

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg таблетки с изменено освобождаване
Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg таблетки с изменено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg таблетки с изменено освобождаване

Всяка таблетка съдържа 850 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride), саксаглиптинов хидрохлорид, еквивалентен на 2,5 mg саксаглиптин (saxagliptin) и дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентен на 5 mg дапаглифлозин (dapagliflozin).

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg таблетки с изменено освобождаване

Всяка таблетка съдържа 1 000 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride), саксаглиптинов хидрохлорид, еквивалентен на 2,5 mg саксаглиптин (saxagliptin) и дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентен на 5 mg дапаглифлозин (dapagliflozin).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 48 mg лактоза (безводна).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с изменено освобождаване (таблетка)

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg таблетки с изменено освобождаване

Бежова, двойно изпъкнала овална таблетка с размер 11 x 21 mm, с вдлъбнато релефно означение „3005“ от едната страна.

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg таблетки с изменено освобождаване

Зелена, двойно изпъкнала овална таблетка с размер 11 x 21 mm, с вдлъбнато релефно означение „3002“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Qtrilmet е показан при възрастни на 18 и повече години със захарен диабет тип 2:

- за подобряване на гликемичния контрол, когато метформин със или без сулфонилурейно производно (СУ) и саксаглиптин или дапаглифлозин не осигурява адекватен гликемичен контрол.
- когато вече се лекуват с метформин и саксаглиптин, и дапаглифлозин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Всяка таблетка съдържа фиксирана доза метформин, саксаглиптин и дапаглифлозин (вж. точка 2). Ако не са налични таблетки Qtrilmet с подходящо количество на активното вещество, трябва да се използват отделните монокомпоненти вместо комбинацията с изменено освобождаване.

Максималната препоръчителна дневна доза Qtrilmet е метформин 2 000 mg/саксаглиптин 5 mg/дапаглифлозин 10 mg.

При пациенти с недостатъчен контрол при лечение с двойна комбинация от метформин и саксаглиптин или дапаглифлозин

Пациентите трябва да получат обща дневна доза Qtrilmet, еквивалентна на саксаглиптин 5 mg, дапаглифлозин 10 mg, плюс общата дневна доза метформин или най-близката терапевтично подходяща доза, която вече приемат. Дозата се състои от две таблетки, които трябва да се приемат перорално с храна, веднъж дневно по едно и също време на деня.

Преминаване от отделни таблетки метформин, саксаглиптин и дапаглифлозин

Пациентите, преминаващи от прием на отделни таблетки метформин, саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg към Qtrilmet, трябва да получат същата дневна доза метформин, саксаглиптин и дапаглифлозин, която вече приемат, или най-близката терапевтично подходяща доза метформин. Дозата се състои от две таблетки, които трябва да се приемат перорално с храна, веднъж дневно по едно и също време на деня.

Преминаване от метформин с незабавно освобождаване към метформин с изменено освобождаване

При пациенти, преминаващи от метформин с незабавно освобождаване към метформин с изменено освобождаване, приемът на Qtrilmet трябва да осигури дозата метформин, която вече се приема, или най-близката терапевтично подходяща доза (вж. точки 5.1 и 5.2).

Пропуснати дози

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

Специални популации

Старческа възраст

Тъй като при пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) вероятността бъбречна функция да е намалена е по-голяма, този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание с увеличаване на възрастта. Необходимо е наблюдение на бъбречната функция, за да се спомогне предотвратяване развитието на лактатна ацидоза, свързана с метформин, особено при пациенти в старческа възраст (вж. точки 4.3 и 4.4). Рискът от обемно изчерпване с този лекарствен продукт трябва също да се вземе предвид (вж. точки 4.4 и 5.2). Поради ограничения терапевтичен опит с този лекарствен продукт при пациенти на 75 години и по-възрастни, не се препоръчва започване на терапия при тази популация.

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата на Qtrilmet при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане, GFR 60-89 ml/min.

GFR трябва да се оценява преди започване на лечение с лекарствени продукти, съдържащи метформин, и най-малко веднъж годишно след това. При пациенти с повишен риск от по-нататъшна прогресия на бъбречното увреждане и при пациенти в старческа възраст, бъбречната функция трябва да се оценява по-често, напр. през 3-6 месеца.

Този лекарствен продукт не трябва да се използва при пациенти с умерена до тежка степен на бъбречно увреждане (пациенти с $GFR < 60 \text{ ml/min}$ (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2). Този лекарствен продукт е противопоказан при пациенти с $GFR < 30 \text{ ml/min}$ (вж. точки 4.3, 4.4, 4.8 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Този лекарствен продукт не трябва да се използва при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Дозата Qtrilmet се приема перорално веднъж дневно по едно и също време на деня с храна за намаляване на нежеланите реакции от страна на стомашно-чревния тракт, свързани с метформин. Всяка таблетка трябва да се глътне цяла.

Понякога неактивните съставки на това лекарство ще се елиминират във фекалиите под формата на мека, хидратирана маса, която може да прилича на оригиналната таблетка.

4.3 Противопоказания

Qtrilmet е противопоказан при пациенти с:

- свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, анамнеза за сериозна реакция на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, анафилактичен шок и ангиоедем, към някой инхибитор на дипептидил пептидаза-4 (DPP-4) или към някой инхибитор на натриево-глюкозен котранспортер 2 (SGLT2) (вж. точки 4.4, 4.8 и 6.1).
- всеки вид остра метаболитна ацидоза (като напр. лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза) (вж. точки 4.4 и 4.8).
- диабетна прекома (вж. точка 4.4).
- тежка бъбречна недостатъчност ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).
- остри състояния с потенциал за промяна на бъбречната функция, като напр.:
 - дехидратация
 - тежка инфекция
 - шок
- остро или хронично заболяване, което може да причини тъканна хипоксия, като напр.:
 - сърдечна или дихателна недостатъчност
 - скорошен миокарден инфаркт
 - шок
- чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).
- остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лактатна ацидоза

Лактатна ацидоза, много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често настъпва при остро влошаване на бъбречната функция или при кардиореспираторно заболяване или сепсис. Кумулиране на метформин настъпва при остро влошаване на бъбречна функция и повишава риска от развитие на лактатна ацидоза.

В случай на дехидратация (тежка диария или повръщане, повишена температура или намален прием на течности) приемът на Qtrilmet трябва временно да се преустанови като се препоръчва пациентът да се свърже с медицински специалист.

