1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Qtern 5 mg/10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene saxagliptin cloridrato equivalente a 5 mg di saxagliptin e dapagliflozin propanediolo monoidrato equivalente a 10 mg di dapagliflozin.

Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa contiene 40 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film di colore da marrone chiaro a marrone, biconvessa, rotonda di 0,8 cm, con "5/10" stampato su un lato e "1122" stampato sull'altro lato, con inchiostro blu.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Qtern, associazione fissa di saxagliptin e dapagliflozin, è indicato in pazienti adulti a partire dai 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2:
- per migliorare il controllo glicemico quando metformina e/o sulfonilurea (SU) e uno dei principiattivi di Qtern non forniscono un adeguato controllo glicemico,
- quando già in trattamento con la combinazione libera di dapagliflozin e saxagliptin.

(Vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse associazioni studiate.)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è una compressa da 5 mg di saxagliptin/10 mg di dapagliflozin al giorno (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Dose dimenticata
Se viene dimenticata una dose e mancano ≥ 12 ore alla dose successiva, la dose dimenticata deve essere assunta. Se viene dimenticata una dose e mancano < 12 ore alla dose successiva, la dose dimenticata deve essere saltata e la dose successiva assunta alla solita ora.

Popolazioni speciali
Compromissione renale
Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in base alla funzionalità renale.

Qtern non deve essere usato nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (GFR) persistentemente < 45 mL/min, o nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (*end-stage renal disease*, ESRD) (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Compromissione epatica
Questo medicinale può essere usato nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. I pazienti con compromissione epatica moderata devono essere valutati prima dell'inizio e durante il trattamento.
L'uso di questo medicinale non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.4).

Anziani (≥ 65 anni)
Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose basata sull'età.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e < 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Qtern è assunto per via orale una volta al giorno. Può essere assunto in ogni momento della giornata indipendentemente dai pasti. La compressa va deglutita intera.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o storia di una grave reazione di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche, shock anafilattico e angioedema, a qualsiasi inibitore della dipeptidil peptidasi-4 (DDP-4) o a qualsiasi inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (*sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2) (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 6.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Pancreatite acuta

L'uso di inibitori della DPP-4 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. I pazienti devono essere informati sui sintomi caratteristici della pancreatite acuta, come dolore addominale severo e persistente. Se esiste il sospetto di pancreatite, questo medicinale deve essere interrotto; se la pancreatite acuta è confermata, il trattamento con questo medicinale non deve essere ripreso. Si deve adottare cautela nei pazienti con storia di pancreatite.

Durante l'esperienza post-marketing con saxagliptin, sono state riportate segnalazioni spontanee di reazioni avverse di pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione renale

L'efficacia ipoglicemizzante di dapagliflozin dipende dalla funzione renale, ed è ridotta in pazienti con GFR < 45 mL/min ed è praticamente assente in pazienti con una compromissione renale severa (vedere paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2).

In uno studio condotto in pazienti con diabete mellito di tipo 2 con compromissione renale moderata (GFR < 60 mL/min), una maggiore proporzione di pazienti trattati con dapagliflozin ha avuto reazioni avverse quali aumento di creatinina, fosforo, ormone paratiroideo (PTH) e ipotensione, rispetto al placebo.

Questo medicinale non deve essere usato in pazienti con GFR persistentemente < 45 mL/min. La combinazione a dose fissa saxagliptin/dapagliflozin non è stato studiata nei pazienti con compromissione renale severa (GRF < 30 mL/min) o con malattia renale allo stadio terminale (ESRD).

È raccomandato un controllo della funzionalità renale prima di iniziare questo medicinale e, da quel momento in poi deve essere eseguito un monitoraggio renale periodico, durante i controlli di

routine(vedere paragrafi 4.2 e 5.2).Se la funzione renale persistentemente scende sotto GFR < 45 mL/min, il trattamento con questo medicinaledeve essere interrotto.

Uso nei pazienti a rischio di deplezione di volume, e/o ipotensione

Come conseguenza del meccanismo d'azione di dapagliflozin, questo medicinale aumenta la diuresi e questo può portare ad una modesta riduzione della pressione sanguigna che è stata osservata negli studi clinici (vedere paragrafo 5.1). L'aumento della diuresi può essere più pronunciato in pazienti con concentrazioni molto elevate di glucosio nel sangue.

Deve essere usata cautela nei pazienti per i quali una diminuzione della pressione sanguigna indotta da dapagliflozin potrebbe rappresentare un rischio, come pazienti in terapia antipertensiva con una storia di ipotensione o pazienti anziani.

In caso di condizioni intercorrenti che possono portare a deplezione di volume (per es. malattia gastrointestinale), è raccomandato un attento monitoraggio dello stato di volume (es. visita medica, misurazioni della pressione sanguigna, esami di laboratorio che includono ematocrito ed elettroliti). E' raccomandata la temporanea interruzione del trattamento con questo medicinale per i pazienti che sviluppano deplezione di volume finchè la deplezione non viene corretta (vedere paragrafo 4.8).

Uso in pazienti con compromissione epatica

Negli studi clinici condotti è stata acquisita un'esperienza limitata nei pazienti con compromissione epatica. L'esposizione a dapagliflozin e saxagliptin è aumentata in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La combinazione a dose fissa saxagliptin/dapagliflozin può essere usata nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. I pazienti con compromissione epatica moderata devono essere valutati prima e durante il trattamento. Questo medicinale non è raccomandato per l'uso nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

Chetoacidosi diabetica

Nei pazienti trattati con inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) incluso dapagliflozin, sono stati riportati rari casi di chetoacidosi diabetica (CAD), inclusi casi che hanno messo in pericolo la vita e casi con esito fatale. In un certo numero di casi, la presentazione della condizione era atipica con soltanto un moderato aumento dei valori di glucosio ematico, sotto 14 mmol/litro (250 mg/dL). Non è noto se la CAD si verifichi con maggiore probabilità con dosi più alte di dapagliflozin.

Il rischio di chetoacidosi diabetica deve essere considerato in caso di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà a respirare, confusione, fatica o sonnolenza insolita. Se si verificano questi sintomi, i pazienti devono essere valutati immediatamente per la chetoacidosi, indipendentemente dai livelli ematici di glucosio.

Nei pazienti in cui si sospetta o è stata diagnosticata la CAD, il trattamento con questo medicinale deve essere interrotto immediatamente.

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti ricoverati in ospedale per procedure chirurgiche maggiori o malattie gravi in fase acuta. In questi pazienti è raccomandato il monitoraggio dei chetoni. La misurazione dei livelli di chetoni nel sangue è privilegiata rispetto a quella nelle urine.
Il trattamento con dapagliflozin può essere ripreso quando i valori dei chetoni sono normali e le condizioni del paziente si sono stabilizzate.

Prima di iniziare il trattamento con questo medicinale, devono essere presi in considerazione i fattori che possono predisporre alla chetoacidosi presenti nell'anamnesi dei pazienti.

I pazienti che possono essere a più alto rischio di sviluppare CAD, inclusi i pazienti con una ridotta attività residua delle cellule beta (ad es. pazienti con diabete di tipo 2 con bassi livelli di peptide C o

diabete latente su base autoimmune negli adulti (*latent autoimmune diabetes in adults,* LADA) o pazienti con storia di pancreatite), pazienti con condizioni che determinano una ridotta assunzione di cibo o grave disidratazione, pazienti per i quali le dosi di insulina sono ridotte e pazienti che richiedono un incremento di insulina a causa di malattie in forma acuta, interventi chirurgici o abuso di alcol. Gli inibitori di SGLT2 devono essere usati con cautela in questi pazienti.

La ripresa del trattamento con inibitori di SGLT2 in pazienti con precedente CAD verificatasi durante il trattamento con inibitori di SGLT2, non è raccomandata, a meno che non sia stato identificato un altro chiaro fattore scatenante e questo sia stato risolto.

La sicurezza e l'efficacia della combinazione a dose fissa saxagliptin/dapagliflozin nei pazienti con diabete di tipo 1 non è stata stabilita e non deve essere usata per il trattamento dei pazienti con diabete di tipo 1. Negli studi con diabete mellito di tipo 1 con dapagliflozin, la CAD è stata riportata con una frequenza comune.

Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)

Successivamente all'immissione in commercio sono stati segnalati casi di fascite necrotizzante del perineo (nota anche come gangrena di Fournier) in pazienti di sesso femminile e maschile trattati con inibitori del SGLT2 (vedere paragrafo 4.8). Si tratta di un evento raro ma grave e potenzialmente letale che richiede interventi chirurgici e terapie antibiotiche urgenti.

I pazienti devono essere invitati a contattare il medico se manifestano una combinazione di sintomi di dolore, dolorabilità, eritema o tumefazione nella zona genitale o perineale, in associazione a febbre o malessere. Va ricordato che la fascite necrotizzante può essere preceduta da un'infezione urogenitale o un ascesso perineale. Qualora si sospetti la gangrena di Fournier, è opportuno interrompere Qtern e avviare un trattamento immediato (comprendente antibiotici e rimozione chirurgica dei tessuti necrotici).

Reazioni di ipersensibilità

Questo medicinale non deve essere usato nei pazienti che hanno avuto gravi reazioni di ipersensibilità ad un inibitore della DPP-4 o ad un inibitore del SGLT2 (vedere paragrafo 4.3).

Durante l'esperienza post-marketing con saxagliptin, includendo le segnalazioni spontanee e gli studi clinici, sono state riportate, con l'uso di saxagliptin, le seguenti reazioni avverse: gravi reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche, shock anafilattico e angioedema. Questo medicinale deve essere interrotto se si sospetta una grave reazione di ipersensibilità. L'evento deve essere valutato e deve essere istituito un trattamento alternativo per il diabete (vedere paragrafo 4.8).

Infezioni delle vie urinarie

L'escrezione urinaria di glucosio può essere associata ad un aumento del rischio di infezione delle vie urinarie; pertanto, si deve prendere in considerazione l'interruzione temporanea di questo medicinale durante il trattamento di pielonefriti o urosepsi.

Anziani (≥ 65 anni)

I pazienti anziani possono essere a rischio più elevato di deplezione di volume e hanno maggiore probabilità di essere trattati con diuretici.

I pazienti anziani hanno più probabilità di avere una funzione renale ridotta e/o di essere trattati con medicinali anti-ipertensivi che possono causare modifiche della funzione renale come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina I (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) e gli antagonisti (o bloccanti) del recettore di tipo 1 dell'angiotensina II (*angiotensin receptor blockers*, ARB). Le

stesse raccomandazioni per un monitoraggio della funzione renale valgono per i pazienti anziani come per tutti i pazienti (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

L'esperienza terapeutica con questo medicinale in pazienti di 65 anni di età ed oltre è limitata, e molto limitata nei pazienti di 75 anni di età ed oltre.

Patologie della cute

In studi non-clinici tossicologici con saxagliptin condotti sulle scimmie, sono state riportate lesioni ulcerative e necrotiche della cute alle estremità (vedere paragrafo 5.3). Negli studi clinici con saxagliptin non è stata osservata un'aumentata incidenza delle lesioni cutanee. L'eruzione cutanea è stata riportata nelle segnalazioni post-marketing della classe degli inibitori DPP-4 ed è riportata anche come reazione avversa di questo medicinale (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, durante la cura abituale del paziente diabetico, si raccomanda il monitoraggio delle patologie della cute quali vesciche, ulcerazioni ed eruzioni cutanee.

