacijenata koji su imali više početne vrednosti HbA_{1c}.

Tabela 3. Analiza HbA_{1c} u podgrupama kreiranih prema početnoj vrednosti HbA_{1c} randomizovanih ispitanika u 24-oj nedelji,

Lečenje	Prilagođena srednja vrednost promene u odnosu na početne vrednosti prema početnom HbA _{1c}		
	< 8,0%	≥ 8% i < 9,0%	≥ 9,0%
Saksagliptin + dapagliflozin + metformin Prilagođena srednja vrednost promene u odnosu na početne vrednosti (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)
Saksagliptin + metformin Prilagođena srednja vrednost promene u odnosu na početne vrednosti (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)
Dapagliflozin + metformin Prilagođena srednja vrednost promene u odnosu na početne vrednosti (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 = broj ispitanika za koje nisu nedostajali podaci na početku studije i za koje je postojala vrednost u 24-oj nedelji.

Udeo pacijenata koji su postigli HbA_{1c} < 7%

Vrednost HbA_{1c} manju od 7% postiglo je 41,4% (95% CI [34,5; 48,2]) pacijenata u grupi koja je primala kombinaciju saksagliptina i dapagliflozina, u poređenju sa 18,3% (95% CI [13,0; 23,5]) pacijenata u grupi koja je primala saksagliptin i 22,2% (95% CI [16,1; 28,3]) pacijenata u grupi koja je primala dapagliflozin.

Dapagliflozin kao dodatak lečenju kod pacijenata nedovoljno dobro kontrolisanih kombinacijom saksagliptin plus metformin

U 24-nedeljnoj randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji upoređivano je sekvencijalno dodavanje dapagliflozina u dozi od 10 mg saksagliptinu, u dozi od 5 mg, i metforminu sa dodavanjem placeba saksagliptinu (inhibitoru DPP-4), u dozi od 5 mg, i metforminu kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i nedovoljno dobrom regulacijom glikemije (HbA_{1c} ≥ 7% i ≤ 10,5%). Trista dvadeset (320) ispitanika bilo je podjednako randomizovano u grupu koja je primala dapagliflozin kao dodatak lečenju kombinacijom saksagliptin plus metformin ili u grupu koja je primala placebo plus saksagliptin plus metformin. Pacijenti koji su završili početne 24 nedelje ispitivanja mogli su da uđu u kontrolisani 28-nedeljni produžetak studije (52 nedelje).

Grupa u kojoj je saksagliptin i metforminu sekvencijalno dodat dapagliflozin postigla je statistički značajno (p-vrednost <0,0001) veća sniženja HbA_{1c} u 24-oj nedelji nego grupa u kojoj je saksagliptin plus metforminu sekvencijalno dodat placebo (videti tabelu 4). Efekat na HbA_{1c} uočen u 24-oj nedelji održao se i u 52-oj nedelji.

Saksagliptin kao dodatak lečenju kod pacijenata nedovoljno dobro kontrolisanih kombinacijom dapagliflozin plus metformin

U 24-nedeljnoj randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebom kontrolisanoj studiji sprovedenoj kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i nedovoljno dobrom regulacijom glikemije ($HbA_{1c} \geq 7\%$ i $\leq 10,5\%$) uz primenu samo metformina i dapagliflozina upoređivano je sekvencijalno dodavanje saksagliptina u dozi od 5 mg dapagliflozinu u dozi od 10 mg i metforminu sa dodavanjem placeba dapagliflozinu u dozi od 10 mg i metforminu; 153 pacijenta bilo je randomizovano u grupu koja je primala saksagliptin kao dodatak lečenju kombinacijom dapagliflozin plus metformin i 162 pacijenta u grupu koja je primala placebo kao dodatak lečenju kombinacijom dapagliflozin plus metformin. Pacijenti koji su završili početne 24 nedelje ispitivanja mogli su da uđu u kontrolisani 28-nedeljni produžetak studije (52 nedelje). Bezbednosni profil saksagliptina kao dodatka kombinaciji dapagliflozin plus metformin u dugoročnom periodu lečenja bio je u skladu sa onim prethodno uočenim u kliničkoj studiji istovremene terapije kao i sa uočenim u ovom 24-nedeljnom periodu lečenja u ovoj studiji.