Лекарствени продукти, които могат да предизвикат остро нарушение на бъбречната функция (като напр. антихипертензивни средства, диуретици и НСПВС) трябва да се започват с повишено внимание при пациенти, лекувани с метформин. Други рискови фактори за развитие на лактатна ацидоза са прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност, недостатъчно контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване и всички състояния, свързани с хипоксия, както и съпътстваща употреба на лекарствени продукти, които могат да причинят лактатна ацидоза (вж. точки 4.3 и 4.5).

Пациентите и/или болногледачите, трябва да бъдат уведомени за риска от лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза се характеризира с ацидотична диспнея, коремна болка, мускулни крампи, астения и хипотермия, последвани от кома. В случай на подозрителни симптоми пациентът трябва да спре приема на Qtrilmet и да потърси незабавна медицинска помощ. Диагностичните лабораторни находки са намалено кръвно рН ($< 7,35$), повишени нива на лактат в плазмата над 5 mmol/l и повишен анионен дефицит и съотношение лактат/пируват.

Диабетна кетоацидоза

Редки случаи на диабетна кетоацидоза (ДКА), включително животозастрашаващи и летални случаи, се съобщават при пациенти, лекувани с инхибитори на SGLT2, включително дапаглифлозин. В редица случаи клиничната картина на състоянието е атипична само с умерено повишени стойности на глюкозата в кръвта под 14 mmol/litres . Не е известно дали вероятността от възникване на ДКА е по-голяма при по-високи дози дапаглифлозин.

Рискът от диабетна кетоацидоза трябва да се вземе предвид при възникване на неспецифични симптоми, като напр. гадене, повръщане, анорексия, коремна болка, прекомерна жажда, затруднено дишане, объркване, необичайна умора или сънливост. При възникване на тези симптоми пациентите трябва да се оценят незабавно за кетоацидоза, независимо от нивото на глюкозата в кръвта.

При пациентите, при които се подозира или диагностицира ДКА, лечението с Qtrilmet трябва незабавно да се преустанови.

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

Преди да се започне Qtrilmet, трябва да се вземат предвид факторите в анамнезата на пациента, които може да предразполагат към кетоацидоза.

Пациенти, които може да са изложени на по-висок риск от ДКА, включват пациенти с нисък функционален резерв на бета-клетките (напр. пациенти с диабет тип 2 с нисък С-пептид или латентен автоимунен диабет при възрастни (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) или пациенти с анамнеза за панкреатит), пациенти със състояния, които водят до ограничен прием на храна или с тежка дехидратация, пациенти, при които дозите на инсулина са намалени, и пациенти с повишени инсулинови нужди поради остро заболяване, операция или злоупотреба с алкохол. При тези пациенти инхибиторите на SGLT2 трябва да се използват с повишено внимание.

Не се препоръчва подновяване на лечението с инхибитор на SGLT2 при пациенти, които са получили ДКА по време на лечение с инхибитор на SGLT2, освен ако не се установи и отстрани друг очевиден отключващ фактор.

Безопасността и ефикасността при пациенти с диабет тип 1 не са установени и Qtrilmet не трябва да се използва при пациенти с диабет тип 1. В проучвания с дапаглифлозин при лечение на захарен диабет тип 1 ДКА се съобщава често.

Наблюдение на бъбречната функция

Ефикасността на дапаглифлозин зависи от бъбречната функция, а ефикасността е намалена при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане и вероятно липсва при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). При участници с умерена до тежка степен на бъбречно увреждане (пациенти с $GFR < 60 \text{ ml/min}$) по-висок процент участници, лекувани с дапаглифлозин, имат нежелани реакции с повишение на креатинина, фосфора, паратироидния хормон (PTH) и с хипотония в сравнение с плацебо. Поради това, Qtrilmet не трябва да се използва при пациенти с умерена до тежка степен на бъбречно увреждане (пациенти с $GFR < 60 \text{ ml/min}$). Този лекарствен продукт не е проучван при тежка степен на бъбречно увреждане ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) или терминална бъбречна недостатъчност (ESRD).

Метформин се екскретира чрез бъбреците и умерена до тежка бъбречна недостатъчност повишава риска от лактатна ацидоза (вж. точка 4.4).

Бъбречната функция трябва да се оценява:

- Преди започване на лечение с този лекарствен продукт и редовно след това (вж. точки 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2).
- Преди започване на съпътстващо лечение с лекарствени продукти, които могат да намалят бъбречната функция, и периодично след това.
- При бъбречна функция с нива на GFR , близки до умерено бъбречно увреждане, и при пациенти в старческа възраст - най-малко 2 до 4 пъти на година. Ако бъбречната функция спадне под $GFR < 60 \text{ ml/min}$, лечението трябва да се преустанови.

Метформин е противопоказан при пациенти с $GFR < 30 \text{ ml/min}$ и това лечение трябва временно да се прекъсне при наличие на състояния, които променят бъбречната функция (вж. точка 4.3).

Намалената бъбречна функция при пациенти в старческа възраст е честа и безсимптомна. Трябва да се подхожда с повишено внимание в ситуации, когато бъбречната функция може да се увреди, например, когато се започва терапия с антихипертензивни или диуретични средства или когато се започва лечение с НСПВС.

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

Поради механизма на действие на дапаглифлозин Qtrilmet повишава диурезата, свързана с умерено понижение на артериалното налягане (вж. точка 5.1), което може да бъде по-изразено при пациенти с много високи концентрации на глюкозата в кръвта.

Този лекарствен продукт не се препоръчва за употреба при пациенти с риск от обемно изчерпване (напр. получаващи бримкови диуретици) (вж. точка 4.5) или които имат обемно изчерпване, напр. поради остро заболяване (като напр. остро стомашно-чревно заболяване с гадене, повръщане или диария).

Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти, при които спадането на артериалното налягане, предизвикано от дапаглифлозин, би могло да представлява риск, като напр. пациенти с известно сърдечносъдово заболяване, пациенти на антихипертензивна терапия с анамнеза за хипотония или пациенти в старческа възраст.

При пациенти, получаващи Qtrilmet, в случай на интеркурентни заболявания, които може да доведат до обемно изчерпване, се препоръчва внимателно наблюдение на състоянието на обема на течностите в организма (напр. физикален преглед, измервания на артериалното налягане, лабораторни изследвания, включително хематокрит) и електролити. При пациенти, които

получат обемно изчерпване се препоръчва временно прекъсване на лечението с този лекарствен продукт до коригиране на изчерпването (вж. точка 4.8).