Pemfigoide bolloso

Sono stati riportati casi post-marketing di pemfigoide bolloso che hanno richiesto ospedalizzazione a seguito dell'uso di inibitori della DPP-4 incluso saxagliptin. Nei casi riportati, i pazienti hanno generalmente risposto al trattamento immunosoppressivo topico o sistemico e all'interruzione dell'inibitore della DPP-4.
Se un paziente sviluppa vescicole o eruzioni cutanee mentre assume saxagliptin ed esiste il sospetto di pemfigoide bolloso, questo medicinale deve essere interrotto ed il paziente deve essere rinviato dal dermatologo che deve valutarlo per la diagnosi e per un trattamento appropriato (vedi paragrafo 4.8).

Insufficienza cardiaca

L'esperienza con dapagliflozin nelle classi New York Heart Association (NYHA) IV è limitata.
L'esperienza con saxagliptin è limitata nelle classi NYHA III-IV.

Nello studio SAVOR è stato osservato un modesto incremento del tasso di ospedalizzazioni dovute a insufficienza cardiaca nei pazienti trattati con saxagliptin rispetto al placebo, anche se non è stata stabilita una relazione causale (vedere paragrafo 5.1). Ulteriori analisi non hanno indicato un effetto differenziale tra le classi NYHA.

Deve essere prestata cautela se la combinazione a dose fissa saxagliptin/dapagliflozin viene usata in pazienti con fattori di rischio noti per l'ospedalizzazione dovuta a insufficienza cardiaca, come un'anamnesi di insufficienza cardiaca o di compromissione renale da moderata a severa. I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici dell'insufficienza cardiaca e invitati a segnalare immediatamente tali sintomi.

Artralgia

Nelle segnalazioni post-marketing relative agli inibitori della DPP-4 (vedere paragrafo 4.8) è stato riportato dolore articolare, potenzialmente severo. I pazienti hanno manifestato un sollievo dei sintomi dopo l'interruzione del medicinale ed alcuni hanno manifestato una ripresa dei sintomi con la reintroduzione dello stesso o di un altro inibitore della DPP-4. L'insorgenza dei sintomi a seguito dell'inizio della terapia può essere rapida o può verificarsi dopo periodi di trattamento più prolungati. Se un paziente presenta dolore articolare severo, la prosecuzione della terapia farmacologica deve essere valutata individualmente.

Pazienti immunocompromessi

I pazienti immunocompromessi, come i pazienti che sono stati sottoposti a trapianto d'organo o i pazienti a cui è stata diagnosticata sindrome da immunodeficienza, non sono stati studiati nel programma clinico di saxagliptin. Il profilo di efficacia e sicurezza della combinazione a dose fissa

saxagliptin/dapagliflozin in questi pazienti non è stato stabilito.

Amputazioni a carico degli arti inferiori

È stato osservato un aumento dei casi di amputazione a carico degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi) in studi clinici a lungo termine. attualmente in corso, condotti con un altro inibitore di SGLT2. Non è noto se questo costituisca un effetto di classe. Come per tutti i pazienti diabetici è importante consigliare i pazienti di eseguire regolarmente la cura preventiva del piede.

Uso con medicinali che causano notoriamente ipoglicemia

Sia saxagliptin sia dapagliflozin possono accrescere singolarmente il rischio di ipoglicemia quando sono impiegati in associazione con un secretagogo di insulina. Se questo medicinale è somministrato in associazione con un secretagogo di insulina (sulfonilurea), può essere necessario ridurre la dose di sulfonilurea per minimizzare il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.8).

Esami delle urine

A causa del meccanismo d'azione di dapaglifozin, i pazienti che assumono questo medicinale, risulteranno positivi al test del glucosio nelle urine.

Uso con induttori potenti del CYP3A4

L'uso di induttori del CYP3A4 come carbamazepina, desametasone, fenobarbital, fenitoina e rifampicina può ridurre l'effetto ipoglicemizzante di questo medicinale. Il controllo glicemico deve essere valutato quando questo medicinale è usato in concomitanza con un induttore potente del CYP3A4/5 (vedere paragrafo 4.5).

Lattosio

Le compresse contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale della lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Diuretici
Dapagliflozin può aumentare l'effetto diuretico dei diuretici tiazidici e dei diuretici dell'ansa, e può incrementare il rischio di disidratazione e ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

Uso con medicinali che causano notoriamente ipoglicemia
Se questo medicinale è somministrato in associazione con un secretagogo di insulina (sulfonilurea), può essere necessario ridurre la dose di sulfonilurea per minimizzare il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Saxagliptin: il metabolismo di saxagliptin è mediato principalmente dal citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozin: dapagliflozin viene metabolizzato principalmente attraverso la coniugazione con glucuronide mediata dalla UDP glucuronosiltransferasi 1A9 (UGT1A9).

Interazione con altri medicinali antidiabetici orali o per il trattamento di patologie cardiovascolari
Saxagliptin: Saxagliptin non altera significativamente la farmacocinetica di dapagliflozin, metformina, glibenclamide, pioglitazone, digossina, diltiazem o simvastatina. Questi medicinali non alterano la farmacocinetica di saxagliptin né del suo principale metabolita attivo.

Dapagliflozin: Dapagliflozin non altera significativamente la farmacocinetica di saxagliptin, metformina, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, voglibose, idroclorotiazide, bumetanide, valsartan o simvastatina. Questi medicinali non alterano la farmacocinetica di dapagliflozin.

Effetto di altri medicinali su saxagliptin o dapagliflozin
Saxagliptin: la co-somministrazione di saxagliptin con diltiazem, inibitore moderato del CYP3A4/5, ha aumentato la C_{max} e l'AUC di saxagliptin del 63% e di 2,1 volte, rispettivamente, e i valori corrispondenti del metabolita attivo sono diminuiti del 44% e del 34%, rispettivamente. Questi effetti farmacocinetici non sono clinicamente significativi e non richiedono un aggiustamento della dose.

La co-somministrazione di saxagliptin con ketoconazolo, potente inibitore del CYP3A4/5, ha aumentato la C_{max} e l'AUC di saxagliptin del 62% e di 2,5 volte, rispettivamente, e i valori corrispondenti del metabolita attivo sono diminuiti del 95% e dell'88%, rispettivamente. Questi effetti farmacocinetici non sono clinicamente significativi e non richiedono un aggiustamento della dose.

La co-somministrazione di saxagliptin con rifampicina, potente induttore del CYP3A4/5, ha ridotto la C_{max} e l'AUC di saxagliptin del 53% e del 76%, rispettivamente. L'esposizione del metabolita attivo e l'attività inibitrice plasmatica dei DPP-4 oltre l'intervallo di dose non sono stati influenzati dalla rifampicina (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di saxagliptin e induttori del CYP3A4/5, diversi dalla rifampicina (come carbamazepina, desametasone, fenobarbital e fenitoina) non è stata studiata e potrebbe portare ad una riduzione della concentrazione plasmatica di saxagliptin e ad un aumento della concentrazione del suo metabolita principale. Il controllo glicemico deve essere valutato con cura quando saxagliptin è usato in concomitanza con un potente induttore del CYP3A4/5.

Negli studi condotti su soggetti sani, la farmacocinetica sia di saxagliptin che del suo principale metabolita non è significativamente alterata da metformina, glibenclamide, pioglitazone, digossina, simvastatina, omeprazolo, antiacidi o famotidina.

Dapagliflozin: in seguito alla co-somministrazione di dapagliflozin con rifampicina (un induttore di diversi trasportatori attivi e di enzimi che metabolizzano medicinali) è stata osservata una riduzione del 22% nell'esposizione sistemica di dapagliflozin (AUC), ma senza alcun effetto clinicamente significativo sull'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. Non è atteso un effetto clinicamente rilevante con altri induttori (ad es. carbamazepina, fenitoina, fenobarbital).

In seguito alla cosomministrazione di dapagliflozin con acido mefenamico (un inibitore del UGT1A9), è stato osservato un incremento del 55% nell'esposizione sistemica di dapagliflozin, ma senza alcun effetto clinicamente significativo sull'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore.

Effetto di saxagliptin o dapagliflozin su altri medicinali
Saxagliptin: Saxagliptin non altera significativamente la farmacocinetica di metformina, glibenclamide (un substrato del CYP2C9), pioglitazone [un substrato del CYP2C8 (maggiore) e CYP3A4 (minore)], digossina (un substrato della gliocoproteina P, P-gp), simvastatina (un substrato del CYP3A4), i componenti attivi di un contraccettivo orale combinato (etinilestradiolo e norgestimato), diltiazem o ketoconazolo.

Dapagliflozin: Dapagliflozin può aumentare l'escrezione renale di litio e i livelli ematici di litio possono diminuire. Dopo l'inizio di dapagliflozin, la concentrazione sierica di litio deve essere monitorata più frequentemente. Si prega di indirizzare il paziente al medico che ha prescritto il litio per monitorare la concentrazione sierica del litio.

In studi di interazione condotti in soggetti sani, utilizzando principalmente un disegno di studio a dose singola, dapagliflozin non ha alterato i profili farmacocinetici di metformina, pioglitazone [un substrato del CYP2C8 (maggiore) e CYP3A4 (minore)], sitagliptin, glimepiride (un substrato del CYP2C9), idroclorotiazide, bumetanide, valsartan, digossina (un substrato della P-gp) o warfarina (S-warfarina, un substrato del CYP2C9), né gli effetti anticoagulanti di warfarina misurati attraverso l'INR. L'associazione di una dose singola di dapagliflozin 20 mg e simvastatina (un substrato del CYP3A4) ha determinato un aumento del 19% dell'AUC di simvastatina e un incremento del 31% dell'AUC di simvastatina acida. L'aumento delle esposizioni a simvastatina e simvastatina acida non è considerato clinicamente rilevante.

Interferenza con l'analisi del 1,5-anidro-glucitolo (1,5-AG)

Il monitoraggio del controllo glicemico attraverso l'analisi del 1,5-AG non è raccomandato in quanto le misurazioni del 1,5-AG non sono attendibili nella valutazione del controllo glicemico nei pazienti che assumono inibitori del SGLT2. Si consiglia l'uso di metodi alternativi per monitorare il controllo glicemico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di saxagliptin e dapagliflozin in donne in gravidanza non esistono. Gli studi condotti sugli animali con saxagliptin hanno mostrato una tossicità riproduttiva ad alte dosi (vedere paragrafo 5.3). Studi condotti su ratti con dapagliflozin hanno mostrato tossicità durante la fase di sviluppo dei reni, che corrisponde al secondo e al terzo trimestre di gravidanza nell'essere umano (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, Qtern non deve essere usato durante la gravidanza. Se è in corso una gravidanza, il trattamento con Qtern deve essere interrotto.