Grupa u kojoj je dapagliflozinu i metforminu sekvencijalno dodat saksagliptin postigla je statistički značajno (p -vrednost $< 0,0001$) veća sniženja HbA_{1c} u 24-oj nedelji nego grupa u kojoj je dapagliflozinu plus metforminu sekvencijalno dodat placebo (videti tabelu 4). Efekat na HbA_{1c} uočen u 24-oj nedelji održao se i u 52-oj nedelji.

Tabela 4. Promena HbA_{1c} u 24-oj nedelji u odnosu na početak studije, isključujući podatke prikupljene nakon primene terapije za hitnu regulaciju glikemije kod randomizovanih ispitanika – studije MB102129 i CV181168

Parametar efikasnosti	Kliničke studije sekvencijalnog dodatka leka na terapiju			
	Studija MB102129		Studija CV181168	
	Dapagliflozin 10 mg kao dodatak kombinaciji saksagliptin 5 mg + metformin (N=160) †	Placebo + saksagliptin 5 mg + metformin (N=160) †	Saksagliptin 5 mg kao dodatak kombinaciji dapagliflozin 10 mg + metformin (N=153) †	Placebo + dapagliflozin 10 mg + metformin (N=162) †
HbA_{1c} (%) u 24-oj nedelji*				
Početna vrednost (srednja)	8,24	8,16	7,95	7,85
Promena u odnosu na početne vrednosti (prilagođena srednja vrednost ‡) (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)
Razlika u učinku na HbA_{1c} Prilagođena srednja vrednost (95% CI) p-vrednost	-0,72 (-0,91; -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52; -0,18) < 0,0001	

- LRM = longitudinalna analiza ponovljenih merenja (na osnovu vrednosti zabeleženih pre primene terapije za hitnu regulaciju glikemije).

† N = broj randomizovanih i lečenih pacijenata kod kojih je merenje efikasnosti sprovedeno na početku studije i barem jednom nakon početka studije.

‡ Srednja vrednost dobijena metodom najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrednost.

Udeo pacijenata koji su postigli HbA_{1c} <7%

Udeo pacijenata koji su postigli HbA_{1c} <7,0% u 24-oj nedelji studije u kojem se dapagliflozin primenjivao kao dodatna terapija uz saksagliptin i metformin, bio je veći u grupi koja je primala dapagliflozin plus saksagliptin plus metformin i iznosio 38,0% [95% CI: 30,9; 45,1] u poređenju sa grupom koja je primala placebo plus saksagliptin plus metformin, gde je bio 12,4% [95% CI: 7,0; 17,9]. Efekat na HbA_{1c} uočen u 24-oj nedelji bio je održan i u 52-oj nedelji. Udeo pacijenata koji su postigli HbA_{1c} <7% u 24-oj nedelji studije saksagliptina kao dodatka terapiji uz dapagliflozin plus metformin bio je veći u grupi koja je primala saksagliptin plus dapagliflozin plus metformin i iznosio 35,3% [95% CI: 28,2; 42,2] u poređenju sa grupom koja je primala placebo plus dapagliflozin plus metformin, gde je bio 23,1% [95% CI: 16,9; 29,3]. Efekat na HbA_{1c} uočen u 24-oj nedelji bio je održan i u 52-oj nedelji.

Telesna masa

U studiji istovremene primene, prilagođena srednja vrednost promene telesne mase od početka studije do 24. nedelje (isključujući podatke prikupljene nakon primene terapije za hitnu regulaciju glikemije) iznosila je -2,05 kg (95% CI [-2,52; -1,58]) u grupi koja je primala saksagliptin 5 mg plus dapagliflozin 10 mg plus metformin, zatim -2,39 kg (95% CI [-2,87; -1,91]) u grupi koja je primala dapagliflozin 10 mg plus metformin, dok u grupi lečenoj kombinacijom saksagliptin 5 mg plus metformin nije došlo do promene telesne mase (0,00 kg) (95% CI [-0,48; 0,49]).

