

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Qtern 5 mg/10 mg, comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient du chlorhydrate de saxagliptine équivalent à 5 mg de saxagliptine et du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine.

### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 40 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés pelliculés marron clair à marron, biconvexes, ronds, de 0,8 cm, portant l'impression à l'encre bleue "5/10" d'un côté et "1122" de l'autre côté.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Qtern, association fixe de saxagliptine et de dapagliflozine, est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 :

- Afin d'améliorer le contrôle glycémique quand la metformine et / ou un sulfamide hypoglycémiant (SU) et l'un des composants de Qtern ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat,
- pour les patients déjà traités par l'association libre de dapagliflozine et de saxagliptine.

(Voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations étudiées).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La dose recommandée est d'un comprimé de 5 mg de saxagliptine/10 mg de dapagliflozine une fois par jour (voir rubriques 4.5 et 4.8).

#### Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose du médicament et qu'il reste  $\geq 12$  heures avant la dose suivante, il doit prendre la dose. Si le patient oublie de prendre une dose du médicament et qu'il reste  $< 12$  heures avant la dose suivante, le patient doit sauter la dose, puis prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

#### Populations particulières

##### *Insuffisance rénale*

Qtern ne doit pas être initié chez les patients avec un débit de filtration glomérulaire (DFG)  $< 60$  mL/min et doit être arrêté en présence d'un DFG constamment inférieur à 45 mL/min. Il ne doit pas non plus être utilisé chez les patients avec une insuffisance rénale terminale (IRT) (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

Aucun ajustement de la dose n'est recommandé en fonction de la fonction rénale.

#### *Insuffisance hépatique*

Ce médicament peut être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée doivent être évalués avant et pendant le traitement.

Il n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

#### *Patients âgés ( $\geq 65$ ans)*

Aucun ajustement de la dose n'est recommandé en fonction de l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent toutefois être pris en compte (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité d'emploi et l'efficacité de ce médicament chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Qtern est pris par voie orale, une fois par jour. Il peut être pris à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1 ou antécédents de réaction d'hypersensibilité grave, incluant réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angio-œdème, avec tout inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) ou tout inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) (voir rubriques 4.4, 4.8 et 6.1).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Pancréatite aiguë

L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë ; douleur abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, ce médicament doit être arrêté ; si le diagnostic d'une pancréatite aiguë est confirmé, il ne doit pas être repris. La prudence s'impose chez les patients avec un antécédent de pancréatite.

Lors de l'expérience en post-commercialisation avec la saxagliptine, des cas d'effets indésirables de pancréatite aiguë ont été rapportés spontanément (voir rubrique 4.8).

#### Insuffisance rénale

L'efficacité glycémique de la dapagliflozine dépend de la fonction rénale et l'efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFG < 60 mL/min), une plus forte proportion de patients traités par dapagliflozine ont eu des effets indésirables à type d'augmentation de la créatinine, du phosphore, de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et d'hypotension comparé au placebo. Ce médicament ne doit pas être initié chez les patients avec un DFG < 60 mL/min) et doit être arrêté en présence d'un DFG constamment inférieur à 45 mL/min. L'association saxagliptine/dapagliflozine à dose fixe n'a pas été étudiée dans le cadre d'une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) ou d'une insuffisance rénale terminale (IRT).

Un suivi de la fonction rénale est recommandé comme suit :

- Avant l'initiation de ce médicament et au moins une fois par an après (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2).
- Avant l'initiation de traitements concomitants pouvant réduire la fonction rénale et périodiquement après.
- Pour une fonction rénale proche d'une insuffisance rénale modérée, au moins 2 à 4 fois par an. Si la fonction rénale diminue constamment à un DFG < 45 mL/min, le traitement par ce médicament doit être arrêté.

#### Utilisation chez les patients à risque de déplétion volémique et/ou d'hypotension

En raison du mécanisme d'action de la dapagliflozine, ce médicament augmente la diurèse, ce qui pourrait entraîner une baisse modérée de la pression artérielle observée dans les études cliniques (voir rubrique 5.1). Celle-ci pourrait être plus prononcée chez les patients avec des glycémies très élevées.

Une attention particulière devra être portée aux patients pour lesquels une baisse de la pression artérielle induite par la dapagliflozine peut représenter un risque, comme les patients sous traitement antihypertenseur avec un antécédent d'hypotension ou les patients âgés.

En cas de conditions intercurrentes qui peuvent entraîner une déplétion volémique (par exemple : une maladie gastro-intestinale), une surveillance attentive de l'état d'hydratation (par exemple : examen clinique, mesure de la pression artérielle, bilans biologiques incluant l'hématocrite et les électrolytes) est recommandée. Une interruption temporaire du traitement par ce médicament est recommandée chez les patients qui développent une déplétion volémique jusqu'à correction de la déplétion (voir rubrique 4.8).

#### Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

L'expérience des essais cliniques chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique est limitée. L'exposition à la dapagliflozine et à la saxagliptine est augmentée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2). L'association saxagliptine/dapagliflozine à dose fixe peut être utilisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée doivent être évalués avant et pendant le traitement. Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

#### Acidocétose diabétique

De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), certains menaçant le pronostic vital et des cas d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par inhibiteurs du SGLT2, dont la dapagliflozine. Dans un certain nombre de cas, le tableau clinique était atypique, les taux de glycémie n'étant que modérément augmentés, ne dépassant pas 14 mmol/litres (250 mg/dL). On ne sait pas si l'ACD a plus de probabilité de survenir en cas d'administration de doses plus fortes de dapagliflozine.

Le risque d'acidocétose diabétique doit être envisagé en cas de survenue de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleur abdominale, soif intense, difficulté à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. Les patients doivent être évalués immédiatement en cas de survenue de ces symptômes, quel que soit le taux de glycémie.

Le traitement par ce médicament doit être immédiatement arrêté chez les patients avec une suspicion ou un diagnostic d'ACD.

Le traitement doit être interrompu chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes ou des pathologies médicales aiguës graves. La surveillance des corps cétoniques est recommandée chez ces patients. Le contrôle de la cétonémie (taux de cétone dans le sang) est préféré à la cétonurie (taux de cétone dans l'urine). Le traitement par la dapagliflozine ne peut être repris que quand les taux de corps cétoniques sont normaux et après stabilisation de l'état du patient.

Avant de débiter un traitement par ce médicament, les facteurs prédisposant à l'acidocétose diabétique dans les antécédents du patient doivent être pris en compte.

Les patients susceptibles de présenter un risque accru d'ACD sont notamment les patients avec une faible réserve de cellules bêta fonctionnelles (par exemple, patients diabétiques de type 2 avec un taux faible de peptide C ou un diabète auto-immun latent (LADA) de l'adulte ou patients avec un antécédent de pancréatite), les patients dont l'état conduit à une réduction de la prise alimentaire ou à une déshydratation sévère, les patients chez qui les doses d'insuline sont réduites et les patients avec des besoins accrus en insuline en raison d'une maladie aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'une consommation excessive d'alcool. Les inhibiteurs du SGLT2 doivent être utilisés avec prudence chez ces patients.

La reprise du traitement par inhibiteur du SGLT2 chez les patients avec un antécédent d'ACD sous traitement par inhibiteur du SGLT2 n'est pas recommandée, sauf si un autre facteur déclenchant manifeste a été identifié et corrigé.

La sécurité et l'efficacité de l'association saxagliptine/dapagliflozine à dose fixe chez les patients atteints de diabète de type 1 n'ont pas été établies et elle ne doit pas être utilisée chez ces patients. Dans les études avec la dapagliflozine chez les patients atteints du diabète de type 1, l'ACD a été fréquemment rapportée.

#### Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

Des cas de fasciite nécrosante du périnée (aussi appelée «gangrène de Fournier») survenus après mise sur le marché ont été rapportés chez des patients de sexe masculin et féminin prenant des inhibiteurs du SGLT2 (voir rubrique 4.8). Cet événement rare mais grave et mettant potentiellement en jeu le pronostic vital des patients nécessite une intervention chirurgicale et un traitement antibiotique en urgence.

Il convient de recommander aux patients de consulter un médecin s'ils développent des symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises. Il convient de garder à l'esprit que la fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, le traitement par Qtern doit être interrompu et un traitement rapide (comprenant des antibiotiques et un débridement chirurgical) doit être instauré.

#### Réactions d'hypersensibilité

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité grave à un inhibiteur de la DPP-4 ou un inhibiteur du SGLT2 (voir rubrique 4.3).

Au cours de l'expérience post-commercialisation, incluant des cas de notification spontanées et des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation de la saxagliptine : réactions graves d'hypersensibilité incluant réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angio-œdème. En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité grave, ce médicament doit être arrêté. L'événement devra être évalué et un traitement alternatif du diabète devra être instauré (voir rubrique 4.8).

#### Infections des voies urinaires

L'excrétion urinaire de glucose peut être associée à un risque accru d'infection des voies urinaires ; une interruption temporaire de ce médicament doit donc être envisagée lors du traitement d'une pyélonéphrite ou d'un sepsis urinaire.

#### Patients âgés ( $\geq 65$ ans)

Les patients âgés peuvent avoir un risque plus élevé de déplétion volémique et sont plus susceptibles d'être traités par des diurétiques.

Les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une altération de la fonction rénale et/ou d'être traités par des médicaments antihypertenseurs qui peuvent provoquer des modifications de la fonction rénale tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II de type 1 (ARA II). Les mêmes recommandations concernant la surveillance de la fonction rénale s'appliquent aux patients âgés comme à tous les autres patients (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1).

L'expérience clinique de ce médicament chez les patients âgés de 65 ans et plus est limitée et elle est très limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus.

### Affections cutanées

Des lésions cutanées ulcératives et nécrotiques ont été rapportées chez les singes au niveau des extrémités dans les études de toxicologie non clinique avec la saxagliptine (voir rubrique 5.3). Aucune augmentation de l'incidence des lésions cutanées n'a été observée lors des essais cliniques de la saxagliptine. Des cas de rash ont été rapportés avec la classe des inhibiteurs de la DPP-4 depuis leur commercialisation. Les rashes sont également mentionnés comme un effet indésirable de ce médicament (voir rubrique 4.8). Par conséquent, conformément aux soins de routine des patients diabétiques, la surveillance des affections cutanées, telles que des cloques, une ulcération ou un rash est recommandée.

### Pemphigoïde bulleuse

Des cas de pemphigoïde bulleuse postérieurs à la commercialisation et nécessitant une hospitalisation ont été rapportés avec l'utilisation d'inhibiteurs de DPP-4, y compris la saxagliptine. Dans les cas signalés, les patients ont généralement répondu à un traitement immunosuppresseur topique ou systémique et à l'arrêt de l'inhibiteur de DPP4. Si un patient développe des cloques ou des érosions en recevant de la saxagliptine et si une pemphigoïde bulleuse est suspectée, ce médicament doit être interrompu et une orientation vers un dermatologue doit être envisagée pour réaliser le diagnostic et apporter le traitement approprié (voir rubrique 4.8).

### Insuffisance cardiaque

La dapagliflozine n'a fait l'objet d'aucune étude clinique chez des patients de classe NYHA IV. L'expérience de la saxagliptine chez les patients de classe NYHA III-IV est limitée.

Dans l'étude SAVOR, une légère augmentation du taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été observée dans le groupe des patients traités par la saxagliptine comparé au groupe placebo, bien qu'une relation causale n'ait pas été établie (voir rubrique 5.1). Une analyse complémentaire n'a pas montré d'effet différent en fonction des classes NYHA.

La prudence est recommandée lorsque l'association saxagliptine/dapagliflozine à dose fixe est utilisée chez des patients qui ont des facteurs de risque connus d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, tels qu'un antécédent d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale modérée à sévère. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une insuffisance cardiaque et de la nécessité de signaler immédiatement de tels symptômes.

### Arthralgie

Des cas de douleurs articulaires, pouvant être sévères, ont été rapportés en post-commercialisation pour les inhibiteurs de la DPP-4 (voir rubrique 4.8). Des patients ont eu un soulagement des symptômes à l'arrêt du médicament et d'autres ont eu une réapparition des symptômes à la reprise du même ou d'un autre inhibiteur de la DPP-4. La survenue des symptômes à la suite du début du

traitement peut être rapide ou peut survenir après des durées de traitement plus longues. Si un patient présente une douleur articulaire sévère, la poursuite du traitement doit être évaluée pour chaque cas.

#### Patients immunodéprimés

Les patients immunodéprimés, tels que les patients ayant subi une transplantation d'organe ou les patients atteints d'un syndrome de l'immunodéficience humaine, n'ont pas été étudiés dans le programme clinique de la saxagliptine. L'efficacité et le profil de tolérance de l'association saxagliptine/dapagliflozine à dose fixe n'ont pas été établis chez ces patients.

#### Amputations des membres inférieurs

Une augmentation du nombre de cas d'amputation des membres inférieurs (principalement de l'orteil) a été observée au cours d'études cliniques à long terme actuellement menées avec un autre inhibiteur de SGLT2. On ignore s'il s'agit d'un effet de classe. Comme pour tous les patients diabétiques, il est important de sensibiliser les patients sur l'importance des soins préventifs de routine pour les pieds.