Остър панкреатит

Употребата на инхибитори на DPP-4 е свързана с риск от развитие на остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат уведомени за характерните симптоми на остър панкреатит; персистиращата силна коремна болка. Ако се подозира панкреатит, приемът на този лекарствен продукт трябва да се преустанови; ако острият панкреатит се потвърди, лечението с него не трябва да се подновява. Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

В постмаркетинговия опит със саксаглиптин има спонтанни съобщения за нежелани реакции с остър панкреатит.

Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Fournier)

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

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

Реакции на свръхчувствителност

При постмаркетинговия опит със саксаглиптин, включително спонтанни съобщения и клинични изпитвания, се съобщават следните нежелани реакции: сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, анафилактичен шок и ангиоедем. Qtrilmet трябва да се преустанови, ако се подозира сериозна реакция на свръхчувствителност. Събитието трябва да се оцени и да се започне алтернативно лечение на диабет (вж. точка 4.8).

Инфекции на пикочните пътища

Лечението с инхибитори на SGLT2 повишава риска от инфекции на пикочните пътища (вж. точка 4.8). Пациентите с признаци и симптоми на инфекции на пикочните пътища трябва да се оценят и незабавно да се лекуват, ако е показано.

Има постмаркетингови съобщения за сериозни инфекции на пикочните пътища, включително уросепсис и пиелонефрит, налагащи хоспитализация, при пациенти, получаващи дапаглифлозин и други инхибитори на SGLT2. Трябва да се има предвид временно прекъсване на лечението при лечение на пиелонефрит или уросепсис.

Старческа възраст

При пациентите в старческа възраст вероятността бъбречна функция да е нарушена е по-голяма и те могат да бъдат с по-голям риск от обемно изчерпване. Освен това, при пациентите в старческа възраст има по-голяма вероятност да бъдат лекувани с антихипертензивни лекарствени продукти, които могат да причинят обемно изчерпване и/или промени в бъбречната функция [напр. инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-I) и ангиотензин II-рецепторни блокери тип 1 (ARB)]. Поради това, бъбречната функция и рискът от обемно

изчерпване трябва да се вземат предвид преди започване на лечение с Qtrilmet. Препоръките за наблюдение на бъбречната функция, които се отнасят за всички пациенти важат и за пациентите в старческа възраст (вж. точки 4.2, 4.4, 4.8 и 5.1).

Процентът на участниците, лекувани с дапаглифлозин, които имат нежелани реакции, свързани с обемно изчерпване и бъбречно увреждане или бъбречна недостатъчност, в сравнение с плацебо, е по-висок при тези, които са на възраст ≥ 65 години (вж. точка 4.8).

Кожни нарушения

В неклиничните токсикологични проучвания със саксаглиптин се съобщават улцерозни и некротични кожни лезии на крайниците при маймуни (вж. точка 5.3). Не е наблюдавана повишена честота на кожни лезии в клиничните изпитвания със саксаглиптин. Описани са постмаркетингови съобщения за обрив за класа инхибитори на DPP-4. Обрив се отбелязва също и като нежелана реакция на този лекарствен продукт (вж. точка 4.8). Поради това, при провеждането на рутинните грижи за пациент с диабет се препоръчва наблюдение за кожни нарушения, като напр. образуване на мехури, разязвявания или обрив.

Булозен пемфигоид

Съобщава се за постмаркетингови случаи на булозен пемфигоид, изискващи хоспитализация, при употребата на инхибитори на DPP4, включително саксаглиптин. В съобщените случаи, пациентите обикновено се повлияват от локално или системно имunosупресивно лечение и преустановяване на приема на инхибитора на DPP4. Ако при пациента се появят мехури или ерозии докато приема саксаглиптин и има подозрение за булозен пемфигоид, приемът на този лекарствен продукт трябва да се преустанови и да се обмисли консултация с дерматолог за диагностициране и подходящо лечение (вж. точка 4.8).

Сърдечна недостатъчност

Опитът с дапаглифлозин при клас I-II по NYHA е ограничен. Липсва опит в клиничните изпитвания с дапаглифлозин в клас III-IV по NYHA. Опитът със саксаглиптин при клас III-IV по NYHA е ограничен.

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

Необходимо е внимание, ако Qtrilmet се използва при пациенти с известни рискови фактори за хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, като напр. анамнеза за сърдечна недостатъчност или умерено до тежко бъбречно увреждане. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на сърдечна недостатъчност и незабавно да съобщават при появата на такива симптоми.

Артралгия

В постмаркетингови съобщения за инхибитори на DPP-4 се съобщава за ставна болка, която може да бъде силна (вж. точка 4.8). Пациентите получават облекчение на симптомите след преустановяване на лекарствения продукт, като при някои има възобновяване на симптомите при повторно започване на същия или друг инхибитор на DPP-4. Симптомите може да се появят бързо след започване на терапията или след по-продължителни периоди на лечение. Ако пациент има силна ставна болка, продължаването на терапията трябва да се прецени индивидуално.

Имунокомпрометиран пациенти

Имунокомпрометиран пациенти, като напр. пациенти, подложени на органна трансплантация,

или пациенти с диагностициран синдром на придобита имунна недостатъчност не са проучвани в клиничната програма на саксаглиптин. Профилът на ефикасност и безопасност на Qtrilmet при тези пациенти не е установен.

Ампутации на долен крайник

Наблюдавано е повишение на броя на случаите на ампутация на долен крайник (предимно на палеца) в текущи дългосрочни клинични проучвания с друг инхибитор на SGLT2. Не е известно дали това представлява ефект на класа. Както при всички пациенти с диабет, важно е пациентите да се консултират относно рутинните превантивни грижи за стъпалата.

Употреба с инсулин или инсулинови секретагози, за които е известно, че предизвикват хипогликемия

И саксаглиптин, и дапаглифлозин могат индивидуално да повишат риска от хипогликемия, когато се комбинират с инсулин или инсулинов секретагог (сулфонилурейно производно). Хипогликемия не настъпва при пациенти, получаващи само метформин при обичайните условия на употреба, но би могла да възникне по време на съпътстваща употреба с други глюкозопонижаващи средства. Поради това, когато тези средства се използват в комбинация с Qtrilmet, може да е необходима по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, за да се намали рискът от хипогликемия, (вж. точки 4.5 и 4.8).

Операция

Приемът на Qtrilmet трябва да се преустанови по време на операция с обща, спинална или епидурална анестезия. Терапията може да се поднови не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяването на пероралното хранене и то при положение, че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна.

Приложение на йодирани контрастни средства

Интраваскуларното приложение на йодирани контрастни средства може да доведе до нефропатия, индуцирана от контрастните вещества, което води до кумулиране на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Приемът на Qtrilmet трябва да се преустанови преди или по време на процедурата по образно изследване и да не се подновява най-малко до 48 часа след това при положение, че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна (вж. точки 4.2 и 4.5).