Krvni pritisak

Lečenje lekom Qtern dovelo je do sniženja sistolnog krvnog pritiska za -1,3 do -2,2 mmHg, a dijastolnog za -0,5 do -1,2 mmHg u odnosu na početnu vrednost, što je posledica njegova blagog diuretičkog efekta. Blagi efekti na sniženje krvnog pritiska bili su postojani tokom vremena, a u svim lečenim grupama je sličan broj ispitanika imao sistolni krvni pritisak <130 mmHg ili dijastolni krvni pritisak <80 mmHg u 24-oj nedelji.

Kardiovaskularna bezbednost

Dapagliflozin: Sprovedena je jedna meta-analiza kardiovaskularnih događaja u kliničkom programu. U tom kliničkom programu, 34,4% ispitanika je imalo kardiovaskularne bolesti u anamnezi (izuzimajući hipertenziju) na početku studija, a 67,9% je imalo hipertenziju. *Hazard ratio* pri poređenju dapagliflozina u odnosu na komparator bio je 0,79 (95% CI: 0,58; 1,07), što je ukazivalo da u ovoj analizi dapagliflozin nije povezan sa povećanjem kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2. Kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda i moždani udar su zabeleženi sa vrednošću *hazard ratio* od 0,77 (95% CI: 0,54; 1,10).

Procena vaskularnih ishoda uz primenu saksagliptina kod pacijenata sa šećernom bolešću – tromboliza kod infarkta miokarda (SAVOR studija)

Studija SAVOR odnosila se na kardiovaskularne ishode kod 16492 pacijenata sa HbA_{1c} ≥6,5% i <12% (12959 sa dijagnostikovanom kardiovaskularnom (KV) bolešću; 3533 samo sa višestrukim faktorima rizika) koji su bili randomizovani za primanje saksagliptina (n=8280) ili placeba (n=8212) kao dodatka na standardnu terapiju za povišene vrednosti HbA_{1c} i KV faktore rizika. Populacija studije uključivala je starije od ≥65 godina (n=8561) i ≥75 godina (n=2330), sa normalnim stanjem burega ili blagim oštećenjem funkcije bubrega (n=13916) kao i umerenim (n=2240) do teškim (n=336) oštećenjem funkcije bubrega.

Primarni parametar praćenja bezbednosti (neinferiornosti) i efikasnosti (superiornosti) odnosio se na vreme do prve pojave bilo kog od sledećih većih neželjenih KV događaja (MACE): KV smrt, nefatalni infarkt miokarda ili nefatalni ishemijski moždani udar.

Posle srednje vrednosti praćenja u trajanju do 2 godine, studija je postigla primarni parametar praćenja bezbednosti pokazujući da saksagliptin ne povećava kardiovaskularni rizik kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 u poređenju sa placebom kada se doda već primenjenoj terapiji.

Nije primećena korist s obzirom na pojavu MACE ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Jedna komponenta sekundarnog složenog parametra praćenja ishoda, hospitalizacija usled srčane slabosti, češće se javljala u grupi koja je primala saksagliptin (3,5%) u poređenju sa grupom koja je primala placebo (2,8%), pri nominalnoj statističkoj značajnosti u korist placeba [HR = 1,27; (95% CI 1,07, 1,51); P = 0,007]. Klinički relevantni faktori za predviđanje povećanog relativnog rizika pri terapiji saksagliptinom nisu mogli biti identifikovani. Ispitanici pod povećanim rizikom za hospitalizaciju usled srčane slabosti, nezavisno od primenjene terapije, mogu se identifikovati na osnovu poznatih faktora rizika za srčanu slabost kao što su anamnestički podaci o srčanoj slabosti ili smanjenoj bubrežnoj funkciji. Međutim, pacijenti na terapiji saksagliptinom sa anamnezom srčane slabosti ili smanjenjem bubrežne funkcije nisu bili pod povećanim rizikom u poređenju sa placebo, u odnosu na primarne ili sekundarne složene parametre praćenja ili sveukupni mortalitet.