#### Utilisation avec des médicaments connus pour engendrer une hypoglycémie

La saxagliptine et la dapagliflozine peuvent individuellement augmenter le risque d'hypoglycémie en cas d'association avec un sécrétagogue de l'insuline. C'est pourquoi une dose plus faible du sécrétagogue de l'insuline (sulfamide hypoglycémiant) peut être nécessaire afin de réduire le risque d'hypoglycémie, lors d'une utilisation en association à ce médicament (voir rubrique 4.8).

#### Bilan urinaire

En raison du mécanisme d'action de la dapagliflozine, les patients prenant ce médicament auront un test de glucose urinaire positif.

#### Utilisation avec les inducteurs puissants du CYP3A4

L'utilisation d'inducteurs du CYP3A4 comme la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine peut réduire l'effet hypoglycémiant de ce médicament. Le contrôle glycémique doit être évalué lorsque Qtern est utilisé de façon concomitante avec un inducteur puissant du CYP3A4/5 (voir rubrique 4.5).

#### Lactose

Les comprimés contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

#### Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Interactions pharmacodynamiques

##### Diurétiques

La dapagliflozine peut majorer l'effet des diurétiques thiazidiques et des diurétiques de l'anse et peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension (voir rubrique 4.4).

#### Utilisation avec des médicaments connus pour engendrer une hypoglycémie

Une dose plus faible du sécrétagogue de l'insuline (sulfamide hypoglycémiant) peut être nécessaire afin de réduire le risque d'hypoglycémie, lors d'une utilisation en association à ce médicament (voir rubrique 4.4).

#### Interactions pharmacocinétiques

*Saxagliptine* : Le métabolisme de la saxagliptine est principalement médié par le cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

*Dapagliflozine* : Le métabolisme de la dapagliflozine se fait essentiellement via une réaction de glucuronoconjugaison médiée par l'UDP glucuronosyltransférase 1A9 (UGT1A9).

#### Interactions avec d'autres antidiabétiques oraux ou médicaments cardiovasculaires

*Saxagliptine* : La saxagliptine n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la dapagliflozine, de la metformine, du glibenclamide, de la pioglitazone, de la digoxine, du diltiazem ou de la simvastatine. Ces médicaments n'ont pas modifié la pharmacocinétique de la saxagliptine ou de son principal métabolite actif.

*Dapagliflozine* : La dapagliflozine n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la saxagliptine, de la metformine, de la pioglitazone, de la sitagliptine, du glimépiride, du voglibose, de l'hydrochlorothiazide, du bumétanide, du valsartan ou de la simvastatine. Ces médicaments n'ont pas modifié la pharmacocinétique de la dapagliflozine.

#### Effet des autres médicaments sur la saxagliptine ou la dapagliflozine

*Saxagliptine* : L'administration concomitante de la saxagliptine avec le diltiazem, un inhibiteur modéré du CYP3A4/5, a augmenté la  $C_{max}$  et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 63 % et de 2,1 fois, et les valeurs correspondantes pour le métabolite actif ont été diminuées respectivement de 44 % et 34 %. Les effets pharmacocinétiques ne sont pas cliniquement significatifs et ne nécessitent pas un ajustement de la dose.

L'administration concomitante de la saxagliptine avec le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4/5, a augmenté la  $C_{max}$  et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 62 % et de 2,5 fois, et les valeurs correspondantes pour le métabolite actif ont été diminuées respectivement de 95 % et 88 %. Les effets pharmacocinétiques ne sont pas cliniquement significatifs et ne nécessitent pas un ajustement de la dose.

L'administration concomitante de la saxagliptine avec la rifampicine, un inducteur puissant de CYP3A4/5, a réduit la  $C_{max}$  et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 53 % et de 76 %. L'exposition à son métabolite actif et l'inhibition plasmatique de l'activité DPP-4 dans l'intervalle de dose n'étaient pas influencées par la rifampicine (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante de saxagliptine et d'inducteurs du CYP3A4/5 autres que la rifampicine (tels que la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital et la phénytoïne) n'a pas été étudiée et pourrait entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de saxagliptine et une augmentation des concentrations de son métabolite principal. Le contrôle glycémique doit être évalué avec attention lorsque la saxagliptine est utilisée de façon concomitante avec un inducteur puissant du CYP3A4/5.

Au cours d'études cliniques réalisées chez des sujets sains, ni la pharmacocinétique de la saxagliptine ni celle de son principal métabolite n'ont été modifiées de manière significative par la metformine, le glibenclamide, la pioglitazone, la digoxine, la simvastatine, l'oméprazole, les antiacides ou la famotidine.

*Dapagliflozine* : Suite à la co-administration de la dapagliflozine avec la rifampicine (un inducteur de différents transporteurs actifs et substances métabolisantes), une baisse de 22 % de l'exposition systémique à la dapagliflozine (ASC) a été observée, mais sans effet cliniquement significatif sur l'excrétion urinaire du glucose sur 24 heures. Aucun ajustement posologique n'est recommandé.



Aucun effet cliniquement pertinent avec d'autres inducteurs (par exemple la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital) n'est attendu.

Suite à la co-administration de la dapagliflozine avec l'acide méfénamique (un inhibiteur de l'UGT1A9), une augmentation de 55 % de l'exposition systémique à la dapagliflozine a été observée, mais sans effet cliniquement significatif sur l'excrétion urinaire du glucose sur 24 heures.

#### Effet de la saxagliptine ou de la dapagliflozine sur les autres médicaments

*Saxagliptine* : La saxagliptine n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la metformine, du glibenclamide (un substrat du CYP2C9), de la pioglitazone [un substrat (majeur) du CYP2C8 et (mineur) du CYP3A4], de la digoxine (un substrat de la P-gp), de la simvastatine (un substrat du CYP3A4), des composants actifs d'une association de contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et norgestimate), du diltiazem ou du kétoconazole.

*Dapagliflozine* : Lors d'études d'interactions, principalement à dose unique, menées chez des sujets sains, la dapagliflozine n'a pas modifié la pharmacocinétique de la metformine, de la pioglitazone [un substrat (majeur) du CYP2C8 et (mineur) du CYP3A4], de la sitagliptine, du glimépiride (un substrat du CYP2C9), de l'hydrochlorothiazide, du bumétanide, du valsartan, de la digoxine (un substrat de la P-gp) ou de la warfarine (S-warfarine, un substrat du CYP2C9), ou les effets anticoagulants de la warfarine mesurés par l'INR. L'association d'une seule dose de dapagliflozine 20 mg et de simvastatine (un substrat du CYP3A4) a entraîné une augmentation de 19 % de l'ASC de la simvastatine et de 31 % de l'ASC de la simvastatine acide. L'augmentation de l'exposition à la simvastatine et à la simvastatine acide n'est pas considérée comme cliniquement significative.

#### Interférence avec le test 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

L'évaluation du contrôle glycémique par le test 1,5-AG n'est pas recommandée étant donné que les mesures du 1,5-AG sont non fiables pour l'évaluation du contrôle glycémique chez les patients prenant des inhibiteurs du SGLT2. L'utilisation de méthodes alternatives pour l'évaluation du contrôle glycémique est conseillée.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la saxagliptine et de la dapagliflozine chez la femme enceinte. Des études de la saxagliptine effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à de fortes doses (voir rubrique 5.3). Des études de la dapagliflozine chez le rat ont révélé une toxicité pour le rein en développement durant la période correspondant aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse humaine (voir rubrique 5.3). Par conséquent, Qtern ne doit pas être utilisé durant la grossesse. Si une grossesse est détectée, le traitement par Qtern devra être interrompu.

### Allaitement

On ne sait pas si la saxagliptine et la dapagliflozine et/ou leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Des études chez l'animal ont montré que la saxagliptine et/ou son métabolite sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence une excrétion de la dapagliflozine/de ses métabolites dans le lait, ainsi que des effets pharmacologiquement induits dans le cadre de l'allaitement (voir rubrique 5.3). Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu. Qtern ne doit pas être utilisé durant l'allaitement.

### Fertilité

L'effet de la saxagliptine et de la dapagliflozine sur la fertilité humaine n'a pas été étudié. La dapagliflozine n'a entraîné aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles, quelle que soit la dose

testée. Des effets sur la fertilité ont été observés chez les rats mâles et femelles à fortes doses produisant des signes apparents de toxicité (voir rubrique 5.3).

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Qtern n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines, il convient de tenir compte du fait que des sensations vertigineuses ont été rapportées dans les études avec l'utilisation combinée de la saxagliptine et de la dapagliflozine. De plus, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque Qtern est administré en association à d'autres antidiabétiques connus pour provoquer une hypoglycémie (par exemple : sulfamides hypoglycémiant).

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de tolérance de la saxagliptine plus dapagliflozine

L'association de la saxagliptine 5 mg et de la dapagliflozine 10 mg chez 1 169 adultes atteints de diabète de type 2 (DT2) avec un contrôle glycémique inadéquat sous metformine a été évaluée dans trois études cliniques de phase III, multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* un comparateur actif/un placebo, en groupes parallèles, jusqu'à 52 semaines (voir rubrique 5.1). L'analyse poolée de tolérance a porté sur 3 groupes de traitement : saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine (492 patients), saxagliptine plus metformine (336 patients) et dapagliflozine plus metformine (341 patients). Le profil de tolérance de l'association de saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine a été comparable aux effets indésirables identifiés pour les composantes individuelles respectives.

Les effets indésirables associés à Qtern les plus fréquemment rapportés sont les infections des voies respiratoires supérieures (très fréquent), l'hypoglycémie lorsqu'il est utilisé avec SU (très fréquent) et les infections des voies urinaires (fréquent). Une acidocétose diabétique peut survenir rarement (voir rubrique 4.4).

##### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau 1. Le profil de sécurité est basé sur les données poolées de tolérance des études cliniques de l'association saxagliptine/dapagliflozine, et également sur les essais cliniques, sur les études de sécurité post-autorisation et sur l'expérience post-commercialisation avec les composants seuls. Les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes (SOC) et par fréquence. Les catégories de fréquence ont été définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 1. Compilation des effets indésirables rapportés**

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent <sup>A</sup>	Peu fréquent <sup>B</sup>	Rare	Très rare	Indéterminée
<b>Infections et infestations</b>	Infection des voies respiratoires supérieures <sup>1</sup>	Infection des voies urinaires <sup>2</sup> , vulvovaginite, balanite et infection génitale associée <sup>3</sup> , gastroentérite <sup>D</sup>	Infection fongique		Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) <sup>C,F,7</sup>	
<b>Affections du système immunitaire</b>			Réactions d'hypersensibilité <sup>C</sup>	Réactions anaphylactiques incluant choc anaphylactique <sup>C</sup>		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent <sup>A</sup>	Peu fréquent <sup>B</sup>	Rare	Très rare	Indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie <sup>D</sup> (quand utilisé avec SU)	Dyslipidémie <sup>4</sup>	Déplétion volémique <sup>F</sup> , soif	Acidocétose diabétique <sup>F,G,7</sup>		
Affections du système nerveux		Céphalées, sensations vertigineuses				
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale <sup>C</sup> , diarrhée, dyspepsie <sup>D</sup> , gastrite <sup>D</sup> , nausées <sup>C</sup> , vomissements <sup>D</sup>	Constipation, sécheresse buccale, pancréatite <sup>C</sup>			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash <sup>5</sup>	Dermatite <sup>C</sup> , prurit <sup>C</sup> , urticaire <sup>C</sup>	Angio-œdème <sup>C</sup>		Pemphigoïde bulleuse <sup>C,7</sup>
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie, douleur dorsale, myalgie <sup>D</sup>				
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie, polyurie <sup>D,5</sup>	Nycturie			
Affections des organes de reproduction et du sein			Dysfonctionnement érectile, prurit génital, prurit vulvogénital			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue <sup>D</sup> , œdème périphérique <sup>D</sup>				
Investigations		Diminution de la clairance rénale de la créatinine pendant le traitement initial <sup>F</sup> , augmentation de l'hématocrite <sup>E</sup>	Élévation de la créatininémie pendant le traitement initial <sup>F</sup> , élévation de l'urémie, perte de poids			

<sup>A</sup> Effets indésirables rapportés chez  $\geq 2$  % des patients traités par l'utilisation combinée de saxagliptine + dapagliflozine dans l'analyse poolée de tolérance ou, s'ils ont été rapportés chez  $< 2$  % des patients dans l'analyse poolée de tolérance, ils sont basés sur les données relatives aux composantes individuelles de l'association.

<sup>B</sup> Les fréquences de tous les effets indésirables peu fréquents sont basées sur les données relatives aux composantes individuelles de l'association.

<sup>C</sup> Effet indésirable provenant des données de surveillance en post-commercialisation de la saxagliptine ou de la dapagliflozine.

<sup>D</sup> Effets indésirables rapportés chez  $\geq 2$  % des patients avec l'une ou l'autre des composantes individuelles de l'association et chez  $\geq 1$  % par rapport au placebo mais pas dans l'analyse poolée.

<sup>E</sup> Des valeurs de l'hématocrite  $> 55$  % ont été rapportées chez 1,3 % des sujets traités par la dapagliflozine 10 mg *versus* 0,4 % de sujets sous placebo.

<sup>F</sup> La fréquence est basée sur les événements du programme clinique de la dapagliflozine.

<sup>G</sup> Rapportée dans le cadre de l'étude des effets cardiovasculaires avec la dapagliflozine conduite chez des patients atteints de diabète de type 2 (DECLARE). La fréquence est basée sur le taux annuel.