Повишен хематокрит

При лечение с дапаглифлозин е наблюдавано повишение на хематокрита (вж. точка 4.8); поради това е необходимо повишено внимание при пациенти с вече повишен хематокрит.

Лабораторни изследвания на урината

Поради механизма на действие на дапаглифлозин пациентите, които го приемат ще имат положителни резултати при изследване за глюкоза в урината.

Употреба при пациенти, лекувани с пиоглитазон

Макар че причинно-следствена връзка между дапаглифлозин и рак на пикочния мехур е малко вероятна (вж. точки 4.8 и 5.3), като предпазна мярка не се препоръчва употребата на Qtrilmet при пациенти, лекувани съпътстващо с пиоглитазон. Наличните епидемиологични данни за пиоглитазон показват малко повишение на риска от рак на пикочния мехур при пациенти с диабет, лекувани с пиоглитазон.

Употреба с мощни индуктори на CYP3A4

Употребата на индуктори на CYP3A4 като глюкокортикоиди, бета-2 агонисти, диуретици, карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал, фенитоин и рифампицин може да намали глюкозопонижаващия ефект на Qtrilmet. Трябва да се оценява гликемичният контрол, особено в началото, когато се използва съпътстващо с мощен индуктор на CYP3A4/5 (вж. точка 4.5).

Повлияване на теста с 1,5-анхидроглицитол (1,5-AG)

Не се препоръчва наблюдение на гликемичния контрол с 1,5-AG тест, тъй като измерванията на 1,5-AG са ненадеждни за оценка на гликемичния контрол при пациенти, приемащи инхибитори на SGLT2. Препоръчва се употреба на алтернативни методи за проследяване на гликемичния контрол.

Лактоза

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

Съдържание на натрий

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани с отделните активни вещества на Qtrilmet.

Фармакодинамични взаимодействия

Съпътстваща употреба не се препоръчва

Алкохол

Алкохолната интоксикация е свързана с повишен риск от лактатна ацидоза, особено в случай на гладуване, недохранване или чернодробно увреждане, което се дължи на активното вещество метформин, което се съдържа в този лекарствен продукт (вж. точка 4.4). Консумация на алкохол и лекарствени продукти, съдържащи алкохол, трябва да се избягва.

Йодирани контрастни средства

Интраваскуларното приложение на йодирани контрастни средства може да доведе до нефропатия, индуцирана от контрастните вещества, което води до кумулиране на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Приемът на Qtrilmet трябва да се преустанови преди или по време на процедурата по образно изследване и да не се подновява най-малко до 48 часа след това при положение, че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна (вж. точки 4.2 и 4.4).

Комбинации, налагащи предпазни мерки при употреба

Глюкокортикоидите (прилагани системно и локално), бета-2 агонистите и диуретиците притежават вътрешна хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде уведомен за това и да прави по-често изследвания на глюкозата в кръвта, особено в началото на лечението с такива лекарствени продукти, и да бъде наблюдаван за установяване на липса на контрол на глюкозата в кръвта или хипогликемия. Ако е необходимо, дозата на глюкозопонижаващия лекарствен продукт трябва да бъде коригирана по време на терапия с другия лекарствен продукт и при неговото преустановяване.

Някои лекарствени продукти могат да засегнат неблагоприятно бъбречната функция, което може да повиши риска от лактатна ацидоза, напр. НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназата (COX) II инхибитори, АСЕ инхибитори, ангиотензин II

рецепторни антагонисти и диуретици, особено бримкови диуретици. Когато се започва лечение или се използват такива продукти в комбинация с метформин, е необходимо внимателно наблюдение на бъбречната функция.

Диуретици

Дапаглифлозин може да усилва диуретичния ефект на тиазидните и бримковите диуретици и може да повиши риска от дехидратация и хипотония (вж. точка 4.4).

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

Саксаглиптин и дапаглифлозин могат индивидуално да повишат риска от хипогликемия, когато се комбинират с инсулин или инсулинов секретагог. Хипогликемия не настъпва при пациенти, получаващи само метформин при обичайните условия на употреба, но би могла да възникне по време на съпътстваща употреба с други глюкозопонижаващи средства. Поради това, когато тези средства се използват в комбинация с Qtrilmet, може да бъде необходима по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, за да се намали рискът от хипогликемия, (вж. точки 4.4 и 4.8).

Фармакокинетични взаимодействия

Метформин

Метформин се екскретира непроменен в урината. Не са установени метаболити при хората.

Саксаглиптин

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

Дапаглифлозин

Метаболизмът на дапаглифлозин протича чрез глюкуронидна конюгация, медирана от уридиндифосфат (UDP) глюкуронозилтрансфераза 1A9 (UGT1A9).

Ефект на други лекарствени продукти върху метформин, саксаглиптин или дапаглифлозин

Метформин

Не се установява клинично значимо взаимодействие.

Саксаглиптин

Едновременно приложение на саксаглиптин и индуктори на CYP3A4/5, различни от рифампицин (като напр. карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал и фенитоин), не е проучвано и може да доведе до намалена плазмена концентрация на саксаглиптин и повишена концентрация на неговия основен метаболит. Гликемичният контрол трябва внимателно да се оценява, когато саксаглиптин се използва едновременно с мощен индуктор на CYP3A4/5.

Съпътстващо приложение на саксаглиптин с мощния индуктор на CYP3A4/5 рифампицин намалява C_{max} и AUC на саксаглиптин съответно с 53% и 76%. Експозицията на активния метаболит и инхибирането на плазмената активност на DPP-4 в дозовия интервал не се повлиява от рифампицин (вж. точка 4.4).

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

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

В проучвания, проведени при здрави участници, фармакокинетиката на саксаглиптин и на неговия основен метаболит не се променя значимо от дапаглифлозин, метформин, глибенкламид, пиоглитазон, дигоксин, дилтиазем, симвастатин, омепразол, антиациди или фамотидин.

Дапаглифлозин

След едновременно приложение на дапаглифлозин с рифампицин (индуктор на уридин 5'-дифосфо глюкуронил трансферазата [UGT] и CYP3A4/5) се наблюдава намаляване на системната експозиция на дапаглифлозин (AUC) с 22%, но това няма клинично значим ефект върху 24-часовата екскреция на глюкозата в урината. Не се препоръчва коригиране на дозата. Не се очаква клинично значим ефект с други индуктори (напр. карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал).