Stopa drugog sekundarnog parametra praćenja ishoda, smrtnosti usled bilo kojeg uzroka, bila je 5,1% u grupi koja je uzimala saksagliptin i 4,6% u grupi koja je uzimala placebo (videti tabelu 3). Broj kardiovaskularnih smrtnih ishoda je bio ujednačen u obe grupe. Uočena je brožčana nejednakost u nekardiovaskularnim smrtnim ishodima, sa većim brojem događaja u grupi koja je uzimala saksagliptin (1,8%) u odnosu na grupu koja je uzimala placebo (1,4%) [HR = 1,27; (95% CI 1,00, 1,62); P = 0,051]

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je izuzela od obveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Qtern u svim podgrupama pedijatrijske populacije u lečenju dijabetes melitusa tip 2 (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Kombinacija saksagliptin/dapagliflozin: Generalno se farmakokinetika saksagliptina i dapagliflozina nije klinički značajno izmenila kada su se ta dva leka primenjivala kao lek Qtern u odnosu na primenu doza saksagliptina i dapagliflozina u obliku monokomponentnih lekova.

Informacije koje slede odražavaju farmakokinetička svojstva leka Qtern, osim ako nije napomenuto da su izneseni podaci dobijeni prilikom primene saksagliptina ili dapagliflozina.

Potvrđena je bioekvivalentnost tablete Qtern 5 mg/10 mg i monokomponentnih tableta saksagliptina od 5 mg i dapagliflozina od 10 mg nakon primene jednokratne doze natašte kod zdravih ispitanika. Farmakokinetika dapagliflozina, saksagliptina i njegovog glavnog metabolita su bile slične kod zdravih ispitanika i pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2.

Primena leka Qtern uz obrok sa visokim udelom masti snižava C_{max} dapagliflozina do 35% i produžava T_{max} za približno 1,5 sati, ali ne menja PIK u poređenju sa primenom natašte. Ove promene se ne smatraju klinički značajnima. Nije uočen efekat hrane na saksagliptin. Lek Qtern se može primenjivati sa hranom ili bez nje.

Interakcije sa drugim lekovima:

Kombinacija saksagliptin/dapagliflozin: Nisu sprovedne studije interakcija između leka Qtern i drugih lekova. Studije ovog tipa sprovedena su sa pojedinačnim aktivnim supstancama.

Saksagliptin: U *in vitro* studijama, saksagliptin i njegov najvažniji metabolit nisu ni inhibirali CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ili 3A4 niti indukovali CYP1A2, 2B6, 2C9 ili 3A4.

Dapagliflozin: U *in vitro* studijama, dapagliflozin nije inhibirao citohrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, niti je indukovao CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4. Iz tog razloga se ne očekuje da dapagliflozin promeni metabolički klirens lekova koji se istovremeno primenjuju, a koji se metabolišu uz pomoć ovih enzima.

Resorpcija

Saksagliptin: Saksagliptin se brzo resorbuje posle oralne primene na prazan stomak a maksimalne koncentracije (C_{max}) saksagliptina i njegovog glavnog metabolita u plazmi se dostižu posle 2 odnosno 4 sata (T_{max}). Vrednosti C_{max} i PIK saksagliptina i njegovog glavnog metabolita su se srazmerno povećavale sa postepenim povećanjem doze saksagliptina a ova proporcionalnost sa povećanjem doze je zabeležena kod doza do 400 mg. Posle pojedinačne oralne doze saksagliptina od 5 mg primenjene kod zdravih ispitanika, srednje vrednosti PIK saksagliptina i njegovog glavnog metabolita u plazmi bile su 78 nanograma·h/mL odnosno 214 nanograma·h/mL. Odgovarajuće vrednosti C_{max} u plazmi bile su 24 nanograma/mL odnosno 47 nanograma/mL. Intraindividualni koeficijenti varijacije za C_{max} i PIK saksagliptina su bili manji od 12% .