<sup>1</sup> L'infection des voies respiratoires supérieures inclut les termes préférés suivants : rhinopharyngite, grippe, infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite, rhinite, sinusite, pharyngite bactérienne, amygdalite, amygdalite aiguë, laryngite, pharyngite virale et infection virale des voies respiratoires supérieures.

- <sup>2</sup> L'infection des voies urinaires inclut les termes préférés suivants : infection des voies urinaires, infection des voies urinaires par *Escherichia*, pyélonéphrite et prostatite.
- <sup>3</sup> La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent les termes préférés suivants : infection mycosique vulvovaginale, balanoposthite, infection génitale fongique, infection vaginale et vulvovaginite.
- <sup>4</sup> La dyslipidémie inclut les termes préférés suivants : dyslipidémie, hyperlipidémie, hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie.
- <sup>5</sup> Le rash a été rapporté lors de l'utilisation de la saxagliptine et la dapagliflozine en post-commercialisation. Les termes préférés rapportés dans les essais cliniques de la dapagliflozine incluaient par ordre de fréquence : rash, rash généralisé, éruption prurigineuse, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash pustuleux, rash vésiculeux, et rash érythémateux.
- <sup>6</sup> La polyurie inclut les termes préférés suivants : polyurie et pollakiurie.
- <sup>7</sup> Voir rubrique 4.4.
- SU = sulfamide hypoglycémiant

## Description d'effets indésirables sélectionnés

### Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées

*Association saxagliptine/dapagliflozine* : Les événements indésirables de vulvovaginite, balanite et infections génitales associées, rapportés dans l'analyse poolée de tolérance, reflètent le profil de tolérance de la dapagliflozine. Des événements indésirables d'infection génitale ont été rapportés chez 3,0 % des patients du groupe saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine, 0,9 % des patients du groupe saxagliptine plus metformine et 5,9 % des patients du groupe dapagliflozine plus metformine. La majorité des infections génitales ont été rapportées chez des femmes (84 % des patients avec une infection génitale), elles ont été d'intensité légère ou modérée, sans récurrence et la majorité des patients ont poursuivi le traitement.

Des cas de phimosis/phimosis acquis ont été rapportés avec la dapagliflozine concomitamment à des infections génitales et, dans certains cas, une circoncision a été nécessaire.

### Hypoglycémie

Dans l'analyse poolée de la sécurité d'emploi, l'incidence globale des hypoglycémies (tous les événements rapportés, y compris ceux avec une glycémie à jeun [GAJ] mesurée par le laboratoire central  $\leq 3,9$  mmol/l) était de 2,0 % chez les patients traités par dapagliflozine 10 mg et saxagliptine 5 mg plus metformine (traitement en association), de 0,6 % dans le groupe saxagliptine plus metformine, et de 2,3 % dans le groupe dapagliflozine plus metformine.

Dans une étude de 24 semaines comparant l'association de saxagliptine et dapagliflozine plus metformine avec ou sans SU *versus* le traitement par insuline plus metformine avec ou sans SU, les taux d'incidence globale des hypoglycémies chez les patients sans traitement de fond par SU étaient de 12,7 % pour l'association contre 33,1 % pour l'insuline. Les taux d'incidence globale des hypoglycémies dans deux études de 52 semaines comparant le traitement en association au glimépiride (SU) étaient les suivants : pour la 1<sup>ère</sup> étude, 4,2 % pour le traitement en association *versus* 27,9 % pour le traitement par glimépiride plus metformine *versus* 2,9 % pour le traitement par dapagliflozine plus metformine ; pour la 2<sup>e</sup> étude, 18,5 % pour le traitement en association *versus* 43,1 % pour le traitement par glimépiride plus metformine.

### Déplétion volémique

*Association saxagliptine/dapagliflozine* : Des événements évocateurs d'une déplétion volémique (hypotension, déshydratation et hypovolémie) ont été rapportés chez 2 patients (0,4 %) dans le groupe saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine (1 événement indésirable grave [EIG] de syncope et 1 EI de diminution de la diurèse) et chez 3 patients (0,9 %) dans le groupe dapagliflozine plus metformine (2 EI de syncope et 1 EI d'hypotension).

### Événements liés à une diminution de la fonction rénale

*Association saxagliptine/dapagliflozine* : Dans l'analyse poolée de tolérance, l'incidence des événements indésirables liés à une diminution de la fonction rénale a été de 2,0 % chez les patients du groupe saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine, 1,8 % chez les patients du groupe

saxagliptine plus metformine et de 0,6 % chez les patients du groupe dapagliflozine plus metformine. Les patients avec des événements indésirables d'insuffisance rénale avaient des valeurs moyennes du DFGe à l'inclusion plus basses, de 61,8 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> contre 93,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> dans la population générale. La majorité des événements ont été considérés comme non graves, ils étaient d'intensité légère ou modérée et ils se sont résolus. La variation du DFGe moyen à la semaine 24 par rapport à l'inclusion a été de -1,17 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le groupe saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine, -0,46 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le groupe saxagliptine plus metformine et 0,81 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le groupe dapagliflozine plus metformine.

*Dapagliflozine* : Les effets indésirables à type d'augmentation de la créatinine ont été rapportés pour la dapagliflozine en tant que composant seul. Les augmentations de la créatininémie ont généralement été transitoires pendant le traitement en continu ou réversibles à l'arrêt du traitement.

#### Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

Des cas de gangrène de Fournier ont été rapportés en post-commercialisation chez des patients prenant des inhibiteurs de SGLT2, incluant la dapagliflozine (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude des effets cardiovasculaires (DECLARE) avec la dapagliflozine conduite chez 17 160 patients avec un diabète de type 2 et avec un temps médian d'exposition de 48 mois, un total de 6 cas de gangrène de Fournier ont été rapportés, un dans le groupe traité par la dapagliflozine et 5 dans le groupe placebo.

#### Acidocétose diabétique

Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine (DECLARE), avec une durée d'exposition médiane de 48 mois, des événements de type ACD ont été rapportés chez 27 patients du groupe dapagliflozine 10 mg et chez 12 patients du groupe placebo. Les événements sont survenus de manière homogène tout au long de la période d'étude. Sur les 27 patients ayant présenté des événements de type ACD dans le groupe dapagliflozine, 22 recevaient également un traitement par insuline au moment de l'événement. Les facteurs déclenchants de l'ACD étaient ceux attendus pour une population de patients atteints de diabète de type 2 (voir rubrique 4.4).

#### Infections des voies urinaires

*Association saxagliptine/dapagliflozine* : Dans l'analyse poolée de tolérance, les infections des voies urinaires (IVU) étaient équilibrées dans les 3 groupes de traitement : 5,7 % dans le groupe saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine, 7,4 % dans le groupe saxagliptine plus metformine et 5,6 % dans le groupe dapagliflozine plus metformine. Un patient du groupe saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine a présenté un EIG de pyélonéphrite et a arrêté le traitement. La majorité des infections des voies urinaires ont été rapportées chez des femmes (81 % des patients avec une IVU) ; elles étaient d'intensité légère ou modérée, d'apparition unique et la majorité des patients ont poursuivi le traitement.

#### Observations biologiques

##### *Diminution du nombre de lymphocytes*

*Saxagliptine* : Dans 5 études contrôlées *versus* placebo poolées, une légère diminution du nombre absolu de lymphocytes a été observée, environ 100 cellules/ $\mu$ l *versus* placebo. Le nombre moyen de lymphocytes est resté stable lors d'une administration quotidienne allant jusqu'à 102 semaines. Cette diminution moyenne n'a pas été associée à des effets indésirables cliniquement significatifs.

##### *Lipides*

*Association saxagliptine/dapagliflozine* : Les données des groupes de traitement par la saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine des 3 études de phase 3 ont montré des tendances à des augmentations moyennes en pourcentage par rapport à l'inclusion (arrondies au dixième le plus proche) du cholestérol total (C-Total) (comprises entre 0,4 % et 3,8 %), du LDL-C (comprises entre 2,1 % et 6,9 %) et du HDL-C (comprises entre 2,3 % et 5,2 %), avec des diminutions moyennes en pourcentage par rapport à l'inclusion des triglycérides (comprises entre -3,0 % et -10,8 %).

## Populations particulières

### Patients âgés

*Association saxagliptine/dapagliflozine* : Parmi les 1 169 patients traités dans les 3 études cliniques répertoriés dans les données poolées de tolérance, 1 007 patients (86,1 %) étaient âgés de < 65 ans, 162 patients (13,9 %) étaient âgés de ≥ 65 ans et 9 patients (0,8 %) étaient âgés de ≥ 75 ans. D'une manière générale, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients de ≥ 65 ans ont été similaires à ceux rapportés chez les patients de < 65 ans. L'expérience thérapeutique est limitée chez les patients âgés de 65 ans et plus et très limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Aucune information n'est disponible sur le surdosage de l'association saxagliptine/dapagliflozine à dose fixe. En cas de surdosage, un traitement symptomatique adapté doit être administré en fonction de l'état clinique du patient.

### Saxagliptine

La saxagliptine n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc ou la fréquence cardiaque à des doses orales allant jusqu'à 400 mg par jour pendant 2 semaines (80 fois la dose recommandée). La saxagliptine et son principal métabolite sont éliminés par hémodialyse (23 % de la dose en 4 heures).

### Dapagliflozine

La dapagliflozine n'a pas montré de toxicité chez les sujets sains pour des doses orales uniques jusqu'à 500 mg (soit 50 fois la dose maximale recommandée chez l'homme). Ces sujets présentaient des taux de glucose détectables dans l'urine pendant une durée dose-dépendante (au moins 5 jours pour la dose de 500 mg), sans aucun cas de déshydratation, d'hypotension ou de déséquilibre électrolytique et sans effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc. L'incidence d'hypoglycémie était similaire à celle du placebo. Lors des études cliniques au cours desquelles des doses quotidiennes jusqu'à 100 mg (soit 10 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) étaient administrées pendant 2 semaines à des sujets sains et à des patients diabétiques de type 2, l'incidence d'hypoglycémie était légèrement plus élevée que celle du placebo et n'était pas dose-dépendante. Le taux d'événements indésirables incluant la déshydratation ou l'hypotension étaient comparable au placebo, et aucune modification dose-dépendante cliniquement significative n'a été observée pour les paramètres biologiques, incluant les électrolytes sériques et les biomarqueurs de la fonction rénale. L'élimination de la dapagliflozine par hémodialyse n'a pas été étudiée.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le traitement du diabète, associations d'hypoglycémifiants oraux, Code ATC : A10BD21

#### Mécanisme d'action

Ce médicament associe la saxagliptine et la dapagliflozine qui ont des mécanismes d'action différents et complémentaires afin d'améliorer le contrôle glycémique. La saxagliptine, par l'inhibition sélective de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), augmente la sécrétion d'insuline glucose-dépendante (effet

incrétine). La dapagliflozine, un inhibiteur sélectif du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), inhibe la réabsorption rénale du glucose indépendamment de l'insuline. Les actions des deux médicaments sont régulées par le taux de glycémie.

La saxagliptine est un inhibiteur très puissant ( $K_i$  : 1,3 nM), sélectif, réversible et compétitif de la DPP-4, une enzyme responsable de la dégradation des hormones incrétines. Cela entraîne une augmentation glucose-dépendante de la sécrétion d'insuline, réduisant ainsi les concentrations de glucose à jeun et postprandiales.

La dapagliflozine est un inhibiteur très puissant ( $K_i$  : 0,55 nM), sélectif et réversible du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). La dapagliflozine bloque la réabsorption du glucose filtré à partir du segment S1 du tubule rénal, diminuant efficacement la glycémie indépendamment du glucose et de l'insuline. La dapagliflozine améliore la glycémie à jeun et postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose et en favorisant ainsi son excrétion urinaire. L'augmentation de l'excrétion urinaire du glucose avec l'inhibition du SGLT2 est associée à une diurèse osmotique et peut entraîner une réduction de la PA systolique.

### Effets pharmacodynamiques

Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'administration de saxagliptine a entraîné l'inhibition de l'activité enzymatique de la DPP-4 pendant une période de 24 heures. L'inhibition plasmatique de l'activité de la DPP-4 par la saxagliptine pendant au moins 24 heures après administration orale de saxagliptine est due à une puissance élevée, une affinité élevée et une liaison importante au site actif. Après une charge orale de glucose, cette inhibition de la DPP-4 a entraîné une multiplication par 2 à 3 des concentrations circulantes du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et du glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP), une diminution des concentrations de glucagon et une augmentation de la capacité de réponse au glucose des cellules bêta, entraînant une élévation des concentrations du peptide-C et de l'insuline. L'élévation de l'insuline sécrétée par les cellules bêta pancréatiques et la diminution du glucagon sécrété par les cellules alpha pancréatiques ont été associées à une diminution de la glycémie à jeun et une diminution des variations de la glycémie après une charge orale de glucose ou un repas.

L'effet glycosurique de la dapagliflozine est observé après la première dose, reste effectif durant l'intervalle posologique de 24 heures et se poursuit pendant la durée du traitement. Des augmentations de la quantité de glucose excrétée dans l'urine ont été observées chez les sujets sains et chez les patients atteints de diabète de type 2 suite à l'administration de la dapagliflozine. Près de 70 g de glucose ont été excrétés dans l'urine chaque jour (soit 280 kcal/jour) avec une dose quotidienne de 10 mg de dapagliflozine administrée pendant 12 semaines à des patients atteints de diabète de type 2. Des signes d'excrétion durable du glucose ont été constatés chez des patients atteints de diabète de type 2 et ayant reçu 10 mg/jour de dapagliflozine pendant 2 ans. L'excrétion urinaire de l'acide urique a également augmenté de manière transitoire (pendant 3 à 7 jours) et a été accompagnée d'une diminution durable de la concentration sérique d'acide urique. À 24 semaines, la diminution de la concentration sérique d'acide urique était comprise entre -48,3 à -18,3 micromoles/L (de -0,87 à -0,33 mg/dL).

### Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité et l'efficacité de l'association à doses fixes de 5 mg de saxagliptine/10 mg de dapagliflozine ont été évaluées dans trois études cliniques de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* un comparateur actif/un placebo, chez 1 169 patients adultes atteints de diabète de type 2. Une étude de la saxagliptine et la dapagliflozine en association à la metformine a été conduite sur une période de 24 semaines. Deux études en association, qui ont ajouté soit la dapagliflozine à la saxagliptine plus metformine soit la saxagliptine à la dapagliflozine plus metformine, ont également été conduites sur une période de 24 semaines, suivie d'une période d'extension du traitement de 28 semaines. Le profil de tolérance de l'association de saxagliptine plus

dapagliflozine dans ces études conduites sur une période allant jusqu'à 52 semaines a été comparable aux profils de tolérance des composantes individuelles de l'association.

### Contrôle glycémique

#### Traitement concomitant par la saxagliptine et la dapagliflozine chez des patients avec un contrôle inadéquat sous metformine

Au total, 534 patients adultes atteints de diabète de type 2 avec un contrôle glycémique inadéquat sous metformine seule ( $HbA1c \geq 8\%$  et  $\leq 12\%$ ) ont participé à cette étude de supériorité de 24 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* un comparateur actif, afin de comparer l'association de saxagliptine et de dapagliflozine ajoutée de façon concomitante à la metformine *versus* la saxagliptine (inhibiteur de la DPP-4) ou la dapagliflozine (inhibiteur du SGLT2) ajoutée à la metformine. Les patients ont été randomisés dans l'un des trois groupes de traitement en double aveugle pour recevoir la saxagliptine 5 mg et la dapagliflozine 10 mg ajoutées à la metformine, la saxagliptine 5 mg et un placebo ajoutés à la metformine ou la dapagliflozine 10 mg et un placebo ajoutés à la metformine.

Le groupe saxagliptine et dapagliflozine a obtenu des réductions significativement plus importantes de l'HbA1c *versus* le groupe saxagliptine ou le groupe dapagliflozine à 24 semaines (voir le tableau 2).

**Tableau 2. HbA1c à la semaine 24 dans l'étude contrôlée *versus* un produit actif comparant l'association de saxagliptine et de dapagliflozine ajoutée de façon concomitante à la metformine *versus* la saxagliptine ou la dapagliflozine ajoutée à la metformine**

Paramètre d'efficacité	Saxagliptine 5 mg + dapagliflozine 10 mg + metformine N = 179 <sup>2</sup>	Saxagliptine 5 mg + metformine N = 176 <sup>2</sup>	Dapagliflozine 10 mg + metformine N = 179 <sup>2</sup>
<b>HbA1c (%) à la semaine 24<sup>1</sup></b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,93	9,03	8,87
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée <sup>3</sup> ) (Intervalle de confiance [IC] 95 %)	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Différence par rapport à la saxagliptine + metformine (moyenne ajustée <sup>3</sup> ) (IC 95 %)	-0,59 <sup>4</sup> (-0,81, -0,37)	-	-
Différence par rapport à la dapagliflozine + metformine (moyenne ajustée <sup>3</sup> ) (IC 95 %)	-0,27 <sup>5</sup> (-0,48, -0,05)	-	-

<sup>1</sup>. LRM = Analyse de mesures répétées en longitudinale (en utilisant les valeurs avant le traitement de secours).

<sup>2</sup>. Patients randomisés et traités

<sup>3</sup>. Moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale.

<sup>4</sup>. Valeur de  $p < 0,0001$ .

<sup>5</sup>. Valeur de  $p = 0,0166$ .

La majorité des patients de cette étude avaient une valeur initiale de l'HbA1c  $> 8\%$  (voir le tableau 3). L'association de saxagliptine et de dapagliflozine ajoutée à la metformine a systématiquement entraîné des réductions de l'HbA1c plus importantes quelle que soit la valeur initiale de l'HbA1c *versus* la saxagliptine seule ou la dapagliflozine seule ajoutée à la metformine. Dans une analyse séparée en sous-groupes prédéfinis, les réductions moyennes de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale ont généralement été plus importantes chez les patients avec des valeurs initiales de l'HbA1c plus élevées.



**Tableau 3. Analyse en sous-groupes de l'HbA1c à la semaine 24 en fonction de la valeur initiale de l'HbA1c chez les patients randomisés**

Traitements	Variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale en fonction de la valeur initiale de l'HbA1c		
	< 8,0 %	≥ 8 % to < 9,0 %	≥ 9,0 %
Saxagliptine + Dapagliflozine + Metformine Variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale (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)
Saxagliptine + Metformine Variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale (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)
Dapagliflozine + Metformine Variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale (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 = nombre de patients sans valeur initiale manquante et avec une valeur à la semaine 24.

*Proportion de patients atteignant une valeur de l'HbA1c < 7 %*

Quarante-et-un virgule quatre pour cent (41,4 %) (IC 95 % [34,5, 48,2]) de patients du groupe traité par l'association de saxagliptine et de dapagliflozine ont atteint des taux d'HbA1c inférieurs à 7 % *versus* 18,3 % (IC 95 % [13,0, 23,5]) des patients du groupe saxagliptine et 22,2 % (IC 95 % [16,1, 28,3]) des patients du groupe dapagliflozine.

*Dapagliflozine ajoutée à la saxagliptine plus metformine chez les patients avec un contrôle inadéquat*

Une étude de 24 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, a comparé l'ajout séquentiel de 10 mg de dapagliflozine à 5 mg de saxagliptine et à la metformine *versus* l'ajout d'un placebo à 5 mg de saxagliptine (inhibiteur de la DPP-4) et à la metformine chez des patients atteints de diabète de type 2 avec un contrôle glycémique inadéquat (HbA1c ≥ 7 % et ≤ 10,5 %). Trois cent vingt (320) patients ont été randomisés en proportions égales dans le groupe de traitement par la dapagliflozine ajoutée à la saxagliptine plus metformine et dans le groupe de traitement par placebo plus saxagliptine plus metformine. Les patients qui terminaient la période d'étude initiale de 24 semaines étaient éligibles pour entrer dans une extension à long terme contrôlée de l'étude de 28 semaines (52 semaines).

Le groupe avec ajout séquentiel de la dapagliflozine à la saxagliptine et à la metformine a obtenu des réductions statistiquement significatives (valeur de  $p < 0,0001$ ) plus importantes de l'HbA1c *versus* le groupe avec ajout séquentiel du placebo à la saxagliptine plus metformine à 24 semaines (voir le tableau 4). L'effet sur l'HbA1c observé à la semaine 24 a été maintenu à la semaine 52.

*Saxagliptine ajoutée à la dapagliflozine plus metformine chez les patients avec un contrôle inadéquat*

Une étude de 24 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, conduite chez des patients atteints de diabète de type 2 avec un contrôle glycémique inadéquat (HbA1c ≥ 7 % et ≤ 10,5 %) sous metformine et dapagliflozine seules, a comparé l'ajout séquentiel de 5 mg de saxagliptine à 10 mg de dapagliflozine et à la metformine *versus* l'ajout d'un placebo à 10 mg de dapagliflozine et à la metformine. Cent cinquante-trois (153) patients ont été randomisés dans le groupe de traitement par la saxagliptine ajoutée à la dapagliflozine plus metformine et 162 patients ont

été randomisés dans le groupe de traitement par placebo ajouté à la dapagliflozine plus metformine. Les patients qui terminaient la période d'étude initiale de 24 semaines étaient éligibles pour entrer dans une extension à long terme contrôlée de l'étude de 28 semaines (52 semaines). Le profil de tolérance de la saxagliptine ajoutée à la dapagliflozine plus metformine dans la période de traitement à long terme a été cohérent avec celui observé précédemment dans l'expérience des études cliniques lors de l'étude du traitement concomitant et avec celui observé dans la période de traitement de 24 semaines de cette étude.

Le groupe avec ajout séquentiel de la saxagliptine à la dapagliflozine et à la metformine a obtenu des réductions statistiquement significatives (valeur de  $p < 0,0001$ ) plus importantes de l'HbA1c *versus* le groupe avec ajout séquentiel du placebo à la dapagliflozine plus metformine à 24 semaines (voir le tableau 4). L'effet sur l'HbA1c observé à la semaine 24 a été maintenu à la semaine 52.

**Tableau 4. Variation de l'HbA1c à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale en excluant les données après l'administration d'un traitement de secours chez les patients randomisés – études MB102129 et CV181168**

Paramètre d'efficacité	Essais cliniques avec ajout séquentiel			
	Étude MB102129		Étude CV181168	
	Dapagliflozine 10 mg ajoutée à la saxagliptine 5 mg + metformine (N = 160) <sup>†</sup>	Placebo + saxagliptine 5 mg + metformine (N = 160) <sup>†</sup>	Saxagliptine 5 mg ajoutée à la dapagliflozine 10 mg + metformine (N = 153) <sup>†</sup>	Placebo + dapagliflozine 10 mg + metformine (N = 162) <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%) à la semaine 24*</b>				
Valeur initiale (moyenne)	8,24	8,16	7,95	7,85
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée <sup>‡</sup> ) (IC 95 %)	-0,82 (-0,96, 0,69)	-0,10 (-0,24, 0,04)	-0,51 (-0,63, -0,39)	-0,16 (-0,28, -0,04)
Différence d'effet sur l'HbA1c Moyenne ajustée (IC 95 %) Valeur de $p$	-0,72 (-0,91, -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52, -0,18) < 0,0001	

\* LRM = Analyse de mesures répétées en longitudinale (en utilisant les valeurs avant le traitement de secours).

<sup>†</sup> N est le nombre de patients randomisés et traités

<sup>‡</sup> Moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale.

### Proportion de patients atteignant une valeur de l'HbA1c < 7 %

La proportion de patients atteignant une valeur de l'HbA1c < 7,0 % à la semaine 24 dans l'étude de la dapagliflozine ajoutée à la saxagliptine plus metformine a été plus élevée dans le groupe dapagliflozine plus saxagliptine plus metformine 38,0 % (IC 95 % [30,9, 45,1]) *versus* le groupe placebo plus saxagliptine plus metformine 12,4 % (IC 95 % [7,0, 17,9]). L'effet sur l'HbA1c observé à la semaine 24 a été maintenu à la semaine 52. La proportion de patients atteignant une valeur de l'HbA1c < 7 % à la semaine 24 dans l'étude de la saxagliptine ajoutée à la dapagliflozine plus metformine a été plus élevée dans le groupe saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine 35,3 % (IC 95 % [28,2, 42,2]) *versus* le groupe placebo plus dapagliflozine plus metformine 23,1 % (IC 95 % [16,9, 29,3]). L'effet sur l'HbA1c observé à la semaine 24 a été maintenu à la semaine 52.

### Poids corporel

Dans l'étude avec traitement concomitant, la variation moyenne ajustée du poids corporel à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale (en excluant les données après l'administration d'un traitement de secours) a été de -2,05 kg (IC 95 % [-2,52, -1,58]) dans le groupe saxagliptine 5 mg plus dapagliflozine 10 mg plus metformine et de -2,39 kg (IC 95 % [-2,87, -1,91]) dans le groupe dapagliflozine 10 mg plus metformine et il n'y a eu aucun changement du poids corporel (0,00 kg) (IC 95 % [-0,48, 0,49]) dans le groupe saxagliptine 5 mg plus metformine.

### Pression artérielle

Le traitement par l'association saxagliptine/dapagliflozine à dose fixe a entraîné une variation de la pression artérielle systolique de -1,3 à -2,2 mmHg et de la pression artérielle diastolique de -0,5 à -1,2 mmHg par rapport aux valeurs initiales en raison de son léger effet diurétique. Les effets modestes de diminution de la PA ont été cohérents dans le temps et des nombres similaires de patients avaient une PA systolique < 130 mmHg ou une PA diastolique < 80 mmHg à la semaine 24 dans tous les groupes de traitement.

### Tolérance cardiovasculaire

Dans l'analyse poolée de 3 études, des événements cardiovasculaires (CV) évalués et confirmés comme événements CV ont été rapportés au total chez 1,0 % des patients dans le groupe saxagliptine plus dapagliflozine plus metformine, 0,6 % dans le groupe saxagliptine plus metformine et 0,9 % dans le groupe dapagliflozine plus metformine.

### Études sur les effets cardiovasculaires chez les patients avec un diabète de type II

Aucune étude sur les effets cardiovasculaires n'a été menée pour évaluer l'association saxagliptine/dapagliflozine.