След едновременно приложение на дапаглифлозин с мефенаминова киселина (инхибитор на UGT 1A9) се наблюдава 55% повишение на системната експозиция на дапаглифлозин, но без клинично значим ефект върху 24-часовата екскреция на глюкозата в урината.

Фармакокинетиката на дапаглифлозин не се променя значимо от саксаглиптин, метформин, пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, воглибоз, хидрохлоротиазид, буметанид, валсартан или симвастатин.

Ефект на метформин, саксаглиптин или дапаглифлозин върху други лекарствени продукти

Метформин

Транспортери на органичните катиони (ОСТ)

Метформин е субстрат на двата транспортера ОСТ1 и ОСТ2.

Едновременното приложение на метформин с:

- инхибитори на ОСТ1 (като верапамил) може да намалят ефикасността на метформин;
- индуктори на ОСТ1 (като рифампицин) може да повишат стомашно-чревната абсорбция и ефикасността на метформин;
- инхибитори на ОСТ2 (като циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) може да намалят бъбречното елиминиране на метформин и по този начин да доведат до повишение на плазмената концентрация на метформин;
- инхибитори на двата ОСТ1 и ОСТ2 (като кризотиниб, олапариб) може да променят ефикасността и бъбречното елиминиране на метформин.

Поради това се препоръчва повишено внимание, особено при пациенти с бъбречно увреждане, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с метформин, тъй като плазмената концентрация на метформин може да се повиши (вж. точка 4.4).

Саксаглиптин

Саксаглиптин не променя значимо фармакокинетиката на дапаглифлозин, метформин, глибенкламид (субстрат на CYP2C9), пиоглитазон (субстрат на CYP2C8 [основен] и CYP3A4 [второстепенен]), дигоксин (субстрат на P-гр), симвастатин (субстрат на CYP3A4), активните компоненти на комбиниран перорален контрацептив (етинилестрадиол и норгестимат), дилтиазем или кетоназол.

Дапаглифлозин

При проучвания на взаимодействия, проведени при здрави участници при използване предимно на дизайн с единична доза, дапаглифлозин не променя фармакокинетиката на саксаглиптин, метформин, пиоглитазон (субстрат на CYP2C8 [основен] и CYP3A4 [второстепенен]), стаглиптин, глимепирид (субстрат на CYP2C9), хидрохлоротиазид, буметанид, валсартан, дигоксин (субстрат на P-гр) или варфарин (S-варфарин, субстрат на CYP2C9), или антикоагулантните ефекти на варфарин, измерени чрез INR. Комбинация от единична доза дапаглифлозин 20 mg и симвастатин (субстрат на CYP3A4) води до 19% повишение на AUC на симвастатин и 31% повишение на AUC на симвастатинова киселина.

Повишението на експозицията на симвастатин и симвастатинова киселина не се считат за клинично значими.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на този лекарствен продукт или на неговите компоненти (метформинов хидрохлорид, саксаглиптин и дапаглифлозин) не е проучвана при бременни жени. Проучванията при животни със саксаглиптин показват репродуктивна токсичност във високи дози (вж. точка 5.3). Проучванията с дапаглифлозин при плъхове показват токсичност за развитието на бъбреците в периода от време, съответстващ на второто и третото тримесечие на бременността при хора (вж. точка 5.3). Ограничени данни от употребата на метформин при бременни жени не показват повишен риск от вродени малформации. Проучванията при животни с метформин не показват вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното или феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Qtrilmet не трябва да се използва по време на бременност. Ако се установи бременност, лечението с този лекарствен продукт трябва да се преустанови.

Когато пациентката планира да забременее и по време на бременност се препоръчва диабетът да не се лекува с този лекарствен продукт, а да се използва инсулин за поддържане на нивата на глюкозата в кръвта възможно най-близо до нормалните, за да се намали рискът от малформации на плода, свързан с отклонения на нивата на глюкозата в кръвта.

Кърмене

Метформин се екскретира в кърмата при хора в малки количества. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Не е известно дали саксаглиптин и дапаглифлозин и/или техните метаболити се екскретират в кърмата при хора. Проучвания при животни показват екскреция на саксаглиптин и/или метаболит в млякото. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на дапаглифлозин/метаболити в млякото, както и фармакологично медирирани ефекти в кърменото потомство (вж. точка 5.3).

Този лекарствен продукт не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Ефектът на този лекарствен продукт или на неговите компоненти (метформинов хидрохлорид, саксаглиптин и дапаглифлозин) върху фертилитета при хора не е проучван. Ефекти върху фертилитета са наблюдавани при прилагане на саксаглиптин при мъжки и женски плъхове във високи дози, които предизвикват явни признаци на токсичност (вж. точка 5.3). При мъжки и женски плъхове дапаглифлозин не показва ефекти върху фертилитета в нито една от изследваните дози. Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност на метформин (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Qtrilmet не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Когато се шофира или се работи с машини, трябва да се има предвид, че в проучванията със саксаглиптин се съобщава за замайване. Освен това, пациентите трябва да са предупредени за риска от хипогликемия, когато този лекарствен продукт се използва в комбинация с други глюкозопонижаващи лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват хипогликемия (напр. инсулин и сулфонилурейни производни).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с Qtrilmet, са инфекции на горните дихателни пътища (много чести), хипогликемия когато се прилага със СУ (много чести), симптоми от страна на стомашно-чревния тракт (много чести) и инфекции на пикочните пътища (чести). Диабетна кетоацидоза може да възникне рядко, а лактатна ацидоза може да настъпи много рядко (вж. точка 4.4).

Профилът на безопасност при комбинираната употреба на метформин, саксаглиптин и дапаглифлозин е сравним с нежеланите реакции, установени при съответните монокомпоненти.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Профилът на безопасност се основава на сборен анализ от три плацебо-контролирани клинични изпитвания фаза 3 при 1 169 пациенти в продължение на до 52 седмици, от които 492 пациенти получават комбинация на саксаглиптин 5 mg, дапаглифлозин 10 mg плус метформин (вж. точка 5.1). Допълнителните данни за безопасност включват клинични изпитвания, постмаркетингови проучвания за безопасност и постмаркетингов опит с монокомпонентите. Нежеланите реакции, свързани с Qtrilmet, са представени в Таблица 1. Нежеланите реакции са изброени по системно-органен клас (СОК) и честота. Категориите по честота са определени като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($\geq 1/100\,000$ до $< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Обобщение на нежеланите реакции при употреба на Qtrilmet