Allattamento

Non è noto se saxagliptin e dapagliflozin e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Studi condotti sugli animali hanno mostrato l'escrezione di saxagliptin e/o del metabolita nel latte. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di dapagliflozin/metaboliti nel latte, nonché effetti farmacologicamente mediati nella progenie allattata (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Qtern non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

L'effetto di saxagliptin e dapagliflozin sulla fertilità non è stato studiato nell'uomo. In ratti maschi e femmine, dapagliflozin non ha mostrato effetti sulla fertilità a qualsiasi dose testata. Con saxagliptin sono stati osservati effetti sulla fertilità nel ratto maschio e femmina in seguito a somministrazione di dosaggi elevati, che hanno prodotto segni evidenti di tossicità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Qtern non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Quando si guida o si usano macchinari, si deve tenere presente che in studi con saxagliptin e dapagliflozin sono stati segnalati capogiri. Inoltre, i pazienti devono essere messi al corrente del rischio di ipoglicemia quando Qtern è usato in associazione con altri medicinali antidiabetici noti per causare ipoglicemia (ad es. sulfoniluree).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza di saxagliptin + dapagliflozin

L'associazione di saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg, impiegata in 1 169 soggetti adulti con diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e controllo glicemico inadeguato con metformina, è stata valutata in tre studi clinici di fase 3 multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso farmaco attivo/placebo e a gruppi paralleli fino a 52 settimane (vedere pargarafo 5.1). I dati accorpati relativi alla sicurezza hanno riguardato 3 gruppi di trattamento: saxagliptin + dapaglifozin + metformina (492 soggetti), saxagliptin + metformina (336 soggetti), e dapaglifozin + metformina (341 soggetti). Il profilo di sicurezza dell'uso combinato di saxagliptin + dapagliflozin + metformina è risultato simile alle reazioni avverse identificate per i rispettivi mono-componenti.

Le reazioni avverse riportate come più frequentemente associate a Qtern sono infezioni delle vie respiratorie superiori (molto comuni), ipoglicemia quando utilizzato con SU (molto comune) ed infezioni delle vie urinarie (comune). La chetoacidosi diabetica può verificarsi raramente (vedere paragrafo 4.4).

Tabelle delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono riportate nella tabella 1. Il profilo di sicurezza è basato sui dati riassuntivi ricavati dai dati aggregati di sicurezza degli studi clinici sull'associazione di saxagliptin/dapagliflozin, e anche da sperimentazioni cliniche, da studi sulla sicurezza post-autorizzazione e dall'esperienza post-marketing con i mono-componenti. Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) e la frequenza. Le categorie di frequenza sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000) e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse riportate

Classificazione per organi e sistemi	**Molto comune**	**Comune**[A]	**Non comune**[B]	**Raro**	**Molto raro**	**Non noto**
Infezioni ed infestazioni	Infezione del tratto respiratorio superiore[1]	Infezione delle vie urinarie[2], vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate[3], gastroenterite[D]	Infezione fungina		Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)[C, F,7]	
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità[C]	Reazioni anafilattiche, fra cui shock anafilattico[C]		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia[D] (quando usato con SU)	Dislipidemia[4]	Deplezione di volume[F], sete	Chetoacidosi diabetica[F,G,7]		
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiri				
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale[C], diarrea,	Stipsi, bocca secca, pancreatite[C]			

		dispepsia[D], gastrite[D], nausea[C], vomito[D]				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea (rash)[5]	Dermatite[C], prurito[C], orticaria[C]	Angioedema [C]		Pemfigoide bolloso[C,7]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, mal di schiena, mialgia[D]				
Patologie renali e urinarie		Disuria, poliuria[D,6]	Nicturia		Nefrite tubulo-interstiziale	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile, prurito genitale, prurito vulvovaginale			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento [D], edema periferico[D]				
Esami diagnostici		Riduzione della clearance renale della creatinina durante il trattamento iniziale[F], aumento dell'ematocrito[E]	Aumento del livello ematico di creatinina durante il trattamento iniziale[F], aumento del livello ematico di urea, riduzione del peso corporeo			

[A] Reazioni avverse riportate nel ≥ 2% dei soggetti trattati con l'uso combinato di saxagliptin + dapagliflozin nei dati aggregati relativi alla sicurezza, o riferiti ai dati relativi all'uso dei singoli mono-componenti se riporatate nel < 2% nei dati accorpati relativi alla sicurezza.

[B] Le frequenze di tutte le reazioni avverse non comuni sono riferite ai dati relativi ai singoli mono-componenti.

[C] Reazione avversa osservata nei dati di sorveglianza post- marketing con saxagliptin o dapagliflozin.

[D] Le reazioni avverse sono state riportate nel ≥ 2% dei soggetti con entrambi i mono-componenti e ≥ 1% più del placebo, ma non nei dati accorpati.

[E] valori di ematocrito > 55% sono stati riportati nell'1,3% dei soggetti trattati con dapaglifozin 10 mg *versus* lo 0,4% dei soggetti trattati con placebo.

[F] La frequenza è basata sugli eventi del programma clinico di dapagliflozin.

[G] Segnalato nello studio di dapagliflozin sugli esiti cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo 2 (DECLARE). La frequenza si basa sul tasso annuale.

[1] Infezione del tratto respiratorio superiore include i termini preferiti: nasofaringite, influenza, infezione del tratto respiratorio superiore, faringite, rinite, sinusite, faringite batterica, tonsillite, tonsillite acuta, laringite, faringite virale, e infezione virale del tratto respiratorio superiore.

[2] Infezione delle vie urinarie include i termini preferiti: infezioni delle vie urinarie, infezioni delle vie urinarie da *Escherichia*, pielonefrite e prostatite.

[3] Vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate include i termini preferiti: infezione micotica vulvovaginale, balanopostite, infezione genitale fungina, infezione vaginale e vulvovaginite.

[4] Dislipidemia include i termini preferiti: dislipidemia, iperlipidemia, ipercolesterolemia e ipertrigliceredemia

[5] L'eruzione cutanea (rash) è stata segnalata durante l'uso post-marketing di saxagliptin e dapagliflozin. I termini preferiti segnalati negli studi clinici di dapagliflozin includevano in ordine di frequenza: eruzione cutanea, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea di aspetto pustoloso, eruzione cutanea vescicolare ed eruzione cutanea di aspetto eritematoso.

[6] Poliuria include i seguenti termini preferiti: poliuria e pollachiuria.

[7] Vedere paragrafo 4.4

SU=sulfonilurea.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate

Associazione di saxagliptin/dapagliflozin: nell'analisi dei dati di sicurezza aggregati, gli eventi avversi segnalati di vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate, hanno rispecchiato il profilo di sicurezza di dapagliflozin. Gli eventi avversi relativi alle infezioni genitali sono stati riportati nel 3,0% dei soggetti nel gruppo in trattamento con saxagliptin + dapagliflozin + metformina, nello 0,9% dei soggetti nel gruppo in trattamento con saxagliptin + metformina e nel 5,9% dei soggetti del gruppo in trattamento con dapagliflozin + metformina. La maggioranza degli eventi avversi di infezione genitale è stata segnalata in soggetti di sesso femminile (84% dei soggetti con un'infezione genitale), è stata di entità lieve o moderata, con insorgenza singola e la maggior parte dei pazienti ha proseguito la terapia.

Con dapagliflozin sono stati segnalati casi di fimosi/fimosi acquisita concomitanti con infezioni genitali e, in alcuni casi, è stata necessaria la circoncisione.

Ipoglicemia

In un'analisi aggregata di sicurezza l'incidenza generale di ipoglicemia (tutti gli eventi segnalati compresi quelli con laboratorio centrale FPG ≤ 3,9 mmol/L) era 2,0% in soggetti trattati con 5 mg di saxagliptin + 10 mg di dapagliflozin + metformina (terapia combinata), 0,6% nel gruppo trattato con saxagliptin + metformina, e 2,3% nel gruppo trattato con dapagliflozin + metformina.

In uno studio di 24 settimane che ha confrontato la combinazione di saxagliptin e dapagliflozin + metformina con o senza SU, con insulina + metformina con o senza SU, i tassi di incidenza complessivi per l'ipoglicemia in pazienti senza trattamento di base di SU erano del 12,7% per l'associazione rispetto al 33,1% per l'insulina. I tassi di incidenza complessivi di ipoglicemia in due studi di 52 settimane che hanno confrontato la terapia di associazione con glimepiride (SU) sono stati: per il primo studio, 4,2% per la terapia di associazione contro il 27,9% per glimepiride + metformina rispetto al 2,9% per dapagliflozin + metformina; per il secondo studio, il 18,5% per la terapia di combinazione contro il 43,1% per glimepiride + metformina.

Deplezione di volume

Associazione di saxagliptin/dapagliflozin: gli eventi suggestivi di deplezione di volume (es. ipotensione, disidratazione e ipovolemia) sono stati riportati in due soggetti (0,4%) nel gruppo trattato con saxagliptin + dapagliflozin + metformina (evento avverso serio [*serious adverse event*, SAE] di sincope e un evento avverso di escrezione di urina diminuita) e in 3 soggetti (0,9%) nel gruppo trattato con dapaglifozin + metformina (2 eventi avversi di sincope e 1 di ipotensione).

Eventi correlati alla riduzione della funzione renale

Associazione di saxagliptin/dapagliflozin: nell'analisi dei dati di sicurezza aggregati, l'incidenza degli eventi avversi correlati alla riduzione della funzione renale è stata del 2,0% nel gruppo di soggetti trattati con saxagliptin + dapagliflozin + metformina, del 1,8% nel gruppo di soggetti trattati con saxagliptin + metformina, e dello 0,6% nel gruppo di soggetti trattati con dapagliflozin + metformina. I soggetti che manifestavano compromissione renale come evento avverso presentavano valori basali medi del eGFR inferiori, 61,8 mL/min/1,73m^2, rispetto al 93,6 mL/min/1,73m^2 della popolazione totale. La maggioranza degli eventi sono stati considerati non gravi, di intensità lieve o moderata e si sono risolti. La variazione nel eGFR medio rispetto al basale alla settimana 24 è stata pari a -1,17 mL/min/1,73m^2 nel gruppo trattato con saxagliptin + dapagliflozin +

metformina, -0,46 mL/min/1,73m^2 nel gruppo trattato con saxagliptin + metformina, e 0,81 mL/min/1,73m^2 nel gruppo trattato con dapagliflozin + metformina.

Dapagliflozin: Sono state riportate reazioni avverse correlate all'aumento della creatinina per dapagliflozin come mono-componente. Gli incrementi della creatinina sono stati generalmente transitori durante il proseguimento del trattamento o reversibili in caso di interruzione della terapia.

Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)
Successivamente all'immissione in commercio, sono stati segnalati casi di gangrena di Fournier in pazienti trattati con inibitori del SGLT2, incluso dapagliflozin (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio sugli esiti cardiovascolari di dapagliflozin (DECLARE) con 17 160 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e un tempo di esposizione mediano di 48 mesi, sono stati riportati un totale di 6 casi di gangrena di Fournier, uno nel gruppo trattato con dapagliflozin e 5 nel gruppo con placebo.