### Étude SAVOR : évaluation des événements vasculaires chez des patients atteints de diabète sous saxagliptine (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes)

L'étude SAVOR était un essai examinant les résultats CV de 16 492 patients présentant une HbA1c  $\geq 6,5$  % et < 12 % (12 959 présentant une maladie CV établie ; 3 533 présentant uniquement des facteurs de risque multiples), ayant été randomisés pour recevoir la saxagliptine (n = 8 280) ou un placebo (n = 8 212), en complément des soins standard en vigueur localement pour l'HbA1c et les facteurs de risque CV. La population de l'étude a inclus des patients de  $\geq 65$  ans (n = 8 561) et de  $\geq 75$  ans (n = 2 330), présentant une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (n = 13 916) ainsi qu'une altération de la fonction rénale modérée (n = 2 240) ou sévère (n = 336).

Le critère principal de sécurité d'emploi (non-infériorité) et d'efficacité (supériorité) a été un paramètre composite regroupant le délai avant la première survenue de l'un des événements indésirables CV majeurs (*major adverse CV events*, MACE) quel qu'il soit parmi les suivants : mortalité CV, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral ischémique non fatal.

Après un suivi moyen de deux ans, l'étude a atteint son critère principal de tolérance, démontrant ainsi que la saxagliptine en complément d'un traitement de fond en cours n'augmente pas le risque cardiovasculaire chez des patients atteints de diabète de type 2 par rapport au placebo.

Aucun bénéfice n'a été observé sur les MACE ou sur la mortalité toute cause.

Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, l'un des composants du critère composite secondaire, sont survenues plus fréquemment dans le groupe de la saxagliptine (3,5 %) par rapport au groupe placebo (2,8 %), avec une signification statistique nominale en faveur du placebo (HR = 1,27 ; [IC 95 % : 1,07 ; 1,51] ;  $p = 0,007$ ). Aucun facteur clinique pertinent relié à l'augmentation du risque relatif sous saxagliptine n'a pu être identifié de manière certaine. Quel que soit le traitement assigné, les sujets à risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque sont ceux présentant les facteurs de risque connus d'insuffisance cardiaque, notamment des antécédents d'insuffisance cardiaque avant inclusion ou des altérations de la fonction rénale. Cependant, il n'y a pas eu d'augmentation du risque relatif concernant les critères composites principaux, secondaires ou la mortalité entre les patients traités par saxagliptine et ceux traités par placebo, présentant à l'inclusion des antécédents d'insuffisance cardiaque ou des altérations de la fonction rénale.

Un autre critère secondaire, la mortalité toute cause, est survenu à une fréquence de 5,1 % dans le groupe de la saxagliptine et de 4,6 % dans le groupe placebo. La mortalité CV était équilibrée entre les groupes de traitement. Il y avait un déséquilibre numérique pour la mortalité non-CV, avec plus d'événements sous saxagliptine (1,8 %) que sous placebo (1,4 %) [HR = 1,27 ; (IC à 95 % : 1,00 ; 1,62) ;  $p = 0,051$ ].

#### DECLARE (Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events)

DECLARE (*Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events*) était une étude clinique internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, conduite afin de déterminer l'effet de la dapagliflozine par rapport au placebo sur les effets cardiovasculaires lorsque le médicament était ajouté aux traitements standards en cours. Tous les patients présentaient un diabète de type 2 et soit au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire supplémentaires (âge  $\geq 55$  ans chez les hommes ou  $\geq 60$  ans chez les femmes et un ou plusieurs des facteurs suivants : dyslipidémie, hypertension ou tabagisme actif), soit une maladie cardiovasculaire établie.

Sur les 17 160 patients randomisés, 6 974 (40,6 %) présentaient une maladie cardiovasculaire établie et 10 186 (59,4 %) ne présentaient pas de maladie cardiovasculaire établie. 8 582 patients ont été randomisés dans le groupe dapagliflozine 10 mg et 8 578 dans le groupe placebo, et ont été suivis pendant une durée médiane de 4,2 ans.

L'âge moyen des patients dans l'étude était de 63,9 ans, 37,4 % étaient des femmes. En tout, 22,4 % avaient un diabète depuis  $\leq 5$  ans, et l'ancienneté moyenne du diabète était de 11,9 ans. Le taux moyen d'HbA1c était de 8,3 % et l'IMC moyen était de 32,1 kg/m<sup>2</sup>.

À l'inclusion, 10,0 % des patients avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque. Le DFGe moyen était de 85,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 7,4 % des patients avaient un DFGe  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et 30,3 % des patients avaient une micro- ou une macroalbuminurie (rapport albuminurie/créatininurie [RAC]  $\geq 30$  à  $\leq 300$  mg/g ou  $> 300$  mg/g, respectivement).

La plupart des patients (98 %) utilisaient un ou plusieurs médicaments antidiabétiques à l'inclusion, incluant metformine (82 %), insuline (41 %) et sulfamide hypoglycémiant (43 %).

Les critères d'évaluation principaux étaient le délai de survenue du premier événement du critère composite « décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique » (MACE) et le délai de survenue du premier événement du critère composite « hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire ». Les critères d'évaluation secondaires étaient un critère d'évaluation composite rénal et la mortalité toutes causes confondues.

#### *Événements cardiovasculaires majeurs*

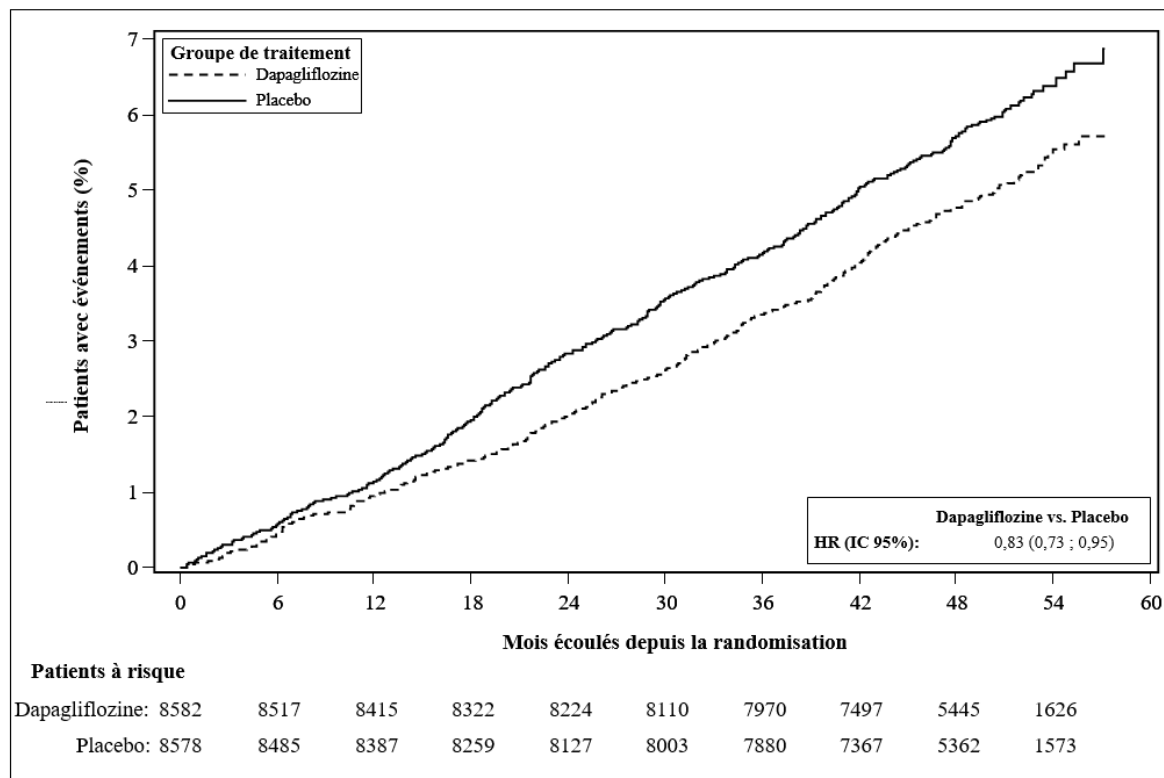
La dapagliflozine 10 mg a démontré sa non-infériorité versus placebo pour le critère composite « décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC ischémique » ( $p$  unilatérale  $< 0,001$ ).

### Insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire

La dapagliflozine 10 mg a démontré une supériorité versus placebo dans la prévention du critère composite « hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire » (Figure 1). La différence dans l'effet du traitement était due à l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque sans différence au niveau des décès cardiovasculaires (Figure 2).

Le bénéfice du traitement par dapagliflozine versus placebo a été observé chez les patients avec et sans maladie cardiovasculaire établie, avec et sans insuffisance cardiaque à l'inclusion, et il était cohérent dans tous les sous-groupes clés, constitués en fonction de l'âge, du sexe, de la fonction rénale (DFGe) et de la région.

**Figure 1 : Délai de survenue de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire**

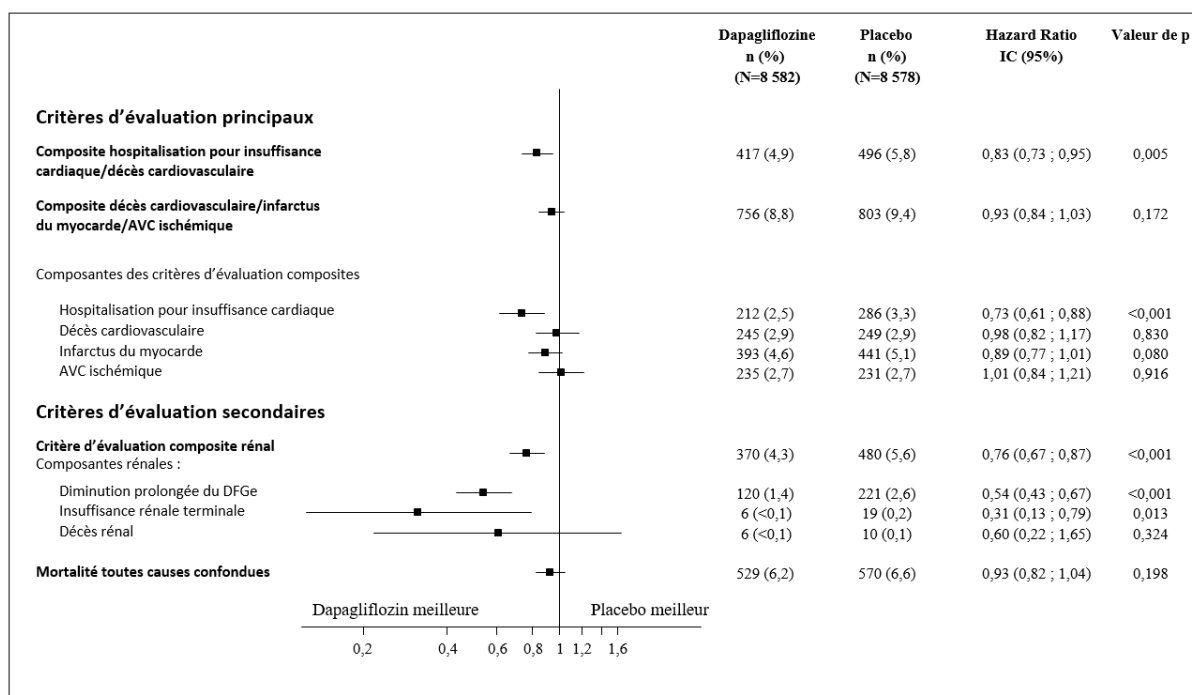


« Patients à risque » correspond au nombre de patients à risque au début de la période.

HR = Hazard ratio IC = intervalle de confiance.

Les résultats des critères d'évaluation des critères principaux et secondaires sont présentés dans la figure 2. La supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo n'a pas été démontrée pour le MACE ( $p=0,172$ ). Le critère composite rénal et la mortalité toutes causes confondues n'ont, de ce fait, pas été testés dans le processus de confirmation.

**Figure 2 : Effets du traitement concernant les critères d'évaluation principaux composites et leurs composantes, et les critères d'évaluation secondaires et leurs composantes**



Le critère d'évaluation composite rénal est défini comme une diminution prolongée confirmée  $\geq 40\%$  du DFGe jusqu'à un DFGe  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et/ou une insuffisance rénale terminale (dialyse  $\geq 90$  jours ou transplantation rénale, valeur du DFGe confirmée prolongée  $<15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et/ou un décès rénal ou cardiovasculaire.

Les valeurs p sont bilatérales. Les valeurs p pour les critères d'évaluation secondaires et les composantes individuelles sont nominales. Le délai de survenue du premier événement a été analysé dans un modèle des risques proportionnels de Cox. Le nombre de premiers événements pour les composantes individuelles correspond au nombre effectif de premiers événements pour chaque composante et n'équivaut pas au nombre d'événements du critère d'évaluation composite.

IC = intervalle de confiance.

### Néphropathie

La dapagliflozine a réduit l'incidence des événements du critère composite « diminution confirmée prolongée du DFGe, insuffisance rénale terminale et décès rénal ou cardiovasculaire ». La différence entre les groupes était due à la réduction des événements des composantes rénales ; la diminution prolongée du DFGe, l'insuffisance rénale terminale et les décès de cause rénale (Figure 2).

Le *hazard ratio* pour le délai de survenue d'une néphropathie (diminution du DFGe, insuffisance rénale terminale et décès rénal) était de 0,53 (IC 95 % 0,43 ; 0,66) pour la dapagliflozine *versus* placebo.

De plus, la dapagliflozine a réduit la survenue de nouveaux cas d'albuminurie persistante (*hazard ratio* 0,79 [IC 95 % 0,72 ; 0,87] et a permis une régression plus importante de la macroalbuminurie (*hazard ratio* 1,82 [IC 95 % 1,51 ; 2,20] par rapport au placebo.