Системо-органен клас	Много чести	Чести ^А	Нечести ^Б	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища ¹	Инфекция на пикочните пътища ² , вулвовагинит, баланит и сродни генитални инфекции ³ , гастроентерит ^Г	Гъбична инфекция ^Б		Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Fournier) ^{Б,7}	
Нарушения на			Реакции на свръхчувс	Анафилактични реакции,		

Системо- органен клас	Много чести	Чести ^A	Нечести ^B	Редки	Много редки	С неизвестна честота
имунната система			твителност ^{¶B}	включителн о анафилакти чен шок ^{¶B}		
Нарушени я на метаболиз ма и храненето	Хипоглике мия ^{Г#¶} (когато се прилага със СУ)	Дислипиде мия ^{#4}	Обемно изчерпван е ^{#E} , жажда [#]	Диабетна кетоацидоза ^{#,3,7}	Лактатна ацидоза [§] , дефицит на витамин В ₁₂ ^{§Ж}	
Нарушени я на нервната система		Главоболие [¶] , замайване [¶]				
Стомашно- чревни нарушени я	Стомашно- чревни симптоми ^{§E}	Диспепсия ^Г гастрит ^{Г□} нарушение на вкуса [§]	Констипац ия [#] , сухота в устата [#] , панкреати т ^{¶B}			
Хепатобил иарни нарушени я					Нарушения на чернодробна та функция [§] , хепатит [§]	
Нарушени я на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия [#] , полиурия ^{#Г,5}	Никтурия [#] , бъбречно увреждане [#]			
Нарушени я на кожата и подкожнат а тъкан		Обрив ^{#¶6}	Дерматит ^{¶B} , сърбеж ^{¶B} , уртикария ^{¶B}	Ангиедем ^{¶B}	Еритем [§]	Булозен пемфигоид ^{В,7}
Нарушени я на мускулно- скелетнат а система и съедините лната тъкан		Артралгия [□] , болка в гърба [#] , миалгия ^{Г□}				
Нарушени я на възпроизв одителнат а система и гърдата			Еректилна дисфункци я [□] , генитален сърбеж [#] , вулвоваги нален сърбеж [#]			
Общи нарушени я и ефекти		Умора ^{¶Г} , периферен оток ^{¶Г}				

Системо- органен клас	Много чести	Чести ^А	Нечести ^Б	Редки	Много редки	С неизвестна честота
на мястото на приложен ие						
Изследван ия		Намален бъбречен креатинино в клирънс [#] , повишен хематокрит ^{#Д}	Повишен креатинин в кръвта [#] , повишена кръвна урея [#] , намалено тегло [#]			

Нежелана реакция, съобщена за дапаглифлозин.

¶ Нежелана реакция, съобщена за саксаглиптин.

§ Нежелана реакция, съобщена за метформин.

□ Нежелана реакция, съобщена за комбинираната употреба на саксаглиптин и метформин.

^А Нежелани реакции, с изключение на нарушение на вкуса, съобщени при $\geq 2\%$ от участниците, лекувани с комбинираната употреба на саксаглиптин + дапаглифлозин + метформин, в сборния анализ на данните за безопасност или, ако се съобщават при $< 2\%$ в сборния анализ на данните за безопасност, те се основават на отделните данни за монокомпонентите.

^Б Честотата на всички нечести нежелани реакции се основава на отделните данни за монокомпонентите.

^В Произходът на нежеланата реакция е от данните от постмаркетинговото наблюдение на саксаглиптин или дапаглифлозин.

^Г Нежелани реакции се съобщават при $\geq 2\%$ от участниците при всеки от монокомпонентите и $\geq 1\%$ повече от плацебо, но не в сборния анализ на данните за безопасност.

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

^Е Стомашно-чревни симптоми (съобщените термини включват гадене, повръщане, диария, коремна болка и липса на апетит) възникват най-често по време на започване на терапията и отзвучават спонтанно в повечето случаи.

^Ж Дългосрочното лечение с метформин се свързва с намаляване на абсорбцията на витамин В₁₂, което много рядко може да доведе до клинично значим недостиг на витамин В₁₂. Препоръчва се тази етиология да се има предвид, ако някой пациент развие мегалобластна анемия.

³ Съобщено в проучването с дапаглифлозин за оценка на сърдечносъдови резултати при пациенти със захарен диабет тип 2. Честотата е определена на годишна база.

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

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

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

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

⁵ Полиурия включва следните предпочитани термини: полиурия и полакиурия.

⁶ Обрив се съобщава по време на постмаркетинговата употреба на саксаглиптин и дапаглифлозин. Предпочитаните термини, съобщени в клиничните изпитвания на дапаглифлозин, подредени по честотата, включват: обрив, обрив генерализиран, обрив сърбящ, обрив макуларен, обрив макуло-папулозен, обрив пустулозен, обрив везикуларен и обрив еритематозен.

⁷ Вижте точка 4.4.

Описание на избрани нежелани реакции

Хипогликемия

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

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

Обемно изчерпване

В сборния анализ на данните за безопасност събитията, свързани с обемно изчерпване (хипотония, дехидратация и хиповолемия), отразяват нежеланите събития с дапаглифлозин и се съобщават при двама участници (0,4%) в групата със саксаглиптин плюс дапаглифлозин плюс метформин (сериозно нежелано събитие [НС] синкоп и НС намалено отделяне на урина) и 3-ма участници (0,9%) в групата с дапаглифлозин плюс метформин (2 НС синкоп и 1 хипотония).

Намалена бъбречна функция

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

Дапаглифлозин: Нежелани реакции, свързани с повишен креатинин се съобщават за дапаглифлозин като монокомпонент. Повишението на креатинина обикновено е преходно при продължително лечение или обратимо след преустановяване на лечението.

Вулвовагинит, баланит и сродни генитални инфекции

Съобщените нежелани реакции „вулвовагинит“, „баланси“ и „сродни генитални инфекции“ от сборния анализ на безопасността отразяват профила на безопасност на дапаглифлозин. Нежеланата реакция „генитална инфекция“ се съобщава при 3,0% в групата със саксаглиптин плюс дапаглифлозин плюс метформин, 0,9% в групата със саксаглиптин плюс метформин и 5,9% от участниците в групата с дапаглифлозин плюс метформин. Повечето генитални инфекции като нежелани реакции се съобщават при жени (84% от участниците с генитална инфекция), те са леки или умерени по интензитета, възникват еднократно и повечето пациенти продължават с терапията.

Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Fournier)

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

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

Диабетна кетоацидоза

В проучването с дапаглифлозин за оценка на сърдечносъдови резултати с медиана на времето на експозиция 48 месеца, събития на ДКА се съобщават при 27 пациенти в групата на 10 mg дапаглифлозин и 12 пациенти в групата на плацебо. Събитията възникват равномерно, разпределени през периода на проучването. От 27 пациенти със събития на ДКА в групата на дапаглифлозин, 22 са били на съпътстващо лечение с инсулин по време на събитието. Отключващите фактори за ДКА отговарят на очакваните при популацията със захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.4).

Инфекции на пикочните пътища

В сборния анализ на данните за безопасност инфекциите на пикочните пътища (ИПП) са балансирани в 3-те групи на лечение: 5,7% в групата със саксаглиптин плюс дапаглифлозин плюс метформин, 7,4% в групата със саксаглиптин плюс метформин и 5,6% в групата с дапаглифлозин плюс метформин. Един пациент в групата със саксаглиптин плюс дапаглифлозин плюс метформин е получил СНС „пиелонефрит“ и е преустановил лечението. Повечето инфекции на пикочните пътища се съобщават при жени (81% от участниците с ИПП), те са леки или умерени по интензитет, възникват еднократно и повечето пациенти продължават с терапията.

Злокачествени заболявания

Комбинация саксаглиптин/дапаглифлозин: Злокачествени и неопределени неоплазми се съобщават при 3 участници, включени в сборния анализ на данните за безопасност. Те включват нежеланите събития: „неоплазма на стомаха“, „рак на панкреаса с чернодробни метастази“ и „инвазивен дуктален карцином на гърдата“ в групата със саксаглиптин плюс дапаглифлозин плюс метформин. Като се има предвид краткия латентен период между първата експозиция на лекарството и диагностицирането на тумора, причинно-следствена връзка с някой специфичен вид тумор се счита малко вероятна.

Дапаглифлозин: В пула от 21 контролирани с активно вещество и плацебо-контролирани проучвания общият процент на участниците със злокачествени или неопределени тумори е подобен между лекуваните с дапаглифлозин (1,50%) и с плацебо/сравнително лекарство (1,50%) и няма сигнал за канцерогенност или мутагенност в данните при животни (вж. точка 5.3). Когато се разглеждат случаи на тумори, възникнали в различните органни системи, относителният риск, свързан с дапаглифлозин, е над 1 за някои тумори (на пикочния мехур, простата, гърда) и под 1 за други (напр. кръв и лимфна система, яйчници, бъбреци), което не води до общо повишение на риска от образуване на тумор, свързан с дапаглифлозин. Повишеният/намаленият риск не е статистически значим в никоя от органните системи. Като се има предвид липсата на туморни находки в неклиничните проучвания, както и краткия латентен период между първата експозиция на лекарството и диагностицирането на тумора, вероятността за наличие на причинно-следствена връзка се счита за малка. Численият дисбаланс между туморите на гърдата, пикочния мехур и простатата трябва да се разгледа внимателно; той ще бъде изследван допълнително в проучвания след разрешаването за употреба.

Лабораторни находки

Намаляване на броя на лимфоцитите

Саксаглиптин: В клиничните проучвания в програмата на саксаглиптин се наблюдава малко намаляване на абсолютния брой лимфоцити, приблизително 100 клетки/microI по отношение на плацебо. Средният абсолютен брой лимфоцити остава стабилен при ежедневно приложение с продължителност до 102 седмици. Това намаление на средния абсолютен брой лимфоцити не е свързано с клинично значими нежелани реакции.

Липиди

Данни от рамената на лечение със саксаглиптин и дапаглифлозин плюс метформин от трите отделни проучвания, включени в сборния анализ, показват тенденция към повишаване на средния процент спрямо изходното ниво (закръглено към най-близката десетична стойност) на общия холестерол (Общ С), (вариращ от 0,4% до 3,8%), LDL-C (вариращ от 2,1% до 6,9%) и HDL-C (вариращ от 2,3% до 5,2%) заедно с намаление на средния процент спрямо изходното ниво на триглицеридите (вариращ от -3,0% до -10,8%).

Специални популации

Старческа възраст

От 1 169 лекувани участници в сборните данни за безопасност от 3-те клинични изпитвания 1 007 участници (86,1%) са на възраст < 65 години, 162 участници (13,9%) са на възраст ≥ 65 години и 9 участници (0,8%) са на възраст ≥ 75 години. Като цяло, най-честите нежелани събития, съобщени при участниците на ≥ 65 години са подобни на тези < 65 години. Терапевтичният опит при пациенти на 65 и повече години е ограничен, при пациенти на възраст 75 и повече години е много ограничен.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

В случай на предозиране трябва да се започне подходящо поддържащо лечение според клиничното състояние на пациента. Саксаглиптин и неговият основен метаболит се отстраняват чрез хемодиализа (23% от дозата за четири часа). Отстраняването на дапаглифлозин чрез хемодиализа не е проучвано. Значителното предозиране или съпътстващите рискове, свързани с метформин може да доведат до лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза е спешно състояние и трябва да бъде лекувано в болница. Най-ефективният метод за отстраняване на лактата и метформин е хемодиализата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, използвани при захарен диабет, комбинации от перорални лекарства, понижаващи нивото на глюкозата в кръвта, АТС код: A10BD25.

Механизъм на действие

Qtrilmet комбинира три антихипергликемични лекарствени продукта с различни и допълващи се механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: метформин хидрохлорид, принадлежащ към класа на бигванидите, саксаглиптин, инхибитор на DPP-4, и дапаглифлозин, инхибитор на SGLT2.

Метформин е бигванид с антихипергликемични ефекти, понижаващ както базалната, така и постпрандиалната плазмена глюкоза. Той не стимулира инсулиновата секреция и поради това, не предизвиква хипогликемия.

Метформин може да действа посредством три механизма; чрез намаляване на синтеза на глюкоза от черния дроб, като инхибира глюконеогенезата и гликогенолизата, чрез слабо увеличаване на чувствителността към инсулин, като подобрява периферното поемане на глюкозата и усвояването в мускулите и чрез забавяне на чревната абсорбция на глюкозата. Метформин стимулира вътреклетъчната синтеза на гликоген, като действа върху гликоген-синтезата. Метформин повишава транспортния капацитет на специфични видове мембранны транспортери на глюкозата (GLUT-1 и GLUT-4).

Саксаглиптин е много мощен (K_i : 1,3 nM) селективен, обратим и конкурентен инхибитор на DPP-4, ензим, отговорен за разграждането на инкретиновите хормони. Това води до глюкозозависимо повишение на инсулиновата секреция, като по този начин намалява концентрацията на глюкоза в кръвта на гладно и след хранене.