Chetoacidosi diabetica
Nello studio degli esiti cardiovascolari di dapagliflozin (DECLARE), con un tempo mediano di esposizione di 48 mesi, sono stati riportati eventi di CAD in 27 pazienti nel gruppo trattato con 10 mg di dapagliflozin e in 12 pazienti nel gruppo placebo. Gli eventi si sono verificati uniformemente durante il periodo dello studio. Dei 27 pazienti con eventi di CAD nel gruppo dapagliflozin, 22 ricevevano un concomitante trattamento di insulina al momento dell'evento. I fattori precipitanti per la CAD sono stati come atteso in una popolazione di diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni delle vie urinarie
Associazione di saxagliptin/dapagliflozin: in base ai dati di sicurezza aggregati, le infezioni delle vie urinarie (UTI) sono state bilanciate nei 3 gruppi di trattamento: 5,7% nel gruppo trattato con saxagliptin + dapagliflozin + metformina, 7,4% nel gruppo trattato con saxagliptin + metformina e 5,6% nel gruppo trattato con dapagliflozin + metformina. Un paziente nel gruppo trattato con saxagliptin + dapagliflozin + metformina ha manifestato il SAE pielonefrite e ha interrotto il trattamento. Nella maggior parte dei casi, gli eventi avversi di infezione delle vie urinarie sono stati riportati in soggetti di sesso femminile (81% dei soggetti con UTI); erano di entità lieve o moderata, con insorgenza singola e la maggior parte dei pazienti ha proseguito la terapia.

Esami diagnostici
Diminuzione delle conte linfocitarie
Saxagliptin: in un gruppo di 5 studi controllati con placebo, è stata osservata una lieve diminuzione della conta totale dei linfociti, circa 100 cellule/µL rispetto al placebo. La media della conta linfocitaria totale è rimasta stabile in seguito alla somministrazione di una dose giornaliera protratta fino a 102 settimane. Questa diminuzione nella conta totale media dei linfociti non è stata associata a reazioni avverse clinicamente rilevanti.

Lipidi
Associazione di saxagliptin/dapagliflozin: i dati osservati nei bracci di trattamento con saxagliptin + dapagliflozin + metformina in 3 studi clinici di fase 3, hanno dimostrato la tendenza di un incremento nelle percentuali medie rispetto al basale (intorno al decimo più vicino) nel colesterolo totale (C Totale) (tra 0,4% e 3,8%), nel C-LDL (tra 2,1% e 6,9%) e nel C-HDL (tra 2,3% e 5,4%) insieme a una diminuzione della percentuale media dei trigliceridi rispetto al basale (tra -3,0% e -10,8%).

Popolazioni speciali

Anziani
Associazione di saxagliptin/dapagliflozin: dei 1 169 soggetti trattati nell'ambito dei dati aggregati relativi alla sicurezza ricavati dai 3 studi clinici, 1 007 (86,1%) avevano un'età < 65 anni, 162 (13,9%) un'età ≥ 65 anni e 9 (0,8%) un'età ≥ 75 anni. In generale, i più comuni eventi avversi riportati nei soggetti di età ≥ 65 anni sono risultati simili a quelli osservati nei soggetti di età < 65 anni. L'esperienza terapeutica in pazienti di età pari e superiore a 65 anni è limitata e nei pazienti di età pari e superiore a 75 anni è molto limitata.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni in merito al sovradosaggio con la combinazione a dosse fissa di saxagliptin/dapaglifozin. In caso di sovradosaggio deve essere iniziato un trattamento di supporto appropriato in base alla condizione clinica del paziente.

Saxagliptin

Saxagliptin non ha avuto effetti clinicamente significativi sull'intervallo QTc o sulla frequenza cardiaca a dosi orali fino a 400 mg al giorno per 2 settimane (80 volte la dose raccomandata). Saxagliptin e il suo principale metabolita vengono rimossi mediante emodialisi (23% della dose in quattro ore).

Dapagliflozin

Dapagliflozin non ha mostrato alcuna tossicità in soggetti sani a dosi orali singole fino a 500 mg (50 volte la dose massima raccomandata nell'uomo). Questi soggetti avevano glucosio rilevabile nelle urine per un periodo di tempo correlato alla dose (almeno 5 giorni per la dose da 500 mg), senza segnalazioni di disidratazione, ipotensione o squilibrio elettrolitico, e senza effetti clinicamente significativi sull'intervallo QTc. L'incidenza dell'ipoglicemia è stata simile al placebo. Negli studi clinici in cui sono state somministrate dosi una volta al giorno fino a 100 mg (10 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) per 2 settimane in soggetti sani e soggetti con diabete di tipo 2, l'incidenza di ipoglicemia è stata leggermente superiore a quella del placebo e non era correlata alla dose. I tassi di eventi avversi tra cui disidratazione o ipotensione sono stati simili al placebo e non ci sono state variazioni correlate alla dose clinicamente significative nei parametri di laboratorio, inclusi elettroliti sierici e biomarcatori della funzione renale. La rimozione di dapagliflozin mediante emodialisi non è stata studiata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, associazioni di antidiabetici orali,
codice ATC: A10BD21

Meccanismo d'azione

Questo medicinale associa saxagliptin e dapagliflozin, due medicinali dotati di meccanismi d'azione complementari, per migliorare il controllo glicemico. Saxagliptin, attraverso l'inibizione selettiva della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4), aumenta la secrezione di insulina mediata dal glucosio (effetto incretinico). Dapagliflozin, un inibitore selettivo del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), inibisce il riassorbimento renale di glucosio indipendentemente dall'insulina. Le azioni di entrambi i medicinali sono regolate dal livello plasmatico di glucosio.

Saxagliptin

Saxagliptin è un inibitore molto potente (K_i: 1,3 nM), selettivo, reversibile e competitivo della DPP-4, un enzima responsabile della scissione degli ormoni incretinici. Ciò determina un aumento glucosio-dipendente della secrezione di insulina, che riduce in tale modo la glicemia a digiuno e postprandiale.

Dapagliflozin
Dapagliflozin è un inibitore molto potente (K_i: 0,55 nM), selettivo e reversibile dell' SGLT2.

L'inibizione di SGLT2 da parte di dapagliflozin riduceil riassorbimento del glucosio dal filtrato glomerulare nel tubulo renale prossimale con una concomitante riduzione del riassorbimento del sodio che porta all'escrezione urinaria del glucosio e alla diuresi osmotica. Dapagliflozin aumenta inoltre il rilascio di sodio a livello del tubulo distale, che aumenta il feedback tubuloglomerulare e riduce la pressione intraglomerulare. Tutto ciò associato alla diuresi osmotica, porta ad una riduzione del sovraccarico di volume, riduzione della pressione sanguigna, riduzione del pre-carico e post-carico, che possono avere effetti benefici sul rimodellamento cardiaco e sulla funzione diastolica, e preservare la funzione renale. I benefici cardiaci e renali di dapagliflozin non dipendono esclusivamente dall'effetto di riduzione della glicemia. Altri effetti includono un aumento dell'ematocrito e la riduzione del peso corporeo.

Dapagliflozin migliora sia i livelli plasmatici di glucosio a digiuno che quelli postprandiali, riducendo il riassorbimento di glucosio renale che porta all'escrezione urinaria di glucosio. Tale escrezione di glucosio (effetto glicosurico) è osservata dopo la prima dose, e continua per un intervallo di somministrazione di 24 ore ed è mantenuta per la durata del trattamento. La quantità di glucosio rimossa dal rene attraverso questo meccanismo dipende dalla concentrazione ematica di glucosio e dal GFR. Quindi, nei soggetti con normali livelli di glucosio nel sangue, dapagliflozin ha una bassa propensione a causare ipoglicemia. Dapagliflozin non compromette la produzione endogena normale di glucosio in risposta all'ipoglicemia. Dapagliflozin agisce indipendentemente dalla secrezione di insulina e dall'azione dell'insulina. In studi clinici con dapagliflozin, è stato osservato un miglioramento nel modello di valutazione dell'omeostasi della funzionalità delle cellule beta (*HOmeostasis Model Assessment for beta cell*, HOMA beta-cell).

L'SGLT2 è espresso selettivamente nel rene. Dapagliflozin non inibisce altri trasportatori del glucosio importanti per il trasporto del glucosio nei tessuti periferici ed è > 1 400 volte più selettivo per SGLT2 rispetto a SGLT1, il trasportatore principale nell'intestino responsabile dell'assorbimento di glucosio.

Effetti farmacodinamici

Nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, la somministrazione di saxagliptin ha inibito l'attività dell'enzima DPP-4 per un periodo di tempo di 24 ore. L'inibizione dell'attività plasmatica della DPP-4 ad opera di saxagliptin per almeno 24 ore, ottenuta in seguito alla somministrazione orale di saxagliptin, è dovuta al legame ad elevata potenza, ad alta affinità e prolungato al sito attivo. In seguito ad un carico orale di glucosio, questo medicinale ha determinato un incremento dei livelli in circolo di peptide-1 simil-glucagone (GLP-1) e di polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP) pari a 2-3 volte, una diminuzione delle concentrazioni di glucagone e un aumento della responsività delle cellule beta, determinando concentrazioni più alte di insulina e del peptide C. Questo aumento dell'insulina prodotta dalle cellule beta pancreatiche e la diminuzione del glucagone prodotto dalle cellule alfa pancreatiche sono stati associati a concentrazioni più basse di glucosio a digiuno e a una riduzione delle oscillazioni di glucosio in seguito a un carico orale di glucosio o ad un pasto.

L'effetto glicosurico di dapagliflozin è osservato dopo la prima dose, è continuo per un intervallo di somministrazione di 24 ore ed è mantenuto per la durata del trattamento. Sono stati osservati incrementi della quantità di glucosio escreto nelle urine di soggetti sani e con diabete mellito di tipo 2 in seguito alla somministrazione di dapagliflozin. All'incirca 70 g di glucosio al giorno sono stati escreti nelle urine (corrispondenti a 280 kcal/giorno) ad una dose di dapagliflozin pari a 10 mg/die in soggetti con diabete mellito di tipo 2 per 12 settimane. Sono emerse evidenze a conferma di un'escrezione prolungata di glucosio nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 che hanno ricevuto una dose di 10 mg/die di dapagliflozin fino a 2 anni. Anche l'escrezione urinaria di acido urico era

aumentata temporaneamente (per 3-7 giorni) ed era associata a una diminuzione prolungata della concentrazione sierica di acido urico. A 24 settimane, le riduzioni delle concentrazioni sieriche di acido urico variavano da -48,3 a -18,3 micromoli/L (da -0,87 a -0,33 mg/dL).

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia dell'associazione a dose fissa di 5 mg di saxagliptin/10 mg di dapagliflozin sono state valutate in tre studi clinici di fase 3 randomizzati, in doppio cieco e controllati verso farmaco attivo/placebo, condotti in 1 169 soggetti adulti affetti da diabete mellito di tipo 2. Uno studio con saxagliptin e dapagliflozin in associazione a metformina è stato condotto per 24 settimane. Anche i due studi sulla terapia di associazione di dapagliflozin a saxagliptin + metformina o di saxagliptin a dapagliflozin + metformina, sono stati condotti per 24 settimane, seguite da un periodo di estensione del trattamento di 28 settimane. In questi studi il profilo di sicurezza dell'uso combinato di saxagliptin + dapagliflozin fino a 52 settimane è risultato simile ai profili di sicurezza dei mono-componenti.