### Insuffisance rénale

#### Insuffisance rénale modérée IRC 3A (DFGe $\geq 45$ à $< 60$ mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)

##### Dapagliflozine

L'efficacité de la dapagliflozine a fait l'objet d'une évaluation au cours d'une étude spécifique chez des patients diabétiques avec un DFGe  $\geq 45$  à  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et présentant une glycémie insuffisamment contrôlée avec les traitements standards. Le traitement par la dapagliflozine a permis des diminutions de l'HbA1c et du poids corporel par rapport au placebo (Tableau 5).

**Tableau 5. Résultats à la semaine 24 d'une étude contrôlée comparant la dapagliflozine au placebo chez des patients diabétiques avec un DFGe  $\geq 45$  à  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>**

	Dapagliflozin <sup>a</sup> 10 mg	Placebo <sup>a</sup>
<b>N<sup>b</sup></b>	<b>159</b>	<b>161</b>
<b>HbA1c (%)</b>		
Valeur initiale (moyenne)	8,35	8,03
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>b</sup>	-0,37	-0,03
Différence par rapport au placebo <sup>b</sup> (IC 95%)	-0,34* (-0,53 ; -0,15)	
<b>Poids corporel (kg)</b>		
Valeur initiale (moyenne)	92,51	88,30
Pourcentage de variation par rapport à la valeur initiale <sup>c</sup>	-3,42	-2,02
Différence en pourcentage par rapport au placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-1,43* (-2,15 ; -0,69)	

<sup>a</sup> Les traitements standards comprenaient la metformine ou le chlorhydrate de metformine pour 69,4% et 64,0% des patients dans les groupes recevant respectivement la dapagliflozine et placebo

<sup>b</sup> Moyenne des moindres carrés ajustée par rapport à la valeur initiale

<sup>c</sup> Dérivée de la moyenne des moindres carrés ajustée par rapport à la valeur initiale

\* p<0,001

La dapagliflozine a montré une réduction de la glycémie à jeun (GàJ) à la semaine 24 de -1,19 mmol/L (-21,46 mg/dL) par rapport à -0,27 mmol/L (-4,87 mg/dL) pour le placebo (p = 0,001) et une réduction de la pression artérielle systolique (PAS) en position assise à la semaine 24 de -4,8 mmHg par rapport à une réduction de -1,7 mmHg pour le placebo (p < 0,05).

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Qtern dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

*Association saxagliptine/dapagliflozine* : Globalement, la pharmacocinétique de la saxagliptine et celle de la dapagliflozine n'ont pas été affectées de manière cliniquement pertinente lorsque ces médicaments ont été administrés sous forme d'association à dose fixe comparé aux doses indépendantes de saxagliptine et de dapagliflozine.

Les propriétés pharmacocinétiques suivantes correspondent à l'association saxagliptine/dapagliflozine à dose fixe sauf s'il est indiqué que les données présentées sont issues de l'administration de la saxagliptine ou de la dapagliflozine.

La bioéquivalence a été confirmée entre le comprimé de Qtern 5 mg/10 mg et les comprimés individuels de saxagliptine 5 mg et de dapagliflozine 10 mg après administration unique à jeun chez des sujets sains. La pharmacocinétique de la dapagliflozine et celle de la saxagliptine et de son principal métabolite se sont révélées similaires chez les sujets sains et chez les patients atteints de diabète de type 2.

L'administration de l'association saxagliptine/dapagliflozine à dose fixe avec un repas à forte teneur en graisses réduit la valeur C<sub>max</sub> de la dapagliflozine jusqu'à 35 % et prolonge la valeur T<sub>max</sub> d'environ 1,5 heure, sans toutefois modifier l'ASC par rapport à une prise à jeun. Ces changements ne sont pas

considérés comme cliniquement significatifs. Aucun effet de la prise d'aliments n'a été observé pour la saxagliptine. Ce médicament peut être administré indifféremment au cours ou en dehors des repas.

### Interactions avec d'autres médicaments

*Association saxagliptine/dapagliflozine* : Aucune étude d'interaction n'a été conduite avec l'association saxagliptine/dapagliflozine à dose fixe et d'autres médicaments. Des études d'interaction ont été conduites avec les substances actives individuelles.

*Saxagliptine* : Au cours d'études *in vitro*, la saxagliptine et son principal métabolite n'ont pas inhibé le CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4 ; ils ne sont pas non plus inducteurs du CYP1A2, 2B6, 2C9 ou 3A4.

*Dapagliflozine* : Lors d'études *in vitro*, la dapagliflozine n'a ni inhibé les cytochromes P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni induit les CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Ainsi, la dapagliflozine ne devrait pas modifier la clairance métabolique des médicaments coadministrés et métabolisés par ces enzymes.

### Absorption

*Saxagliptine* : La saxagliptine a été rapidement absorbée après administration orale à jeun, les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) de saxagliptine et de son principal métabolite ayant été atteintes en respectivement 2 et 4 heures ( $T_{max}$ ). Les valeurs de  $C_{max}$  et d'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite ont augmenté proportionnellement à l'augmentation de la dose de saxagliptine, et cette proportionnalité à la dose était observée à des doses allant jusqu'à 400 mg. Après administration d'une dose orale unique de 5 mg de saxagliptine à des sujets sains, les valeurs d'ASC plasmatique moyenne pour la saxagliptine et son principal métabolite ont été de 78 ng·h/mL et de 214 ng·h/mL, respectivement. Les valeurs de  $C_{max}$  plasmatique correspondantes étaient de 24 ng/mL et 47 ng/mL, respectivement. Les coefficients de variation intra-individuels pour la  $C_{max}$  et l'ASC de la saxagliptine ont été inférieurs à 12 %.

*Dapagliflozine* : La dapagliflozine est rapidement et bien absorbée après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales de dapagliflozine ( $C_{max}$ ) sont généralement atteintes dans les 2 heures suivant la prise à jeun. Les moyennes géométriques des valeurs  $C_{max}$  et  $ASC\tau$  à l'état d'équilibre avec une dose quotidienne de 10 mg de dapagliflozine ont été respectivement de 158 ng/mL et 628 ng/mL. La biodisponibilité orale absolue de la dapagliflozine après administration d'une dose de 10 mg atteint 78 %.

### Distribution

*Saxagliptine* : *In vitro*, la liaison aux protéines de la saxagliptine et de son principal métabolite dans le sérum humain est négligeable. En conséquence, des modifications des taux sanguins de protéines dans certaines maladies (par exemple, insuffisance rénale ou hépatique) ne sont pas susceptibles de modifier la distribution de la saxagliptine. Le volume de distribution de la saxagliptine était de 205 L.

*Dapagliflozine* : La dapagliflozine est liée à environ 91% aux protéines. La liaison protéique n'a pas été modifiée dans diverses conditions pathologiques (par exemple, insuffisance rénale ou hépatique). Le volume moyen de distribution de la dapagliflozine à l'état d'équilibre était de 118 L.

### Biotransformation

*Saxagliptine* : La biotransformation de la saxagliptine est principalement médiée par le cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Le principal métabolite actif de la saxagliptine, 5-OH-saxagliptine, est également un inhibiteur compétitif, sélectif et réversible de la DPP-4, dont la puissance est égale à 50 % de celle de la saxagliptine.



*Dapagliflozine* : La dapagliflozine est largement métabolisée, principalement sous forme de 3-O-glucuronide de dapagliflozine, un métabolite inactif. Le 3-O-glucuronide de dapagliflozine ou les autres métabolites ne contribuent pas aux effets hypoglycémiant. La formation du 3-O-glucuronide de dapagliflozine est médiée par l'UGT1A9, une enzyme présente dans le foie et les reins. Le métabolisme médié par le CYP était considéré comme une voie de clairance mineure chez l'homme.

### Élimination

*Saxagliptine* : Les valeurs moyennes de demi-vie terminale ( $t_{1/2}$ ) plasmatique de la saxagliptine et de son principal métabolite sont respectivement de 2,5 heures et de 3,1 heures et la valeur moyenne de  $t_{1/2}$  pour l'inhibition de la DPP-4 plasmatique est de 26,9 heures. La saxagliptine est éliminée par voies rénale et hépatique. Après administration d'une dose unique de 50 mg de saxagliptine marquée au  $^{14}\text{C}$ , 24 %, 36 % et 75 % de la dose ont été excrétés dans l'urine sous forme de saxagliptine, de son principal métabolite et de radioactivité totale, respectivement. La clairance rénale moyenne de la saxagliptine (~230 mL/min) a été supérieure au débit moyen de filtration glomérulaire estimé (~120 mL/min), indiquant une excrétion rénale active.

*Dapagliflozine* : La demi-vie plasmatique terminale moyenne ( $t_{1/2}$ ) de la dapagliflozine est de 12,9 heures après la prise par voie orale d'une seule dose de dapagliflozine 10 mg chez les sujets sains. La clairance systémique totale moyenne de dapagliflozine administrée par voie intraveineuse est de 207 mL/min. La dapagliflozine et les métabolites associés sont principalement éliminés via l'excrétion urinaire, avec moins de 2 % de dapagliflozine sous sa forme inchangée.

### Linéarité

*Saxagliptine* : La  $C_{\text{max}}$  et l'ASC de la saxagliptine et de son métabolite principal ont augmenté de manière proportionnelle à la dose de saxagliptine. Il n'a pas été observé d'accumulation notable de la saxagliptine ni de son métabolite principal lors d'une administration quotidienne répétée, quel que soit le niveau de dose. Aucune dépendance à la dose ni au temps n'a été constatée en ce qui concerne la clairance de la saxagliptine et de son principal métabolite, sur 14 jours d'administration quotidienne de saxagliptine à des doses comprises entre 2,5 mg et 400 mg.

*Dapagliflozine* : L'exposition à la dapagliflozine augmente proportionnellement à la dose allant de 0,1 à 500 mg. Des administrations quotidiennes répétées jusqu'à 24 semaines n'ont pas modifié sa pharmacocinétique dans le temps.

### Populations particulières

#### Insuffisance rénale

*Saxagliptine* : Après l'administration d'une dose unique de saxagliptine chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (ou IRT) classés sur la base de la clairance de la créatinine, les valeurs moyennes de l'ASC de la saxagliptine étaient respectivement 1,2 et jusqu'à 2,1 et 4,5 fois plus élevées que les valeurs de l'ASC chez les patients ayant une fonction rénale normale. Les valeurs de l'ASC de la 5-OH-saxagliptine ont également augmenté. Le degré de l'insuffisance rénale n'a pas modifié la  $C_{\text{max}}$  de la saxagliptine ni de son principal métabolite.

*Dapagliflozine* : À l'état d'équilibre (dose quotidienne unique de 20 mg de la dapagliflozine pendant 7 jours), les patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (déterminée par la clairance plasmatique du iohexol) présentaient une exposition systémique moyenne à la dapagliflozine supérieure de 32 %, 60 % et 87 %, respectivement, à celle des diabétiques de type 2 ayant une fonction rénale normale. L'excrétion urinaire du glucose à 24 heures à l'état d'équilibre dépendait fortement de la fonction rénale. Les patients atteints d'un diabète de type 2 et présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ont ainsi respectivement éliminé 85, 52, 18 et 11 g de glucose/jour. L'impact de l'hémodialyse sur l'exposition à la dapagliflozine n'est pas connu.

#### Insuffisance hépatique

*Saxagliptine* : Chez les sujets avec une insuffisance hépatique légère (classe Child-Pugh A), modérée (classe Child-Pugh B) ou sévère (classe Child-Pugh C), les expositions à la saxagliptine étaient respectivement 1,1, 1,4 et 1,8 fois plus élevées, et les expositions au BMS-510849 (métabolite de la saxagliptine) étaient respectivement 22 %, 7 % et 33 % inférieures à celles observées chez les sujets sains.

*Dapagliflozine* : Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, (classe Child-Pugh A et B), les valeurs  $C_{\max}$  et ASC moyennes de la dapagliflozine étaient respectivement supérieures de 12 % et 36 % à celles des témoins appariés sains. Ces différences n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C), les valeurs  $C_{\max}$  et ASC moyennes de la dapagliflozine étaient supérieures de 40 % et 67 %, respectivement, à celles des témoins sains.

#### Patients âgés

*Saxagliptine* : Les patients âgés (65–80 ans) ont une ASC de 60 % supérieure à celle des patients jeunes (18–40 ans). Ceci n'est pas considéré cliniquement significatif. C'est pourquoi aucune adaptation de la dose de la saxagliptine n'est recommandée en fonction de l'âge uniquement.

*Dapagliflozine* : Aucune augmentation cliniquement significative de l'exposition en fonction de l'âge seul n'a été mise en évidence chez les patients jusqu'à 70 ans. Toutefois, une exposition accrue due à la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge peut être attendue. Il n'existe pas de données suffisantes pour conclure sur l'exposition des patients de plus de 70 ans.

#### Sexe

*Saxagliptine* : Les femmes ont présenté des valeurs de l'exposition systémique à la saxagliptine supérieures de 25 % environ. Aucune différence cliniquement pertinente de la pharmacocinétique de la saxagliptine n'a été observée entre les hommes et les femmes.

*Dapagliflozine* : L'ASC<sub>ec</sub> moyenne de la dapagliflozine chez les femmes est estimée supérieure de 22 % environ à celle des hommes.