Dapagliflozin: Dapagliflozin se brzo i dobro resorbuje nakon oralne primene. Maksimalne koncentracije dapagliflozina u plazmi (C_{max}) se obično postižu u roku od 2 sata nakon primene leka natašte. Geometrijska sredina C_{max} i PIK_{τ} vrednosti dapagliflozina, u stanju ravnoteže, nakon doza dapagliflozina od 10 mg koje su primenjivane jednom na dan, bila je 158 nanograma/mL, odnosno 628 nanograma h/mL. Apsolutna oralna biološka raspoloživost dapagliflozina nakon primene doze od 10 mg iznosi 78%.

Distribucija

Saksagliptin: *In vitro* vezivanje saksagliptina i njegovog glavnog metabolita za proteine u humanom serumu je zanemarljivo. To znači da se ne očekuje da promene nivoa proteina u serumu kod različitih bolesti (npr. oštećenje funkcije bubrega ili jetre) promene raspoloživost saksagliptina. Volumen distribucije saksagliptina iznosio je 205 L.

Dapagliflozin: Približno 91% dapagliflozina se vezuje za proteine. Vezivanje za proteine nije bilo izmenjeno kod različitih bolesti (npr. oštećenje funkcije bubrega ili jetre). Srednji volumen distribucije dapagliflozina u stanju ravnoteže bio je 118 L.

Metabolizam

Saksagliptin: Biotransformacija saksagliptina je primarno posredovana citohromom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Glavni metabolit saksagliptina je takođe selektivan, reverzibilan, kompetitivan inhibitor DPP-4, čija je potentnost dvostruko manja od potentnosti saksagliptina.

Dapagliflozin: Dapagliflozin se u velikoj meri metaboliše, prvenstveno u dapagliflozin 3-O-glukuronid, koji je neaktivan metabolit. Dapagliflozin 3-O-glukuronid ili drugi metaboliti ne doprinose dejstvu na snižavanje nivoa glukoze. Formiranje dapagliflozin 3-O-glukuronida je posredovano sa UGT1A9, enzimom koji je prisutan u jetri i bubrezima, dok je metabolizam posredovan CYP izoenzimima predstavljao malo zastupljen put klirensa kod ljudi.

Eliminacija

Saksagliptin: Srednje terminalno poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) saksagliptina i njegovog glavnog metabolita u plazmi iznosi 2,5 sata odnosno 3,1 sat, a srednja vrednost $t_{1/2}$ inhibicije DPP-4 u plazmi je bila 26,9 sati. Saksagliptin se eliminiše i renalnim i hepatičkim putem. Posle jedne doze ^{14}C -saksagliptina od 50 mg 24%, 36% i 75% doze se izlučuje u urinu u vidu saksagliptina, njegovog glavnog metabolita odnosno ukupne radioaktivnosti. Prosečni bubrežni klirens saksagliptina (~230 mL/min) bio je veći od prosečne procenjene brzine glomerularne filtracije (~120 mL/min), što ukazuje na određenu aktivnu bubrežnu ekskreciju.

Dapagliflozin: Srednje terminalno poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) dapagliflozina u plazmi je 12,9 sati, nakon pojedinačne oralne doze dapagliflozina od 10 mg kod zdravih ispitanika. Srednji ukupan sistemski klirens dapagliflozina, koji je primenjen intravenski, bio je 207 mL/min. Dapagliflozin i srodni metaboliti se prvenstveno eliminišu urinarnom ekskrecijom, od čega manje od 2% se izlučuje u vidu nepromenjenog dapagliflozina.

Linearnost

Saksagliptin: C_{max} i PIK saksagliptina i njegovog glavnog metabolita su se srazmerno povećavale sa dozom saksagliptina. Nije zabeležena značajnija akumulacija saksagliptina ili njegovog glavnog metabolita pri primeni ponovljenih doza jednom na dan bez obzira na nivo doza. Nije zabeležena dozna ili vremenska zavisnost klirensa saksagliptina i njegovog glavnog metabolita tokom primene saksagliptina tokom 14 dana jednom na dan u dozama koje su se kretale od 2,5 mg do 400 mg.