Controllo glicemico

Terapia concomitante con saxagliptin e dapagliflozin in pazienti trattati con metformina non adeguatamente controllati

Un totale di 534 pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 in monoterapia con metformina e con controllo glicemico inadeguato (HbA1c ≥ 8% e ≤ 12%), hanno partecipato a questo studio clinico di superiorità della durata di 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso farmaco attivo, volto a confrontare l'associazione di saxagliptin e dapagliflozin con metformina, *versus* saxagliptin (inibitore della DPP-4) o dapagliflozin (inibitore del SGLT2) in associazione a metformina. I pazienti sono stati randomizzati a uno dei tre gruppi di trattamento in doppio cieco per ricevere saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg in associazione a metformina, saxagliptin 5 mg e placebo in associazione a metformina, o dapagliflozin 10 mg e placebo in associazione a metformina.

Il gruppo di trattamento con saxagliptin e dapagliflozin ha ottenuto riduzioni significativamente maggiori dei livelli di emoglobina glicata (HbA1c) rispetto al gruppo trattato con saxagliptin o al gruppo trattato con dapagliflozin a 24 settimane (vedere tabella 2).

Tabella 2. Livelli di HbA1c rilevati alla settimana 24 nello studio clinico controllato verso farmaco attivo, che ha confrontato l'associazione di saxagliptin e dapagliflozin con metformina versus saxagliptin o dapagliflozin in associazione a metformina

Parametro relativo all'efficacia	**Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformina N=179**[2]	**Saxagliptin 5 mg + metformina N=176**[2]	**Dapagliflozin 10 mg + metformina N=179**[2]
HbA1c (%) alla settimana 24[1]			
Basale (media)	8,93	9,03	8,87
Variazione rispetto al basale (media aggiustata[3]) (Intervallo di confidenza [IC] 95%)	−1,47 (−1,62; −1,31)	−0,88 (−1,03; −0,72)	−1,20 (−1,35; −1,04)
Differenza rispetto a saxagliptin + metformina (media aggiustata[3]) (IC 95%)	−0,59[4] (−0,81; −0,37)	-	-
Differenza rispetto a dapagliflozin + metformina (media aggiustata[3]) (IC 95%)	−0,27[5] (−0,48; −0,05)	-	-

1. LRM=misure ripetute longitudinali (usando valori registrati prima della terapia di salvataggio).

[2.] Pazienti randomizzati e trattati.
[3.] Metodo dei minimi quadrati aggiustato per il valore basale.
[4.] Valore di p <0,0001.
[5.] Valore di p=0,0166.

In questo studio la maggior parte dei pazienti aveva un livello basale di HbA1c > 8% (vedere tabella 3). L'associazione di saxagliptin e dapagliflozin con metformina ha dimostrato in maniera consistente di determinare riduzioni maggiori di HbA1c a prescindere dal livello basale di HbA1c, rispetto a saxagliptin o dapagliflozin in monoterapia in associazione a metformina. In un'analisi separata prespecificata di sottogruppi, le riduzioni medie di HbA1c dal basale erano generalmente superiori per i pazienti con valori basali più alti di HbA1c.

Tabella 3. Analisi dei sottogruppi di HbA1c in base al livello basale di HbA1c effettuata alla settimana 24 nei soggetti randomizzati

Trattamenti	**Variazione media aggiustata rispetto al basale secondo il livello basale di HbA1c**		
	< 8,0%	**da ≥ 8% a < 9,0%**	**≥ 9,0%**
Saxagliptin + dapagliflozin + metformina Variazione media aggiustata rispetto al basale (IC 95%)	–0,80 (n=37) (–1,12; –0,47)	–1,17 (n=56) (–1,44; –0,90)	–2,03 (n=65) (–2,27; –1,80)
Saxagliptin + metformina Variazione media aggiustata rispetto al basale (IC 95%)	–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 + metformina Variazione media aggiustata rispetto al basale (IC 95%)	–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=numero di soggetti che disponevano dei valori basali e di un valore rilevato alla settimana 24.

Percentuale dei pazienti che hanno ottenuto HbA1c < 7%
Una percentuale corrispondente al 41,4% (IC 95%[34,5; 48,2]) dei pazienti nel gruppo trattato con l'associazione di saxagliptin e dapagliflozin ha ottenuto livelli di HbA1c < 7%, rispetto al 18,3% (IC 95% [13,0; 23,5]) dei pazienti nel gruppo trattato con saxagliptin e al 22,2% (IC 95% [16,1; 28,3]) dei pazienti nel gruppo trattato con dapagliflozin.

Terapia di associazione aggiuntiva con dapagliflozin in pazienti con controllo inadeguato con saxagliptin + metformina
Uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, ha confrontato l'aggiunta sequenziale di 10 mg di dapagliflozin a 5 mg di saxagliptin e metformina *versus* l'aggiunta di placebo a 5 mg di saxagliptin (inibitore della DPP-4) e metformina in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e controllo glicemico inadeguato (HbA1c ≥ 7% e ≤ 10,5%). Trecentoventi (320) soggetti sono stati randomizzati in numero uguale al gruppo di trattamento con dapagliflozin in associazione a saxagliptin + metformina o al gruppo di trattamento con placebo in associazione a saxagliptin + metformina. I pazienti che hanno completato il periodo iniziale di studio della durata di 24 settimane avevano i requisiti necessari per partecipare ad un'estensione dello studio a lungo termine controllato della durata di 28 settimane (52 settimane).

Il gruppo trattato con dapagliflozin aggiunto sequenzialmente a saxagliptin e metformina ha ottenuto riduzioni maggiori statisticamente significative (valore p < 0,0001) di HbA1c rispetto al gruppo che ha

ricevuto il placebo aggiunto sequenzialmente a saxagliptin + metformina a 24 settimane (vedere tabella 4). L'effetto su HbA1c osservato alla settimana 24 è stato mantenuto alla settimana 52.

Terapia di associazione aggiuntiva con saxagliptin in pazienti con controllo inadeguato con dapagliflozin + metformina

Uno studio clinico della durata di 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo, condotto in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e controllo glicemico inadeguato (HbA1c ≥ 7% e ≤ 10,5%) con metformina e dapagliflozin in monoterapia, ha confrontato l'aggiunta sequenziale di 5 mg di saxagliptin a 10 mg di dapagliflozin e metformina *versus* l'aggiunta di placebo a 10 mg di dapagliflozin e metformina; 153 pazienti sono stati randomizzati nel gruppo di trattamento con saxagliptin in associazione a dapagliflozin + metformina, mentre 162 pazienti sono stati randomizzati nel gruppo di trattamento con placebo in associazione a dapagliflozin + metformina. I pazienti che hanno completato il periodo di studio iniziale di 24 settimane avevano i requisiti necessari per partecipare a un'estensione dello studio a lungo termine controllato della durata di 28 settimane (52 settimane). Il profilo di sicurezza di saxagliptin in associazione a dapagliflozin + metformina nel periodo di trattamento a lungo termine è risultato compatibile con quello osservato precedentemente nelle sperimentazioni cliniche per lo studio della terapia concomitante e con quello osservato nel periodo di trattamento di 24 settimane in questo studio.

Il gruppo trattato con saxagliptin aggiunto sequenzialmente a dapagliflozin e metformina ha ottenuto riduzioni maggiori statisticamente significative (valore di p < 0,0001) di HbA1c rispetto al gruppo trattato con placebo aggiunto sequenzialmente a dapagliflozin + metformina a 24 settimane (vedere tabella 4). L'effetto su HbA1c osservato alla settimana 24 è stato mantenuto alla settimana 52.

Tabella 4. Variazione dei livelli di HbA1c rispetto al basale alla settimana 24, escludendo i dati raccolti dopo la terapia di salvataggio, per i soggetti randomizzati – studi MB102129 e CV181168

Parametro relativo all'efficacia	**Studi clinici sulla terapia di associazione aggiuntiva**			
	Studio MB102129		**Studio CV181168**	
	Dapagliflozin 10 mg in associazione a saxagliptin 5 mg + metformina (N=160) †	**Placebo + saxagliptin 5 mg + metformina (N=160)** †	**Saxagliptin 5 mg in associazione a dapagliflozin 10 mg + metformina (N=153)** †	**Placebo + dapagliflozin 10 mg + metformina (N=162)** †
HbA1c (%) alla settimana 24*				
Basale (media)	8,24	8,16	7,95	7,85
Variazione rispetto al basale (media aggiustata‡)	−0,82	−0,10	−0,51	−0,16
(IC 95%)	(−0,96; 0,69)	(−0,24; 0,04)	(−0,63; −0,39)	(−0,28; −0,04)
Differenza dell'effetto su HbA1c				
Media aggiustata	−0,72		−0,35	
(IC 95%)	(−0,91; −0,53)		(−0,52; −0,18)	
Valore di p	<0,0001		<0,0001	

* LRM=misure ripetute longitudinali (usando valori registrati prima della terapia di salvataggio).
† N indica il numero di pazienti randomizzati e trattati.
‡ Metodo dei minimi quadrati aggiustato per il valore basale.

Percentuale dei pazienti che hanno ottenuto HbA1c < 7%
La percentuale di pazienti che hanno ottenuto HbA1c < 7,0% alla settimana 24 nello studio sulla terapia di associazione aggiuntiva con dapagliflozin e saxagliptin + metformina era più alta nel gruppo trattato con dapagliflozin e saxagliptin + metformina 38,0% (IC 95% [30,9; 45,1]), rispetto al gruppo trattato con placebo + saxagliptin + metformina 12,4% (IC 95% [7,0; 17,9]). L'effetto su HbA1c osservato alla settimana 24 è stato mantenuto alla settimana 52. La percentuale di pazienti che hanno ottenuto HbA1c < 7% alla settimana 24 nello studio sulla terapia di associazione aggiuntiva con saxagliptin e dapagliflozin + metformina era più alta nel gruppo trattato con saxagliptin + dapagliflozin + metformina 35,3% (IC 95% [28,2; 42,2]), rispetto al gruppo trattato con placebo + dapagliflozin+ metformina 23,1% (IC 95% [16,9; 29,3]). L'effetto su HbA1c osservato alla settimana 24 è stato mantenuto alla settimana 52.

Peso corporeo
Nello studio sulla terapia concomitante, la variazione media aggiustata del peso corporeo rispetto albasale alla settimana 24 (escludendo i dati raccolti dopo la terapia di salvataggio) era pari a −2,05 kg (IC 95% [−2,52; −1,58]) nel gruppo trattato con saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformina e −2,39 kg (IC 95% [−2,87; −1,91]) nel gruppo trattato con dapagliflozin 10 mg + metformina, mentre il gruppo di trattamento con saxagliptin 5 mg + metformina non ha evidenziato alcuna variazione (0,00 kg) (IC 95% [−0,48; 0,49]).

Pressione sanguigna
Il trattamento con la combinazione a dose fissa di saxagliptin/dapaglifozin ha determinato una variazione rispetto al basale della pressione sistolica da –1,3 a –2,2 mmHg e della pressione diastolica da –0,5 a –1,2 mmHg, dovuta all'effetto diuretico lieve del trattamento stesso. Gli effetti modesti di abbassamento della pressione sanguigna erano costanti nel tempo e un numero simile di soggetti aveva la pressione sistolica < 130 mmHg o la pressione diastolica < 80 mmHg alla settimana 24 in tutti i gruppi di trattamento.

Sicurezza cardiovascolare
Nel pool di tre studi, gli eventi cardiovascolari (CV) che sono stati giudicati e confermati come eventi CV sono stati riportati in un totale di 1,0% di soggetti nel gruppo trattato con saxagliptin + dapagliflozin + metformina, di 0,6% nel gruppo trattato con saxagliptin + metformina e di 0,9% nel gruppo trattato con dapagliflozin + metformina.