#### Origine ethnique

*Saxagliptine* : L'origine ethnique n'a pas été identifiée comme étant une covariable statistiquement significative pour la clairance apparente de la saxagliptine et de son métabolite.

*Dapagliflozine* : Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les patients d'origine caucasienne, d'origine afro-américaine ou d'origine asiatique en matière d'exposition systémique.

#### Poids corporel

*Saxagliptine* : Le poids corporel a eu un impact faible et non cliniquement significatif sur l'exposition à la saxagliptine. Les femmes ont présenté des valeurs de l'exposition systémique à la saxagliptine supérieures de 25 % environ, cette différence est considérée comme non cliniquement pertinente.

*Dapagliflozine* : L'exposition à la dapagliflozine était diminuée par la prise de poids. En conséquence, les patients de faible poids peuvent avoir une exposition plus ou moins augmentée et les patients avec un poids élevé peuvent avoir une exposition plus ou moins diminuée. Toutefois, les différences d'exposition n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité ou de cancérogenèse menées avec la saxagliptine ou dapagliflozine n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Chez des singes *Cynomolgus*, la saxagliptine a produit des lésions cutanées réversibles (croûtes, ulcérations et nécrose) au niveau des extrémités (queue, doigts, scrotum et/ou nez). La dose associée à

l'absence d'effet (NOEL) pour les lésions est de 1 à 2 fois supérieure à l'exposition humaine à la saxagliptine et à son métabolite principal respectivement, à la dose recommandée chez l'Homme de 5 mg/jour. La pertinence clinique des lésions cutanées n'est pas connue, cependant il n'a pas été observé de lésions cutanées chez l'Homme.

Des cas liés à l'immunité d'hyperplasie lymphoïde non progressive minimale au niveau de la rate, des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse sans aucune séquelle ont été rapportés chez toutes les espèces testées à des expositions commençant à partir de 7 fois la dose recommandée chez l'Homme.

Chez le chien, la saxagliptine a entraîné une toxicité gastro-intestinale incluant des selles sanglantes/mucoïdes et une entéropathie aux doses élevées avec une absence d'effet pour une exposition correspondant à 4 fois et 2 fois la dose recommandée pour l'Homme de saxagliptine et de son métabolite principal, respectivement. Les effets sur le poids corporel de la progéniture ont été observés respectivement jusqu'au jour 92 après la naissance chez les femelles et jusqu'au jour 120 après la naissance chez les mâles.

#### Toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement

Des effets sur la fertilité ont été observés chez les rats mâles et les rats femelles à des doses élevées produisant des signes manifestes de toxicité. La saxagliptine n'a pas montré d'effet tératogène aux doses auxquelles elle a été évaluée chez le rat et le lapin. A des doses élevées chez le rat, la saxagliptine a entraîné un retard de l'ossification (retard de développement) du pelvis fœtal et une diminution du poids corporel du fœtus (en présence d'une toxicité maternelle), avec l'absence d'effet (NOEL) de 303 fois et 30 fois supérieure à l'exposition humaine à la saxagliptine et à son métabolite principal, respectivement pour la dose recommandée chez l'Homme. Chez le lapin, les effets de la saxagliptine se sont limités à des variations mineures du squelette observées uniquement à des doses toxiques pour la mère (avec une dose associée à l'absence d'effet (NOEL) de 158 et 224 fois la dose recommandée pour l'homme pour la saxagliptine et son métabolite principal). Lors d'une étude de développement pré et post natal chez le rat, la saxagliptine a causé des diminutions du poids de la progéniture à des doses toxiques maternelles, avec une dose associée à l'absence d'effet (NOEL) de 488 fois et 45 fois la dose recommandée chez l'Homme de saxagliptine et de son métabolite principal, respectivement. Les effets sur le poids corporel de la progéniture ont été observés respectivement jusqu'au jour 92 après la naissance chez les femelles et jusqu'au jour 120 après la naissance chez les mâles.

L'administration directe de dapagliflozine à de jeunes rats en période de sevrage et l'exposition indirecte en fin de gestation (périodes correspondant aux deuxième et troisième trimestres de grossesse en matière de maturation rénale humaine) et pendant l'allaitement sont chacune associées à une incidence et/ou une sévérité accrue des dilatations rénales pelviennes et tubulaires chez la descendance.

Dans une étude de toxicité juvénile, de jeunes rats ont fait l'objet d'une administration directe de dapagliflozine entre le jour postnatal 21 et le jour postnatal 90. Des dilatations rénales pelviennes et tubulaires (avec une augmentation dose-dépendante du poids des reins et une hypertrophie macroscopique des reins) ont été rapportées à tous les niveaux de dose ; l'exposition des petits à la plus faible dose testée était  $\geq 15$  fois la dose maximale recommandée chez l'Homme. Les dilatations rénales pelviennes et tubulaires constatées chez les jeunes animaux n'ont pas été totalement réversibles au cours de la période de récupération d'environ 1 mois.

Des rates ont été traitées par la dapagliflozine à compter du jour 6 de gestation jusqu'au jour postnatal 21, de sorte que les petits ont été exposés indirectement *in utero* et tout au long de l'allaitement. Une incidence ou une sévérité accrue des dilatations rénales pelviennes chez les descendants adultes des mères traitées a été observée, mais uniquement à la plus forte dose testée (les expositions correspondantes des mères et des petits à la dapagliflozine étaient, respectivement, 1 415 fois et 137 fois supérieures aux valeurs obtenues à la dose maximale recommandée chez l'Homme). La toxicité additionnelle pour les fonctions de développement était limitée à une perte de poids dose-

dépendante chez les petits et n'a été observée qu'à des doses  $\geq 15$  mg/kg/jour (exposition des petits  $\geq 29$  fois, par rapport aux valeurs obtenues à la dose maximale recommandée chez l'Homme). La toxicité maternelle était uniquement évidente à la plus forte dose testée et se limitait à des pertes de poids et d'appétit temporaires. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) concernant la toxicité pour les fonctions de développement était associée à une exposition maternelle systémique environ 19 fois supérieure à la valeur obtenue à la dose maximale recommandée chez l'homme.

Lors d'études portant sur le développement embryo-fœtal chez les lapins, aucune des doses testées n'a induit de toxicité maternelle ou sur le développement ; la plus forte dose testée était associée à une exposition systémique environ 1 191 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'Homme. Chez les rats, la dapagliflozine ne s'est révélée ni embryo-létale ni tératogène à des expositions jusqu'à 1 441 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'Homme.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E460i)  
Croscarmellose sodique (E468)  
Lactose  
Stéarate de magnésium (E470b)  
Dioxyde de silicium (E551)

#### Pelliculage

Alcool polyvinylique (E1203)  
Macrogol (3350)  
Dioxyde de titane (E171)  
Talc (E553b)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)

#### Encre d'impression

Shellac  
Laque aluminium indigo carmin (E132)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette PA/alu/PVC-alu  
Boîtes de 14, 28 et 98 comprimés pelliculés en plaquette calendaire  
Boîte de 30 comprimés pelliculés en plaquette

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

#### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/16/1108/001 14 comprimés pelliculés  
EU/1/16/1108/002 28 comprimés pelliculés  
EU/1/16/1108/003 98 comprimés pelliculés  
EU/1/16/1108/004 30 comprimés pelliculés

#### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 15 juillet 2016  
Date du dernier renouvellement : 19 mai 2021

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Suède

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques de pharmacovigilance (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**



## **A. ÉTIQUETAGE**

## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

### **BOÎTE**

#### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Qtern 5 mg/10 mg, comprimés pelliculés  
saxagliptine/dapagliflozine

#### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient du chlorhydrate de saxagliptine équivalent à 5 mg de saxagliptine et du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine.

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés

#### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

#### **6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

#### **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

#### **8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

#### **9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/16/1108/001 14 comprimés pelliculés  
EU/1/16/1108/002 28 comprimés pelliculés  
EU/1/16/1108/003 98 comprimés pelliculés  
EU/1/16/1108/004 30 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

qtern 5 mg/10 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

codes-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Qtern 5 mg/10 mg, comprimés  
saxagliptine/dapagliflozine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AstraZeneca AB

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES CALENDAIRES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Qtern 5 mg/10 mg, comprimés  
saxagliptine/dapagliflozine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AstraZeneca AB

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Lun Mar Mer Jeu Ven Sam Dim

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### Qtern 5 mg/10 mg, comprimés pelliculés saxagliptine/dapagliflozine

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Qtern et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Qtern
3. Comment prendre Qtern
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Qtern
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Qtern et dans quel cas est-il utilisé**

Qtern contient les substances actives saxagliptine et dapagliflozine. Chacune appartient à un groupe de médicaments appelés "antidiabétiques oraux". Ces médicaments sont à prendre par voie orale pour le diabète.

Qtern est utilisé chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) pour traiter un type de diabète appelé "diabète de type 2". Si vous avez un diabète de type 2, votre pancréas ne sécrète pas assez d'insuline ou votre organisme n'est pas en mesure d'utiliser l'insuline qu'il produit. Ceci induit un niveau élevé de sucre dans votre sang. Les deux substances actives de Qtern agissent de façon différente pour aider à contrôler le taux de sucre dans votre sang et à éliminer l'excès de sucre de votre organisme par les urines.

Qtern est utilisé pour traiter le diabète de type 2 lorsque :

- la saxagliptine ou la dapagliflozine seule, associée à la metformine et/ou à une sulphonylurée, ne permet pas de contrôler votre diabète.
- vous êtes déjà traité avec la saxagliptine ou la dapagliflozine en un seul comprimé. Votre médecin peut vous demander de passer à ce médicament.

Il est important de continuer à suivre les conseils que votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère vous a donnés en termes de régime alimentaire et d'exercice.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Qtern**

##### **Ne prenez jamais Qtern :**

- si vous êtes allergique à la saxagliptine, à la dapagliflozine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous avez eu une réaction allergique grave à d'autres médicaments similaires (par exemple, des inhibiteurs de la DPP-4 comme la sitagliptine, la linagliptine, l'alogliptine, ou des

inhibiteurs du SGLT2 comme la canagliflozine, l'empagliflozine) que vous prenez pour contrôler votre taux de sucre sanguin.

Ne prenez pas Qtern si l'une des situations ci-dessus vous concerne. Si vous avez un doute, demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre ce médicament.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Qtern et pendant le traitement :

- si vous avez ou avez eu une maladie au niveau du pancréas appelée pancréatite. Les signes possibles de pancréatite sont énumérés dans la rubrique 4 ;
- si vous prenez des médicaments pour baisser la tension artérielle (antihypertenseurs) et avez un antécédent de tension artérielle basse (hypotension). Pour plus d'informations, voir rubrique "Autres médicaments et Qtern" ci-dessous ;
- si vous avez des taux de sucre très élevés dans votre sang qui pourraient vous déshydrater (perte excessive de liquide corporel). Les signes éventuels de déshydratation sont énumérés au début de la rubrique 4. Prévenez votre médecin avant de débuter Qtern si vous avez un de ces signes ;
- si vous avez ou si vous développez des nausées (envie de vomir), des vomissements, de la fièvre ou si vous n'êtes pas en état de boire ou manger. Ces situations peuvent causer une déshydratation. Votre médecin peut vous demander d'arrêter de prendre Qtern jusqu'à ce que votre état permette d'éviter une déshydratation ;
- si vous avez des troubles hépatiques modérés ou sévères ;
- si vous présentez une perte rapide de poids, si vous avez des nausées ou des vomissements, des maux d'estomac, une soif intense, une respiration rapide et profonde, une confusion, une somnolence ou une fatigue inhabituelle, une haleine sucrée, un goût sucré ou métallique dans la bouche ou une modification de l'odeur de vos urines ou de votre transpiration, contactez un médecin ou allez immédiatement à l'hôpital le plus proche. Ces symptômes pourraient être le signe d'une "acidocétose diabétique" – une affection rare mais grave mettant parfois en jeu le pronostic vital, que vous pouvez présenter avec le diabète en raison de l'augmentation des taux de "corps cétoniques" dans vos urines ou votre sang, apparaissant dans vos analyses. Le risque de développer une acidocétose diabétique pourrait être augmenté par un jeûne prolongé, une consommation excessive d'alcool, une déshydratation, une diminution brutale de la dose d'insuline ou une augmentation des besoins en insuline en raison d'une chirurgie majeure ou d'une maladie grave ;
- si vous avez un "diabète de type 1", votre corps ne produit pas d'insuline. Qtern ne doit pas être utilisé pour traiter cette maladie ;
- si vous avez ou avez eu une réaction d'hypersensibilité (allergie) grave ou en cas de suspicion d'une telle réaction. Les signes d'une réaction allergique grave sont énumérés dans la rubrique 4 ;
- si vous avez régulièrement des infections urinaires ;
- si vous avez un antécédent de maladie cardiaque grave ;
- si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque ou si vous avez d'autres facteurs de risque pouvant entraîner une insuffisance cardiaque tels que des problèmes avec vos reins. Votre médecin vous signalera les signes et symptômes de l'insuffisance cardiaque. Les symptômes peuvent inclure, mais ne sont pas limités à, une augmentation de l'essoufflement, une prise de poids rapide et un gonflement des pieds (œdème des pieds). Vous devez appeler immédiatement votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous présentez l'un quelconque de ces symptômes ;
- si vous avez de fortes douleurs articulaires ;
- si la capacité de votre corps à combattre les infections est réduite, par exemple si vous êtes atteint d'une maladie comme le SIDA ou si vous avez subi une transplantation d'organe ;
- si vous prenez un médicament pour diminuer le taux de sucre dans votre sang, tel qu'un sulfamide hypoglycémiant (voir "Autres médicaments et Qtern")

Si l'un des cas décrits ci-dessus vous concerne (ou si vous avez des doutes), consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Qtern.