Dapagliflozin: Izloženost dapagliflozinu se povećavala srazmerno sa postepenim povećanjem doze dapagliflozina u opsegu od 0,1 do 500 mg, a njegova farmakokinetika se nije vremenom menjala pri primeni ponovljenih dnevnih doza tokom najduže 24 nedelje.

Posbne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Saksagliptin: Nakon pojedinačne doze saksagliptina primenjene ispitanicima sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (ili pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne bolesti) kategorizovanih na osnovu klirensa kreatinina, srednje vrednosti PIK-a saksagliptina bile su za 1,2 (blago oštećenje) zatim i do za 2,1 (umereno oštećenje) odnosno za 4,5 (teško oštećenje) puta veće od vrednosti PIK-a kod ispitanika sa normalnom bubrežnom funkcijom. Vrednosti PIK-a 5-OH-saksagliptina su takođe bile povećane. Step en oštećenja bubrežne funkcije nije uticao na C_{max} saksagliptina niti njegovog glavnog metabolita.

Dapagliflozin: U stanju ravnoteže (20 mg dapagliflozina jednom na dan tokom 7 dana), kod ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2 i blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (koje je utvrđeno na osnovu klirensa joheksola iz plazme), srednja sistemska izloženost dapagliflozinu bila je viša za, redom: 32%, 60% odnosno 87%, nego kod ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2 i normalnom bubrežnom funkcijom. U stanju ravnoteže, 24-časovna urinarna ekskrecija glukoze, bila je visoko zavisna od bubrežne funkcije, a ispitanici sa dijabetes melitusom tipa 2 i normalnom bubrežnom funkcijom, ili sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem bubrega, izlučivali su, redom: 85, 52, 18, odnosno 11 g glukoze/dan. Uticaj hemodijalize na izloženost dapagliflozinu nije poznat.

Oštećenje funkcije jetre

Saksagliptin: Kod ispitanika sa blagim (*Child-Pugh* klasa A), umerenim (*Child-Pugh* klasa B) ili teškim (*Child-Pugh* klasa C) oštećenjem funkcije jetre, izloženost saksagliptinu je bila 1,1, 1,4 odnosno 1,8 puta viša dok je izloženost BMS-510849 bila 22%, 7%, odnosno 33% niža od one koje je zabeležena kod zdravih ispitanika.

Dapagliflozin: Kod ispitanika sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase A i B), srednje vrednosti C_{max} i PIK dapagliflozina bile su više za, redom: 12%, odnosno 36%, u odnosu na zdrave, odgovarajuće kontrolne ispitanike. Ove razlike nisu smatrane klinički značajnim. Kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C), srednje vrednosti C_{max} i PIK dapagliflozina bile su više za, redom: 40%, odnosno 67%, nego kod odgovarajućih zdravih kontrolnih ispitanika.

Starije osobe

Saksagliptin: Stariji pacijenti (65-80 godina) su imali oko 60% viši PIK saksagliptina nego mladi pacijenti (18-40 godina). Ovo nije smatrano klinički značajnim pa se stoga prilagođavanje doze saksagliptina samo na osnovu starosti ne preporučuje.

Dapagliflozin: Nema klinički značajnog povećanja izloženosti, koje se zasniva samo na starosti kod ispitanika starosti do 70 godina. Međutim, može se očekivati povećana izloženost zbog smanjenja bubrežne funkcije, usled starosne dobi. Nema dovoljno podataka na osnovu kojih bi se izvukli zaključci vezani za izloženost kod pacijenata starosti > 70 godina.

Pol

Saksagliptin: Sistemska izloženost saksagliptinu bila je približno 25% veća kod žena. Nisu primećene klinički značajne razlike u farmakokinetici saksagliptina između muškaraca i žena.