Studi sugli esiti cardiovascolari in pazienti con diabete mellito di tipo 2
Non sono stati condotti studi sugli esiti cardiovascolari per valutare la combinazione saxagliptin/ dapagliflozin.

Studio SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus - thrombolysis in myocardial infarction)
SAVOR è uno studio di esito cardiovascolare condotto in 16 492 pazienti con HbA1c ≥ 6,5% e < 12% (12 959 con patologie cardiovascolari confermate; 3 533 solo con fattori di rischio multipli) che sono stati randomizzati per ricevere saxagliptin (n=8 280) o placebo (n=8 212) in associazione agli standard locali di cura per HbA1c e i fattori di rischio cardiovascolari. La popolazione dello studio includeva soggetti di età ≥ 65 anni (n=8 561) e ≥ 75 anni (n=2 330), con funzionalità renale normale o compromissione renale lieve (n=13 916), moderata (n=2 240) o severa (n=336).

L'endpoint primario di sicurezza (non inferiorità) ed efficacia (superiorità) è stato un endpoint combinato costituito dal tempo di prima insorgenza di uno qualsiasi dei seguenti eventi avversi maggiori cardiovascolari (*major adverse cardiovascular events*, MACE): morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus ischemico non fatale.

Dopo un follow-up medio di 2 anni, lo studio ha raggiunto il suo *endpoint* primario di sicurezza dimostrando che saxagliptin non aumenta il rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2 rispetto al placebo quando somministrato in associazione alla terapia preesistente.

Non è stato osservato alcun beneficio per i MACE o per mortalità per qualunque causa.

Una componente dell'endpoint secondario combinato, l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, si è verificata più frequentemente nel gruppo trattato con saxagliptin (3,5%) rispetto al placebo (2,8%), con significatività statistica nominale a favore del placebo [HR=1,27; (IC 95% 1,07; 1,51); p=0,007]. Fattori clinicamente rilevanti predittivi di un aumento del rischio relativo con saxagliptin non possono essere identificati con sicurezza. I soggetti ad alto rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, indipendentemente dal trattamento assegnato, possono essere identificati conoscendo i fattori di rischio per insufficienza cardiaca come un'anamnesi positiva per l'insufficienza cardiaca o una funzione renale ridotta. Tuttavia, i soggetti in trattamento con saxagliptin con anamnesi positiva per insufficienza cardiaca o con funzione renale ridotta al basale non hanno avuto un aumento del rischio rispetto al placebo per gli endpoint primari o secondari combinati o per la mortalità per qualunque causa.

Un altro endpoint secondario, mortalità per qualunque causa, si è verificato con una frequenza del 5,1% nel gruppo trattato con saxagliptin e con una frequenza del 4,6% nel gruppo trattato con placebo. Le morti per cause cardiovascolari sono risultate bilanciate nei gruppi di trattamento. È stato osservato uno squilibrio numerico nelle morti non dovute a cause cardiovascolari, con un numero di eventi maggiore per saxagliptin (1,8%) rispetto al placebo (1,4%) [HR=1,27; (IC 95% 1,00; 1,62); p= 0,051];

Effetti di dapagliflozin su eventi cardiovascolari (DECLARE)
Lo studio *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events* (Effetti di dapagliflozin su eventi cardiovascolari, DECLARE) è stato uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo condotto per determinare l'effetto di dapagliflozin in confronto al placebo sugli esiti cardiovascolari quando aggiunto alla terapia di base in corso. Tutti i pazienti avevano diabete mellito di tipo 2 ed almeno altri due fattori di rischio cardiovascolare addizionali (età ≥ di 55 anni negli uomini o ≥ di 60 anni nelle donne e uno o più tra dislipidemia, ipertensione o consumo attuale di tabacco) oppure una accertata patologia cardiovascolare.

Di 17 160 pazienti randomizzati, 6 974 (40,6%) avevano avuto una accertata patologia cardiovascolare e 10 186 (59,4%) non avevano avuto una accertata patologia cardiovascolare. 8 582 pazienti sono stati randomizzati a 10 mg di dapagliflozin e 8 578 a placebo, e sono stati seguiti per una mediana di 4,2 anni.

L'età media della popolazione dello studio era di 63,9 anni, il 37,4% erano donne. In totale, il 22,4% aveva avuto diabete per ≤ di 5 anni, la durata media del diabete era di 11,9 anni. La HbA1c media era di 8,3% e la media dell'indice di massa corporea (IMC) era di 32,1 kg/m^2.

Al basale, il 10,0% dei pazienti aveva una storia di insufficienza cardiaca. La eGFR media era di 85,2 mL/min/1,73 m^2, il 7,4% dei pazienti aveva un eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2, e il 30,3% dei pazienti aveva micro- o macroalbuminuria (rapporto albumina/creatinina nelle urine [*urine albumin to creatinine ratio,* UACR] da ≥ 30 a ≤ 300 mg/g o > 300 mg/g, rispettivamente).

La maggior parte dei pazienti (98%) usavano uno o più medicinali per il diabete al basale incluse metformina (82%), insulina (41%) e sulfonilurea (43%).

Gli endpoint primari erano il tempo al primo evento del composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus ischemico (MACE) e il tempo al primo evento del composito di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare. Gli endpoint secondari erano un endpoint composito renale e la mortalità per tutte le cause.

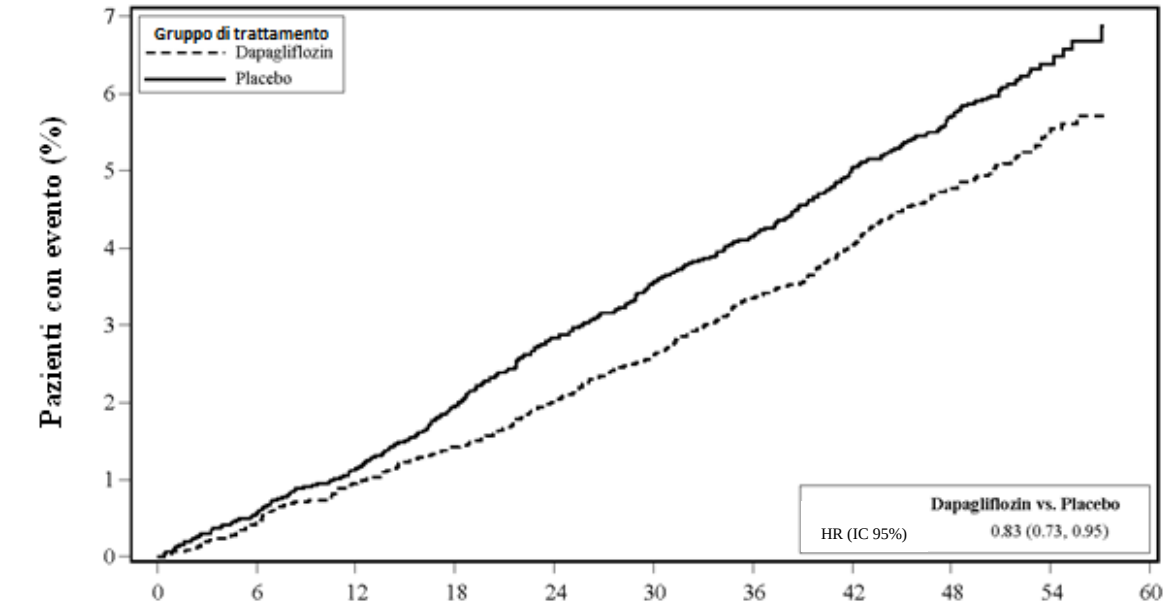
Eventi avversi cardiovascolari maggiori

Dapagliflozin 10 mg ha dimostrato la non inferiorità *versus* il placebo per il composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio e ictus ischemico (p a una coda < 0,001).

Insufficienza cardiaca e morte cardiovascolare
Dapagliflozin 10 mg ha dimostrato superiorità *versus* il placebo nella prevenzione del composito di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o per morte cardiovascolare (Figura 1). La differenza nell'effetto del trattamento era guidata dall'effetto sull'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, senza nessuna differenza in termini di morte cardiovascolare (Figura 2).

Il beneficio del trattamento di dapagliflozin rispetto al placebo è stato osservato sia nei pazienti con sia nei pazienti senza un'accertata patologia cardiovascolare, sia nei pazienti con sia nei pazienti senza insufficienza cardiaca al basale, ed è stato coerente attraverso i sottogruppi chiave, inclusi quelli per età, genere, funzione renale (eGFR) e regione.

Figure 1: Tempo alla prima insorgenza di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o per morte cardiovascolare.



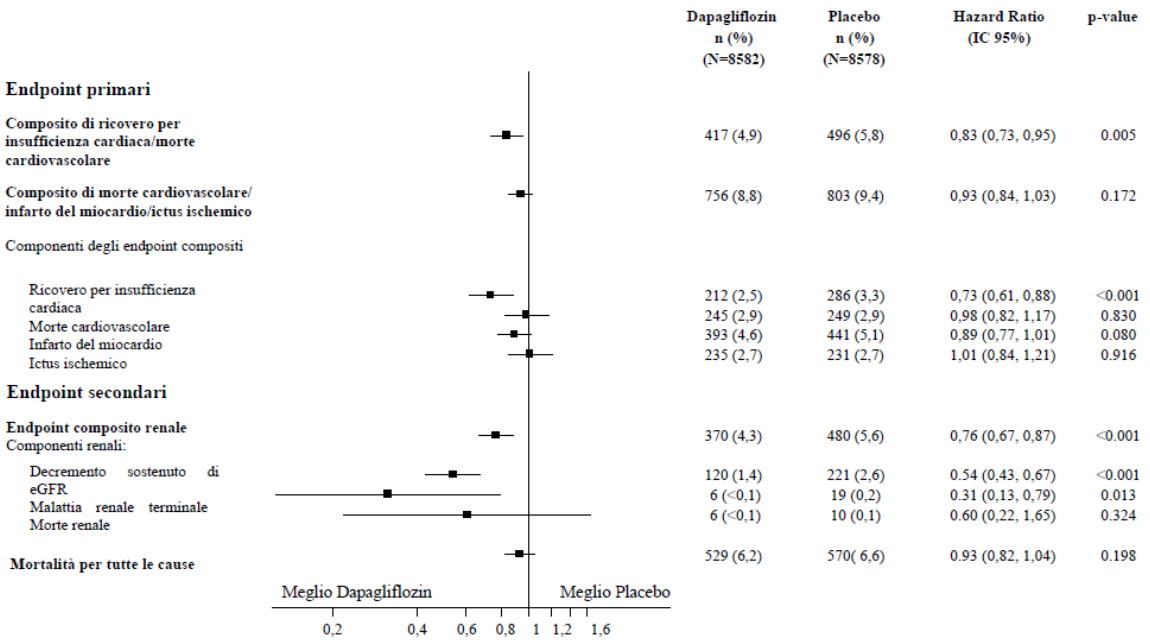
Pazienti a rischio **Mesi dalla randomizzazione**

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

Pazienti a rischio è il numero di pazienti a rischio all'inizio del periodo.
HR=Hazard ratio /rapporto di rischio IC=Confidence interval (intervallo di confidenza).