Les lésions cutanées (atteinte cutanée, comme des aphtes ou des ulcères) sont une complication fréquente chez les patients diabétiques. Des éruptions cutanées (rashes) ont été observées avec à la fois la saxagliptine et la dapagliflozine lors d'administration séparée (voir rubrique 4). Il est conseillé de suivre les recommandations pour les soins de la peau qui vous sont données par votre médecin ou votre infirmier/ère. Contactez votre médecin si vous constatez des cloques sur la peau, car cela peut être le signe d'une affection appelée pemphigoïde bulleuse. Votre médecin peut vous demander d'arrêter Qtern.

Comme pour tous les patients diabétiques, il est important de prendre soin régulièrement de vos pieds et de suivre tout autre conseil concernant les soins des pieds donné par votre professionnel de la santé.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous développez des symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, une rougeur ou une tuméfaction au niveau de vos parties génitales ou de la zone qui s'étend de vos parties génitales à votre anus, accompagnés de fièvre ou d'une sensation générale de malaise. Ces symptômes peuvent indiquer la survenue d'une infection rare mais grave ou mettant même en jeu le pronostic vital des patients, appelée «fasciite nécrosante du périnée» ou «gangrène de Fournier», qui détruit le tissu sous-cutané. La gangrène de Fournier doit faire l'objet d'un traitement immédiat.

### **Contrôle de la fonction rénale**

Vos reins doivent être contrôlés avant le début et en cours de traitement par Qtern. Pendant le traitement par ce médicament, votre médecin vérifiera votre fonction rénale une fois par an ou plus fréquemment si votre fonction rénale se dégrade.

### **Tests urinaires**

En raison du mode d'action de Qtern, le test de sucre dans vos urines sera positif en étant sous ce médicament.

### **Enfants et adolescents**

Qtern n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans car il n'a pas fait l'objet d'études dans cette tranche d'âge.

### **Autres médicaments et Qtern**

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Avertissez votre médecin dans les cas suivants :

- si vous prenez un médicament utilisé pour augmenter l'élimination de l'eau de votre organisme (diurétique). Votre médecin peut vous demander d'arrêter de prendre Qtern. Les signes éventuels de pertes hydriques excessives sont énumérés au début de la rubrique 4.
- si vous prenez un autre médicament qui réduit la quantité de sucre dans le sang, comme une sulfonylurée (par exemple le glibépiride). Votre médecin peut vouloir diminuer la dose de cet autre médicament, pour éviter que votre taux de sucre dans le sang ne soit trop bas (hypoglycémie).
- si vous utilisez des médicaments contenant les substances actives suivantes, qui pourraient avoir un effet sur la décomposition de Qtern dans votre corps. Votre médecin peut vous demander de vérifier votre glycémie plus souvent lorsque vous prenez ces médicaments.
  - La carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne. Ils sont utilisés pour contrôler les manifestations des crises d'épilepsie (cas d'épilepsie) ou la douleur chronique.
  - La dexaméthasone, un médicament corticoïde. Ce médicament peut être utilisé pour traiter les phénomènes inflammatoires au niveau de différentes parties du corps ou organes.
  - La rifampicine. Ce médicament est un antibiotique utilisé pour traiter des infections comme la tuberculose.
  - Le kétoconazole. Il peut être utilisé pour traiter les infections fongiques.
  - Le diltiazem. Ce médicament est utilisé pour traiter l'angine de poitrine (douleur thoracique) et pour diminuer la pression artérielle.

Si l'un des cas décrits ci-dessus vous concerne (ou si vous avez des doutes), consultez votre médecin avant de prendre Qtern.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Qtern n'est pas recommandé pendant la grossesse et votre médecin vous demandera d'arrêter de prendre ce médicament si vous êtes enceinte. Adressez-vous à votre médecin pour connaître le meilleur moyen de contrôler votre glycémie pendant votre grossesse.

Vous ne devez pas prendre Qtern si vous allaitez. On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel humain. Si vous souhaitez allaiter ou que vous allaitez, prévenez votre médecin avant de prendre ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Qtern ne devrait pas vous empêcher de conduire une voiture ou d'utiliser des outils ou des machines. Si vous vous sentez pris d'étourdissements en prenant ce médicament, ne conduisez pas ou n'utilisez pas d'outil ou de machine. La prise de ce médicament en même temps qu'un autre médicament qui abaisse le taux de sucre dans le sang, comme une sulfonurée, peut entraîner des taux de sucre dans votre sang trop bas (hypoglycémie). Cela peut provoquer des symptômes comme des tremblements, des sueurs et des troubles de la vision et peut affecter votre aptitude à conduire et à utiliser des machines.

### **Qtern contient du lactose**

Qtern contient du lactose (sucre du lait). Si votre médecin vous a dit que vous étiez intolérant à certains sucres, adressez-vous à lui avant de prendre ce médicament.

### **Qtern contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre Qtern**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

### **Quelle dose prendre**

- La dose recommandée est d'un comprimé une fois par jour.

### **Prise de ce médicament**

- Avalez le comprimé entier avec un demi-verre d'eau.
- Vous pouvez le prendre indifféremment au cours ou en dehors des repas.
- Vous pouvez prendre le comprimé à n'importe quel moment de la journée. Il est toutefois conseillé de le prendre à heure fixe chaque jour. Vous éviterez ainsi de l'oublier.

Votre médecin peut vous prescrire Qtern en complément d'autres médicaments pour diminuer la quantité de sucre dans votre sang. Rappelez-vous, le cas échéant, de prendre ces autres médicaments selon les instructions du médecin afin d'obtenir les meilleurs résultats pour votre santé.

### **Régime alimentaire et exercice**

Vous devez poursuivre votre régime et faire de l'exercice pour contrôler votre diabète, même si vous prenez ce médicament. Il est donc important de continuer à suivre les conseils que votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère vous a donnés en termes de régime alimentaire et d'exercice. En particulier, si vous suivez un régime amaigrissant pour diabétiques, ne l'interrompez pas sous Qtern.

### **Si vous avez pris plus de Qtern que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de comprimés de Qtern que vous n'auriez dû, consultez un médecin ou rendez-vous à l'hôpital immédiatement. Emmenez la boîte de médicaments avec vous.

### **Si vous oubliez de prendre Qtern**

Marche à suivre en cas d'oubli d'un comprimé.

- S'il reste 12 heures ou plus avant la prochaine dose, prenez une dose de Qtern dès que vous constatez l'oubli. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- S'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double de Qtern pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Qtern**

N'interrompez pas le traitement par Qtern sans en avoir parlé au préalable à votre médecin. Sans cela, votre glycémie pourrait augmenter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Arrêtez de prendre Qtern et consultez un médecin dès que possible si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants :**

- **Les symptômes d'une réaction allergique grave (choc anaphylactique, angioœdème)** (vue rarement, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) peuvent inclure :
  - éruption cutanée (rash),
  - apparition de plaques rouges sur votre peau (urticaire),
  - gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge qui peut entraîner une difficulté à respirer ou à avaler.

Votre médecin pourra prescrire un médicament pour traiter votre réaction allergique et un médicament différent pour votre diabète.

- **Pancréatite**, vue peu fréquemment (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : douleur abdominale sévère et persistante (au niveau de l'estomac) qui peut irradier au niveau de votre dos, ainsi que des nausées et des vomissements, car ceci peut être un signe d'une inflammation du pancréas.
- **Déshydratation : pertes hydriques excessives**, vue peu fréquemment.  
Voici les signes de déshydratation :
  - bouche très sèche ou collante, sensation de soif intense,
  - très grande fatigue voire somnolence,
  - difficulté ou impossibilité d'uriner (miction),
  - rythme cardiaque rapide.
- **Infection des voies urinaires**, vue fréquemment (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10).  
Voici les signes d'une infection urinaire grave :
  - fièvre et/ou frissons,
  - sensation de brûlure à la miction (lorsque vous urinez),
  - douleurs au dos ou aux côtés.

Bien qu'il s'agisse d'un phénomène peu fréquent, si vous observez du sang dans vos urines, avertissez immédiatement votre médecin.

- **Hypoglycémie (faible taux de sucre dans votre sang)**, vue très fréquemment (peut affecter plus d'1 personne sur 10) si ce médicament est pris en complément d'autres médicaments antidiabétiques connus pour provoquer une hypoglycémie.

Voici les signes de l'hypoglycémie :

- tremblements, transpiration, très grande anxiété, rythme cardiaque rapide,
- sensation de faim, maux de tête, modification de la vision,
- changement d'humeur ou sentiment de confusion.

Votre médecin vous indiquera comment traiter l'hypoglycémie et comment réagir si vous ressentez l'un des signes mentionnés ci-dessus.

- **Acidocétose diabétique**, vue rarement.

Voici les signes de l'acidocétose diabétique (voir également rubrique 2 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) :

- augmentation des taux de "corps cétoniques" dans vos urines ou votre sang,
- perte de poids rapide,
- nausées ou vomissements,
- maux d'estomac,
- soif intense,
- respiration rapide et profonde,
- confusion,
- somnolence ou fatigue inhabituelle,
- haleine sucrée, goût sucré ou métallique dans la bouche ou modification de l'odeur de vos urines ou de votre transpiration.

Ces signes peuvent se produire quel que soit votre taux de glycémie. Votre médecin pourra décider d'arrêter temporairement ou définitivement votre traitement par Qtern.

- **Fasciite nécrosante du périnée** ou gangrène de Fournier, une grave infection des tissus mous des parties génitales ou de la zone qui s'étend des parties génitales à l'anus, observée très rarement (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000).

Arrêtez de prendre Qtern et consultez un médecin ou un infirmier/ère dès que possible si vous remarquez l'un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessus.

### **Effets indésirables supplémentaires lors de la prise de Qtern seul ou en association avec la metformine :**

#### **Très fréquent :**

- infection des voies respiratoires supérieures, notamment :
  - infection des parties supérieures du thorax ou des poumons,
  - infection des sinus, avec une sensation de douleur de plénitude derrière les joues et les yeux (sinusite),
  - une inflammation du nez ou de la gorge (rhinopharyngite) (ces signes peuvent inclure rhume ou mal de gorge).

#### **Fréquent**

- infection génitale (candidose) du pénis ou du vagin (les signes peuvent inclure irritation, démangeaisons, sécrétion ou odeur inhabituelle),
- douleur dorsale,
- miction plus importante que d'habitude (plus d'urine) ou besoin plus fréquent d'uriner,
- modification du taux de cholestérol ou de graisses dans votre sang (visible aux analyses),
- augmentation du nombre de globules rouges dans votre sang (visible aux analyses),
- diminution de la clairance rénale de la créatinine (visible aux analyses) au début du traitement,
- étourdissements,
- fatigue,

- douleurs articulaires sévères (arthralgie),
- douleur au niveau de l'estomac et indigestion (dyspepsie),
- nausées,
- diarrhée,
- inflammation de l'estomac ou de l'intestin, généralement causée par une infection (gastroentérite),
- céphalées, douleurs musculaires (myalgie),
- vomissements, inflammation de l'estomac (gastrite),
- éruption cutanée (rash).

#### **Peu fréquent**

- soif,
- constipation,
- réveils nocturnes pour uriner,
- sécheresse buccale,
- perte de poids,
- augmentation de la créatinine (détectée par analyse du sang) au début du traitement,
- augmentation de l'urée (détectée par analyse du sang),
- éruption cutanée (rash) pouvant inclure des masses surélevées, une irritation cutanée ou des démangeaisons désagréables,
- difficulté à obtenir ou maintenir une érection (dysfonctionnement érectile),
- infection fongique,
- réactions d'hypersensibilité,
- démangeaisons dans la région génitale (prurit génital ou prurit vulvovaginal) ou gêne lorsque vous urinez.

#### **Indéterminée (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles)**

- cloques au niveau de la peau (pemphigoïde bulleuse)

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Qtern**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et la boîte après "EXP". La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient Qtern**

- Les substances actives sont la saxagliptine et la dapagliflozine. Chaque comprimé contient du chlorhydrate de saxagliptine équivalent à 5 mg de saxagliptine et du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine.

- Les autres composants sont :
  - Noyau du comprimé : cellulose microcristalline (E460i), croscarmellose sodique (E468) (voir rubrique 2 « Qtern contient du sodium »), lactose (voir rubrique 2 “Qtern contient du lactose”), stéarate de magnésium (E470b), dioxyde de silicium (E551).
  - Pelliculage : alcool polyvinylique (E1203), macrogol (3350), dioxyde de titane (E171), talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).
  - Encre d'impression : shellac, laque aluminium indigo carmin (E132).

### **Comment se présente Qtern et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de Qtern 5 mg/10 mg sont de couleur marron clair à marron, biconvexes, ronds avec un diamètre de 0,8 cm, portant l'impression à l'encre bleue “5/10” d'un côté et “1122” de l'autre côté.

Les comprimés de Qtern 5 mg/10 mg sont disponibles en boîtes de 14, 28 ou 98 comprimés pelliculés en plaquette calendaire et en boîte de 30 comprimés pelliculés en plaquette.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

### **Fabricant**

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Suède

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 2 4455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC  
Tel: +353 1609 7100

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 00704500

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>