Dapagliflozin: Procenjeno je da je srednja PIK_{ss} dapagliflozina kod osoba ženskog pola oko 22% viša nego kod osoba muškog pola.

Rasa

Saksagliptin: Rasa nije utvrđena kao statistički značajna kovarijanta za prividni klirens saksagliptina i njegovog metabolita.

Dapagliflozin: Nije bilo klinički značajnih razlika u sistemske izloženosti između pripadnika bele, crne ili azijske rase.

Telesna masa

Dapagliflozin: Utvrđeno je da se izloženost dapagliflozinu smanjuje sa povećanjem telesne mase. Shodno tome, kod pacijenata sa malom telesnom masom bi mogla postojati nešto veća izloženost, dok bi kod pacijenata sa povećanom težinom izloženost mogla da bude smanjena. Međutim, ove razlike u izloženosti nisu smatrane klinički značajnim.

Saksagliptin: Telesna masa imala je mali učinak na izloženost saksagliptinu koji nije bio klinički značajan. Žene su imale približno 25% veću vrednost sistemske izloženosti saksagliptinu, ta razlika se ne smatra klinički značajnom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretkliničke studije sprovedene za saksagliptin ili dapagliflozin ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, genotoksičnosti ili karcinogenosti.

Kod makaki majmuna saksagliptin je dovodio do reverzibilnih lezija na koži (kraste, ulceracije i nekroza) ekstremiteta (rep, prsti, skrotum i/ili nos). Doza bez efekta (engl. *No Observed Effect Level*, NOEL) je za ove lezije bila jednom do dva puta viša od doza za ljude saksagliptina odnosno njegovog glavnog metabolita, pri primeni preporučene humane doze od 5 mg/dan (engl. *recommended human dose*, RHD). Klinički značaj kožnih lezija nije poznat i one nisu primećene kod ljudi.

Imunološki nalazi minimalne, neprogresivne, limfoidne hiperplazije slezine, limfnih čvorova i koštane srži bez neželjenih posledica zabeleženi su kod svih vrsta koje su ispitivane izlaganjem početnim dozama koje su bile 7 puta više od preporučene doze za ljude.

Saksagliptin je dovodio do gastrointestinalne toksičnosti kod pasa, uključujući krvave/sluzave stolice i enteropatiju pri primeni viših doza dok je NOEL bila 4 odnosno 2 puta viša nego kod humane izloženosti saksagliptinu odnosno njegovom glavnom metabolitu pri primeni preporučenih humanih doza. Uticaj na telesnu masu potomstva je zabeležen do 92-og dana od rođenja kod ženki, odnosno do 120-og dana kod mužjaka.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Uticaj saksagliptina na fertilitet je zabeležen kod mužjaka i ženki pacova pri primeni visokih doza koje su dovodile do očitih znakova toksičnosti. Saksagliptin nije imao teratogeno dejstvo pri primeni bilo koje doze u studijama na pacovima i kunićima. Pri primeni visokih doza kod pacova, saksagliptin je dovodio do smanjenja osifikacije (zakasneli razvoj) fetalne karlice i smanjenja telesne mase fetusa (u prisustvu maternalne toksičnosti), dok je NOEL bila 303 odnosno 30 puta viša nego kod humane izloženosti saksagliptinu odnosno njegovom glavnom metabolitu pri primeni preporučenih humanih doza. Kod zečeva

su dejstva saksagliptina bila ograničena na minorne skeletne promene koje su zabeležene samo pri primeni doza koje su bile toksične za majku (NOEL 158 odnosno 224 puta viša nego kod humane izloženosti saksagliptinu odnosno njegovom glavnom metabolitu pri primeni preporučenih humanih doza). U studijama pre- i postnatalnog razvoja kod pacova, saksagliptin je dovodio do smanjenja težine potomstva pri primeni doza koje su bile toksične za majku, gde je NOEL bila 488 odnosno 45 puta viša nego kod humane izloženosti saksagliptinu odnosno njegovom glavnom metabolitu pri primeni preporučenih humanih doza. Uticaj na telesnu masu potomstva je zabeležen do 92-og dana od rođenja kod ženki, odnosno do 120-og dana kod mužjaka.