I risultati sugli endpoint primari e secondari sono illustrati nella Figura 2. La superiorità di dapagliflozin rispetto al placebo non è stata dimostrata per MACE (p=0,172). L'endpoint composito renale e la mortalità per tutte le cause non sono stati testati perciò come parte della procedura di test di conferma.

Figura 2: Effetti del trattamento per gli endpoint compositi primari e dei loro componenti, e per gli endpoint secondari e dei componenti



L'endpoint composito renale definito come: decremento sostenuto confermato ≥ 40% dell'eGFR a eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2 e/o malattia renale allo stadio terminale (dialisi ≥ 90 giorni o trapianto di rene, valore sostenuto confermato di eGFR < 15 mL/min/1,73 m^2) e/o morte renale o cardiovascolare.
Valori-p sono a due code. I valori di p per gli endpoint secondari e per i singoli componenti sono nominali. Il tempo al primo evento è stato analizzato nel modello di rischio proporzionale Cox. Il numero dei primi eventi per i singoli componenti è il numero effettivo dei primi eventi per ciascun componente e non si somma al numero di eventi nell'endpoint composito.
IC=intervallo di confidenza .

Nefropatia
Dapagliflozin ha ridotto l'incidenza degli eventi del composito del decremento sostenuto confermato di eGFR, malattia renale allo stadio terminale, morte renale o cardiovascolare. La differenza tra i gruppi è stata guidata dalle riduzioni degli eventi dei componenti renali; decremento sostenuto di eGFR, malattia renale allo stadio terminale e morte renale (Figura 2).

L'hazard ratio (il rapporto di rischio) per il tempo alla nefropatia (decremento sostenuto di eGFR, malattia renale allo stadio terminale e morte renale) è stato di 0,53 (IC 95% 0,43; 0,66) per dapagliflozin *versus* il placebo.

In aggiunta, dapaglifozin ha ridotto la nuova insorgenza di albuminuria sostenuta (hazard ratio 0,79 [IC 95% 0,72; 0,87]) e ha portato ad una maggiore regressione dellamacroalbuminuria (hazard ratio 1,82 [IC 95% 1,51; 2,20]) in confronto al placebo.

Compromissione renale

Compromissione renale moderata CKD 3A(eGFR da ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m^2)
Dapagliflozin

L'efficacia di dapagliflozin è stata valutata in uno studio dedicato con pazienti diabetici con eGFR ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m^2 che hanno un controllo inadeguato della glicemia con un trattamento abituale. Il trattamento con dapaglifozin ha portato a una diminuzione dell'HbA1c e del peso corporeo rispetto al placebo (Tabella 5).

Tabella 5. Risultati alla settimana 24 di uno studio con dapaglifozin controllato verso placebo in pazienti diabetici con una eGFR ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m2

	Dapagliflozin[a] 10 mg	**Placebo[a]**
N[b]	**159**	**161**
HbA1c (%)		
Valore basale (medio)	8,35	8,03
Variazione dal basale[b]	-0,37	-0,03
Differenza rispetto al placebo[b] (IC 95%)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Peso corporeo (kg)		
Valore basale (medio)	92,51	88,30
Percentuale di variazione rispetto al basale[c]	-3,42	-2,02
Differenza in percentuale rispetto al placebo[c] (IC 95%)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

[a] Metformina o metformina cloridrato fanno parte del trattamento abituale nel 69.4% e 64.0% dei pazienti per i gruppi trattati con dapagliflozin e placebo, rispettivamente.
[b] Media dei minimi quadrati aggiustata per valore basale.
[c] Derivati dalla media dei minimi quadrati aggiustata per valore basale.
* $p \leq 0.001$.

Alla settimana 24, il trattamento con dapagliflozin ha dimostrato una riduzione della glicemia a digiuno (FPG) −1,19 mmol/L (−21,46 mg/dL) rispetto a −0,27 mmol/L (−4,87 mg/dL) per il gruppo placebo ($p \leq 0,001$) e riduzioni della pressione arteriosa sistolica in posizione seduta (SBP) −4,8 mmHg rispetto a −1,7 mmHg per il gruppo placebo ($p < 0,05$).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Qtern in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del diabete tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Associazione di saxagliptin/dapagliflozin: nel complesso i profili farmacocinetici di saxagliptin e dapagliflozin non sono stati influenzati in maniera clinicamente rilevante in caso di somministrazione sotto forma di combinazione a dose fissa, rispetto all'impiego di dosi indipendenti di saxagliptin e dapagliflozin.

Quanto riportato di seguito rispecchia le proprietà farmacocinetiche della combinazione a dose fissa di saxagliptin/dapaglifozin, a meno che sia indicato che i dati riportati riguardano la somministrazione di saxagliptin o dapagliflozin.

È stata confermata la bioequivalenza tra la compressa da 5 mg/10 mg Qtern e le singole compresse di saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg in seguito alla somministrazione di una dose singola in soggetti sani a digiuno. I parametri farmacocinetici di dapagliflozin e saxagliptin e del suo principale metabolita sono risultati simili in soggetti sani e in pazienti affetti da diabete di tipo 2.

La co-somministrazione della combinazione a dose fissa di saxagliptin/dapaglifozin con un pasto ad alto contenuto di grassi diminuisce la C_{max} di dapagliflozin del 35% al massimo e prolunga il T_{max} approssimativamente di 1,5 ore, ma non altera l'AUC, rispetto a quanto riscontrato in condizioni di digiuno. Queste variazioni non sono considerate clinicamente rilevanti. Non è stato osservato alcun effetto del cibo per saxagliptin. Questo medicinale può essere assunto con o senza cibo.

Interazioni con altri medicinali

Associazione di saxagliptin/dapagliflozin: non sono stati condotti studi di interazione con la combinazione a dose fissa di saxagliptin/dapaglifozin e altri medicinali. Tali studi sono stati condotti con i singoli principi attivi.

Saxagliptin: in studi *in vitro*, saxagliptin e il suo principale metabolita non hanno inibito CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4, né hanno indotto CYP1A2, 2B6, 2C9 o 3A4.

Dapagliflozin: in studi *in vitro*, dapagliflozin non ha inibito il citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, né ha indotto CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Pertanto, dapagliflozin presumibilmente non altera la clearance metabolica di medicinali cosomministrati che sono metabolizzati da questi enzimi.

Assorbimento

Saxagliptin: saxagliptin è stato rapidamente assorbito dopo somministrazione orale a digiuno, con una concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di saxagliptin e del suo principale metabolita raggiunta, rispettivamente, entro 2 e 4 ore (T_{max}). I valori di C_{max} e AUC di saxagliptin e del suo principale metabolita aumentavano proporzionalmente all'aumentare della dose di saxagliptin, e questa proporzionalità è stata osservata fino alla dose massima di 400 mg. In seguito alla somministrazione orale di una singola dose orale di 5 mg di saxagliptin in soggetti sani, i valori plasmatici medi di AUC per saxagliptin e del suo principale metabolita sono stati, rispettivamente, di 78 ng h/mL e 214 ng h/mL. I valori delle corrispondenti concentrazioni plasmatiche di C_{max} erano, rispettivamente, di 24 ng/mL e 47 ng/mL. I coefficienti di variazione tra soggetti per la C_{max} e l'AUC di saxagliptin sono stati inferiori al 12%.

Dapagliflozin: dapagliflozin è assorbito in modo rapido ed efficace dopo somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di dapagliflozin vengono raggiunte generalmente entro 2 ore dalla somministrazione in condizioni di digiuno. La media geometrica dei valori di C_{max} e AUC_{τ} di dapagliflozin allo stato stazionario, rilevati in seguito alla somministrazione in singola dose giornaliera di dapagliflozin 10 mg, sono rispettivamente di 158 ng/mL e di 628 ng h/mL. La biodisponibilità orale assoluta di dapagliflozin in seguito alla somministrazione di una dose di 10 mg è del 78%.

Distribuzione

Saxagliptin: il legame *in vitro* di saxagliptin e del suo principale metabolita con le proteine nel siero umano è trascurabile. Quindi, non è atteso che le modifiche dei livelli delle proteine ematiche nelle diverse condizioni di malattia (es. compromissione renale o epatica) alterino la disponibilità di saxagliptin. Il volume di distribuzione di saxagliptin era di 205 L.

Dapagliflozin: dapagliflozin è legato alle proteine per circa il 91%. Il legame con le proteine non è stato alterato in presenza di vari stati di malattia (es. compromissione renale o epatica). Il volume medio di distribuzione di dapagliflozin allo stato stazionario è risultato pari a 118 L.

Biotrasformazione

Saxagliptin: la biotrasformazione di saxagliptin è mediata principalmente dal citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Il principale metabolita attivo di saxagliptin, 5-OH-saxagliptin, è anch'esso un inibitore DPP-4 selettivo, reversibile, competitivo, con una potenza dimezzata rispetto a saxagliptin.

Dapagliflozin: dapagliflozin viene ampiamente metabolizzato, principalmente a dapagliflozin 3-O-glucuronide, che è un metabolita inattivo. Dapagliflozin 3-O-glucuronide o gli altri metaboliti non contribuiscono a produrre gli effetti ipoglicemizzanti. La formazione di dapagliflozin 3-O-glucuronide è mediata da UGT1A9, un enzima presente nel fegato e nel rene, e il processo metabolico mediato da CYP rappresentava una via secondaria di clearance nell'uomo.

Eliminazione

Saxagliptin: i valori di emivita plasmatica medi terminali ($t_{1/2}$) di saxagliptin e del suo principale metabolita sono rispettivamente 2,5 ore e 3,1 ore, mentre il valore medio plasmatico di $t_{1/2}$ per l'inibizione della DPP-4 è stata di 26,9 ore. Saxagliptin viene eliminato sia per via renale sia per via epatica. In seguito alla dose singola di 50 mg di ^{14}C-saxagliptin, il 24%, 36% e 75% della dose sono stati escreti nelle urine, rispettivamente, come saxagliptin, come il suo principale metabolita e come radioattività totale. La media della clearance renale di saxagliptin (~230 mL/min) è risultata superiore rispetto alla velocità media di filtrazione glomerulare stimata (~120 mL/min), suggerendo una qualche escrezione renale attiva.

Dapagliflozin: l'emivita plasmatica terminale media ($t_{1/2}$) di dapagliflozin è stata di 12,9 ore in seguito alla somministrazione di una dose orale singola di dapagliflozin 10 mg in soggetti sani. La clearance sistemica media totale di dapagliflozin, somministrato per via endovenosa, era pari a 207 mL/min. Dapagliflozin e i relativi metaboliti sono eliminati principalmente attraverso l'escrezione urinaria, con meno del 2% come dapagliflozin in forma immodificata.

Linearità

Saxagliptin: la C_{max} e l'AUC di saxagliptin e del suo principale metabolita sono aumentati proporzionalmente alla dose di saxagliptin. Non è stato osservato nessun apprezzabile accumulo né di saxagliptin né del suo principale metabolita con la dose giornaliera ripetuta a qualsiasi livello di dose. Non è stata osservata né dose né tempo-dipendenza della clearance di saxagliptin e del suo principale metabolita nel corso dei 14 giorni di somministrazione di una dose singola giornaliera di saxagliptin in un intervallo di dosaggio da 2,5 mg a 400 mg.