Direktna primena dapagliflozina kod juvenilnih pacova koji prestaju da sisaju, kao i indirektna izloženost tokom kasne trudnoće (vremenski periodi koji odgovaraju drugom i trećem trimestru trudnoće u odnosu na zrelost bubrega kod ljudi) i laktacije, povezane su sa povećanom incidencom i/ili težinom dilatacije bubrežne karlice i tubula kod potomstva.

U jednoj studiji juvenilne toksičnosti, u kojoj je dapagliflozin direktno davan mladim pacovima počevši od 21. postnatalnog dana, pa sve do 90. postnatalnog dana, dilatacija bubrežne karlice i tubula zabeležena je pri primeni svih doza (uz povećanje težine bubrega i makroskopskim uvećanjem bubrega, koji su bili u vezi sa dozom); najniža ispitivana doza kojoj su bili izloženi mladunci bila je ≥ 15 puta od maksimalne preporučene humane doze. Dilatacija bubrežne karlice i tubula zabeležena kod juvenilnih životinja nije bila potpuno reverzibilna tokom perioda oporavka od približno mesec dana.

U jednoj posebnoj studiji pre i postnatalnog razvoja, majke pacovi su dobijale doze ovog leka od šestog dana gestacije pa sve do 21. postnatalnog dana, a mladunci su bili indirektno izloženi *in utero*, kao i tokom celog perioda laktacije. Povećana incidenca ili težina dilatacije bubrežne karlice zabeležena je kod odraslih mladunaca lečenih ženki, mada samo pri primeni najviših ispitivanih doza (povezana izloženost majki i izloženost mladunaca dapagliflozinu bile su 1415 puta, odnosno 137 puta veće, u odnosu na vrednosti kod ljudi pri primeni maksimalnih preporučenih humanih doza). Dodatna razvojna toksičnost je bila ograničena na dozno povezano smanjenje telesne mase mladunaca i ona je zabeležena samo pri primeni doza ≥ 15 mg/kg/dan (udružena sa izloženošću mladunaca koja je bila ≥ 29 puta veća od vrednosti kod ljudi pri primeni maksimalnih preporučenih humanih doza). Toksičnost po majku je bila evidentna samo pri primeni najviših ispitivanih doza i bila je ograničena na prolazno smanjenje telesne mase i unosa hrane pri primeni leka. Doza bez štetnog efekta (NOAEL) po pitanju razvojne toksičnosti, kod najniže ispitivane doze, povezana je sa sistemskom izloženošću majke koja je približno 19 puta viša od vrednosti kod ljudi pri primeni maksimalne preporučene doze.

U dodatnim studijama embriofetalnog razvoja kod kunića nije zabeležena ni toksičnost za majke ni razvojna toksičnost pri primeni bilo koje ispitivane doze; najviša ispitivana doza je povezana sa sistemskom izloženošću koja je bila približno 1191 puta veća od izloženosti kod maksimalne preporučene humane doze. Kod pacova, dapagliflozin nije bio ni embrioletalan, ni teratogen, pri izloženosti koja je bila do 1441 puta veća nego pri maksimalnoj preporučenoj humanoj dozi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna (E460i)

Kroskarmeloza-natrijum (E468)

Laktoza, bezvodna

Magnezijum-stearat (E470b)

Silicijum-dioksid, dentalni (E551)

Film tablete:

Polivinilalkohol (E1203)

Makrogol 3350

Titan-dioksid (E171)
Talk (E553b)
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

Mastilo za štampu

šelak
boja *Indigo carmine aluminium lake* (E132)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je PA/Al/PVC-Al blister kalendarski obeležen sa 14 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva blistera (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nema posebnih zahteva.
Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ASTRAZENECA UK LIMITED BEOGRAD
Bulevar Vojvode Mišića 15 A, Beograd - Savski venac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole: 515-01-01785-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 01.03.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2018.