Dapagliflozin: l'esposizione a dapagliflozin è aumentata in modo proporzionale rispetto all'incremento della dose di dapagliflozin nell'intervallo di 0,1-500 mg e il suo profilo farmacocinetico non è mutato nel tempo in seguito a somministrazioni giornaliere ripetute fino a un massimo di 24 settimane.

Popolazioni speciali

Compromissione renale
Saxagliptin: in seguito alla somministrazione di una dose singola di saxagliptin in soggetti con compromissione renale lieve, moderata o severa (o ESRD) classificato in base alla clearance della creatinina, i valori medi dell'AUC di saxagliptin erano rispettivamente 1,2 e fino a 2,1 e 4,5 volte superiori rispetto ai valori dell'AUC rilevati in soggetti con funzione renale normale. Anche i valori dell'AUC di 5-OH-saxagliptin erano aumentati. Il grado di compromissione renale non ha influito sulla C_{max} di saxagliptin o del suo principale metabolita.

Dapagliflozin: allo stato stazionario (20 mg di dapagliflozin somministrati una volta al giorno per 7 giorni), i soggetti con diabete mellito di tipo 2 e compromissione renale lieve, moderata o severa (secondo quanto stabilito in base alla clearance plasmatica dello ioexolo) evidenziavano esposizioni sistemiche medie a dapagliflozin rispettivamente del 32%, del 60% e più dell'87%, rispetto a quelle dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e una funzione renale normale. L'escrezione urinaria di glucosio nelle 24 ore allo stato stazionario è risultata altamente dipendente dalla funzione renale e nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 e una funzione renale normale o compromissione renale lieve, moderata o severa sono stati escreti rispettivamente 85, 52, 18 e 11 g di glucosio/giorno. Non è noto l'impatto dell'emodialisi sull'esposizione a dapagliflozin.

Compromissione epatica
Saxagliptin: nei soggetti con compromissione epatica lieve (classe Child-Pugh A), moderata (classe Child Pugh B) o severa (classe Child-Pugh C), l'esposizione a saxagliptin è stata rispettivamente 1,1, 1,4 e 1,8 volte maggiore, mentre l'esposizione a BMS-510849 (metabolita di saxagliptin) è stata, rispettivamente, 22%, 7% e 33% più bassa rispetto a quella osservata nei soggetti sani.

Dapagliflozin: nei soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (Classi Child-Pugh A e B), valori medi di C_{max} e AUC di dapagliflozin erano rispettivamente fino al 12% e 36% maggiori, rispetto a quelli rilevati nei soggetti sani di controllo appaiati. Queste differenze non sono state considerate clinicamente significative. Nei soggetti con compromissione epatica severa (Classe Child-Pugh C), i valori medi di C_{max} e AUC di dapagliflozin erano rispettivamente del 40% e del 67% superiori rispetto ai controlli sani appaiati.

Anziani
Saxagliptin: i pazienti anziani (65-80 anni) hanno mostrato un aumento di circa il 60% dell'AUC di saxagliptin rispetto ai pazienti giovani (18-40 anni). Questo non è considerato clinicamente significativo; pertanto, non è raccomandato un adattamento della dose di saxagliptin sulla base della sola età.

Dapagliflozin: non risulta alcun incremento clinicamente significativo nell'esposizione in base unicamente all'età nei soggetti fino a 70 anni; tuttavia, si può prevedere un aumento dell'esposizione dovuto a una diminuzione della funzione renale correlata all'età. Non sono disponibili dati sufficienti per poter trarre conclusioni in merito all'esposizione nei pazienti di età > 70 anni.

Sesso
Saxagliptin: le donne hanno evidenziato valori dell'esposizione sistemica di saxagliptin più alti del 25% circa. Non sono state osservate differenze clinicamente significative in relazione ai parametri farmacocinetici di saxagliptin tra gli uomini e le donne.

Dapagliflozin: l'AUC_{ss} media di dapagliflozin nelle donne è stata stimata superiore del 22% circa rispetto a quella rilevata negli uomini.

Etnia
Saxagliptin: l'etnia non è stata identificata come una covariata stasticamente significativa rispetto alla clearance apparente di saxagliptin e del suo metabolita.

Dapagliflozin: non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nelle esposizioni sistemiche tra i soggetti di etnia Bianca, Nera o Asiatica.

Peso corporeo
Saxagliptin: il peso corporeo ha avuto un impatto esiguo e clinicamente non significativo sull'esposizione a saxagliptin. Le donne hanno mostrato valori di esposizione sistemica a saxagliptin circa il 25% più alti, questa differenza non è considerata clinicamente rilevante.

Dapagliflozin: è stato riscontrato che l'esposizione a dapagliflozin diminuisce con l'aumentare del peso corporeo. Di conseguenza, i pazienti con un peso corporeo ridotto possono avere talvolta un'esposizione aumentata e i soggetti con un peso corporeo elevato possono avere talvolta un'esposizione ridotta. Tuttavia, le differenze relative all'esposizione non sono state considerate clinicamente significative.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici sia di saxagliptin sia di dapagliflozin non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, genotossicità, carcinogenicità.

Nella scimmia *cynomolgus* saxagliptin ha prodotto lesioni cutanee reversibili (croste, ulcerazioni e necrosi) alle estremità (coda, dita, scroto e/o naso). La dose senza effetto osservabile (*no observed effect level*, NOEL) per le lesioni è 1 e 2 volte l'esposizione umana, rispettivamente, a saxagliptin e al principale metabolita, alla dose umana raccomandata di 5 mg/die (recommended human dose, RHD). La rilevanza clinica delle lesioni cutanee non è nota; comunque, non sono state osservate lesioni cutanee nell'uomo.

Ad esposizioni 7 volte l'RHD, in tutte le specie sono state riportate osservazioni correlate al sistema immunitario di iperplasia linfoide minima, non progressiva, nella milza, nei linfonodi e nel midollo osseo senza conseguenze.

Saxagliptin causa tossicità gastrointestinale nei cani, con la comparsa di sangue/muco nelle feci ed enteropatia alle dosi più alte con NOEL pari a 4 e 2 volte l'esposizione umana rispettivamente per saxagliptin e il suo princiaple metabolita all'RHD. Gli effetti sul peso corporeo della prole sono stati rilevati fino al giorno postnatale 92 e fino al 120, rispettivamente, in maschi e femmine.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Sono stati osservati effetti di saxagliptin sulla fertilità nei maschi e nelle femmine di ratto alle alte dosi che hanno causato segni di palese tossicità. Saxagliptin non è risultato teratogeno a nessuna dose valutata in ratti e conigli. A dosi elevate nei ratti, saxagliptin ha causato una riduzione dell'ossificazione (un ritardo dello sviluppo) del bacino fetale e diminuito peso corporeo fetale (in presenza di tossicità materna), con NOEL 303 e 30 volte l'esposizione umana per saxagliptin ed il principale metabolita, rispettivamente, alla RHD. Nei conigli, l'effetto di saxagliptin è stato limitato a variazioni scheletriche minori osservate solo a dosi tossiche per la madre (NOEL 158 e 224 volte superiore all'esposizione umana per saxagliptin ed il principale metabolita, rispettivamente, alla RHD). In uno studio di sviluppo pre- e postnatale nei ratti, saxagliptin ha causato una diminuzione del peso dei cuccioli a dosi tossiche per la madre, con NOEL 488 e 45 volte l'esposizione umana per saxagliptin ed il principale metabolita, rispettivamente, alla RHD. Gli effetti sul peso corporeo della prole sono stati rilevati fino al giorno postnatale 92 e fino al 120, rispettivamente, in maschi e femmine.

La somministrazione diretta di dapagliflozin in ratti giovani appena svezzati e l'esposizione indiretta nel corso dell'ultima fase della gravidanza (corrispondente al secondo e al terzo trimestre di gravidanza rispetto allo sviluppo renale nell'uomo) e durante l'allattamento sono associate ciascuna a un aumento dell'incidenza e/o della gravità delle dilatazioni tubulari e pelviche renali nella progenie.

Nell'ambito di uno studio condotto su animali giovani, quando dapagliflozin è stato somministrato direttamente a ratti giovani a partire dal 21° giorno fino al 90° giorno successivo alla nascita, sono state rilevate dilatazioni tubulari e pelviche renali (in associazione ad aumenti dose-correlati del peso dei reni e a ingrossamento macroscopico dei reni) a tutti i livelli di dose; le esposizioni dei cuccioli alla dose più bassa testata erano ≥ 15 volte la dose massima raccomandata nell'uomo. Le dilatazioni della pelvi renale e tubulari, osservate negli animali giovani, non sono completamente scomparse entro il periodo approssimativo di recupero pari a 1 mese.

Dapagliflozin è stato somministrato nelle femmine di ratto a partire dal 6° giorno di gestazione fino al 21° giorno postnatale e i cuccioli sono stati esposti indirettamente *in utero* e per tutto il periodo dell'allattamento. È stato osservato un aumento dell'incidenza o della gravità della dilatazione della pelvi renale nella progenie adulta di madri trattate, benché soltanto alla dose massima testata (a esposizioni delle madri e dei cuccioli a dapagliflozin rispettivamente 1415 volte e 137 volte i valori osservati nell'uomo alla dose massima raccomandata nell'uomo [*maximum recommended human dose*, MRHD]). L'ulteriore tossicità sullo sviluppo era limitata a riduzioni dose-correlate del peso corporeo dei cuccioli ed è stata osservata soltanto a dosi ≥ 15 mg/kg/die (esposizioni dei cuccioli ≥ 29 volte i valori osservati nell'uomo alla dose massima raccomandata nell'uomo, MRHD). La tossicità nelle madri è risultata evidente soltanto alla dose massima testata ed era limitata a riduzioni transitorie del peso corporeo e del consumo di cibo alla somministrazione della dose. Il livello senza effetti avversi osservabili (*no observed adverse effect level*, NOAEL) per la tossicità sullo sviluppo è associato a un'esposizione sistemica materna 19 volte i valori osservati nell'uomo alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD).

In studi sullo sviluppo embrio-fetale condotti su conigli, dapagliflozin non ha causato alcuna forma di tossicità nelle madri o sullo sviluppo a qualsiasi dose testata; il dosaggio massimo testato è stato associato a un'esposizione sistemica 1 191 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD).

Nei ratti, dapagliflozin non è risultato embrioletale né teratogeno ad esposizioni fino a 1 441 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460i)
Croscarmellosa sodica (E468)
Lattosio
Magnesio stearato (E470b)
Silice tipo dentale (E551)

Film di rivestimento

Alcool poli(vinilico) (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Titanio biossido (E171)
Talco (E553b)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

Inchiostro

Gomma lacca
Indaco-carminio lacca-alluminio (E132).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni particolari di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PA/Alu/PVC-Alu.
Confezione da 14, 28 e 98 compresse rivestite con film in blister calendarizzati.
Confezione da 30 compresse rivestite con film in blister.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1108/001 14 compresse rivestite con film
EU/1/16/1108/002 28 compresse rivestite con film
EU/1/16/1108/003 98 compresse rivestite con film
EU/1/16/1108/004 30 compresse rivestite con film

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione : 15 Luglio 2016
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

18 Luglio 2024

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali https://www.ema.europa.eu