Дапаглифлозин е много мощен (K_i : 0,55 nM) селективен и обратим инхибитор на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2). Дапаглифлозин блокира реабсорбцията на филтрираната глюкоза от сегмент S1 на бъбречния тубул, като ефективно понижава глюкозата в кръвта по глюкозозависим и инсулин-независим начин. Дапаглифлозин подобрява нивото на плазмената глюкоза както на гладно, така и след хранене, като намалява бъбречната реабсорбция на глюкоза, което води до екскреция на глюкоза в урината. Повишената екскреция на глюкоза в урината при инхибирането на SGLT2 предизвиква осмотична диуреза и може да доведе до намаляване на систоличното АН.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на комбинацията с фиксирани дози метформин/саксаглиптин/дапаглифлозин е оценена в пет рандомизирани, двойнослепи, контролирани с активно вещество и плацебо клинични изпитвания при възрастни участници със захарен диабет тип 2. Две клинични изпитвания с допълваща терапия, при които се добавя или дапаглифлозин към саксаглиптин плюс метформин, или саксаглиптин към дапаглифлозин плюс метформин, също са проведени за 24 седмици, последвани от 28-седмичен период на продължаване на лечението. В едно клинично изпитване, проведено за 24 седмици, саксаглиптин и дапаглифлозин, добавени към метформин се сравняват със саксаглиптин или дапаглифлозин, добавени към метформин. В едното от две подкрепящи проучвания, терапията със саксаглиптин и дапаглифлозин се сравнява с глимепирид при пациенти с недостатъчен контрол с метформин. Другото проучване сравнява терапия със саксаглиптин и дапаглифлозин с инсулин гларжин при пациенти с недостатъчен контрол с метформин, със или без сулфонилурейно производно.

Гликемичен контрол

Допълваща терапия с дапаглифлозин при пациенти с недостатъчен контрол при лечение със саксаглиптин плюс метформин

Едно 24-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване с 28-седмично продължение сравнява последващото добавяне на 10 mg дапаглифлозин към 5 mg саксаглиптин спрямо метформин с добавяне на плацебо към 5 mg саксаглиптин (инхибитор на DPP-4) и метформин при пациенти със захарен диабет тип 2 и недостатъчен гликемичен

контрол ($HbA1c \geq 7\%$ и $\leq 10,5\%$). Триста и двадесет (320) пациенти са рандомизирани по равно в групата на лечение с дапаглифлозин, добавен към саксаглиптин плюс метформин, или в групата на лечение с плацебо плюс саксаглиптин плюс метформин. Групите на лечение са пропорционално добре балансираны по отношение на демографските данни, характеристиките на участниците, характеристиките на заболяването и медицинската анамнеза. Средната възраст е 55,1 години и 54,4% от пациентите са жени. Средната продължителност на ЗДТ2 при включване в проучването е 7,6 години, средната стойност на $HbA1c$ на изходното ниво е 8,2%. Всички пациенти са на установена доза метформин (1 500 mg или повече на ден) за най-малко 8 седмици преди визита за скриниране. 101 пациенти са на максимална доза инхибитор на DPP4 за най-малко 8 седмици преди визитата за скриниране, като след това преминават към саксаглиптин 5 mg за 8 седмици преди началото на проучването. Останалите 219 пациенти започват да приемат 5 mg саксаглиптин 16 седмици преди началото на проучването.

В групата с дапаглифлозин, последващо добавен към саксаглиптин и метформин, се постига статистически значимо (p -стойност $< 0,0001$) по-голямо намаление на $HbA1c$ спрямо групата с плацебо, последващо добавено към групата със саксаглиптин плюс метформин на седмица 24 (вж. Таблица 2). Ефектът по отношение на $HbA1c$, наблюдаван на седмица 24, се поддържа на седмица 52. Коригираната средна промяна от изходно ниво на $HbA1c$ в групите с дапаглифлозин и саксаглиптин плюс метформин и плацебо и саксаглиптин плюс метформин са съответно -0,74% (95% CI: -0,90; -0,57) и 0,07% (95% CI: -0,13; 0,27). Разликата в коригираната средна промяна от изходното ниво до седмица 52 между групите на лечение е -0,81% (95% CI: -1,06; -0,55).

Допълваща терапия със саксаглиптин при пациенти, с недостатъчен контрол при лечение с дапаглифлозин плюс метформин

Едно 24-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, проведено при пациенти със захарен диабет тип 2 и недостатъчен гликемичен контрол ($HbA1c \geq 7\%$ и $\leq 10,5\%$) само с метформин и дапаглифлозин сравнява последващото добавяне на 5 mg саксаглиптин към 10 mg дапаглифлозин и метформин спрямо добавянето на плацебо към 10 mg дапаглифлозин и метформин. 153 пациенти са рандомизирани в групата на лечение със саксаглиптин, добавен към дапаглифлозин плюс метформин, и 162 пациенти са рандомизирани в групата на лечение с плацебо, добавено към дапаглифлозин плюс метформин. Групите на лечение са пропорционално добре балансираны по отношение на демографските данни, характеристиките на участниците, характеристиките на заболяването и медицинската анамнеза. Средната възраст е 54,6 години и 52,7% от пациентите са жени. Средната продължителност на ЗДТ2 при включване в проучването е 7,7 години, средната стойност на $HbA1c$ на изходното ниво е 7,9%. Пациентите са на установена доза метформин (1 500 mg или повече на ден) за най-малко 8 седмици преди визитата за скриниране и след това са лекувани с метформин и дапаглифлозин 10 mg за 10 седмици преди началото на проучването.

В групата със саксаглиптин 5 mg, последващо добавен към дапаглифлозин 10 mg и метформин, се достига статистически значимо (p -стойност $< 0,0001$) по-голямо намаление на $HbA1c$ спрямо групата с плацебо, последващо добавено към групата с дапаглифлозин плюс метформин, на седмица 24 (вж. Таблица 2). Ефектът по отношение на $HbA1c$, наблюдаван на седмица 24, се поддържа на седмица 52. На седмица 52 коригираната средна промяна от изходното ниво на $HbA1c$ в групите със саксаглиптин и дапаглифлозин плюс метформин и плацебо и дапаглифлозин плюс метформин са съответно -0,38% (95% CI: -0,53; -0,22) и 0,05% (95% CI: -0,11; 0,20). Разликата в коригираната средна промяна от изходното ниво до седмица 52 между групите на лечение е -0,42% [95% CI: -0,64; -0,20].

Таблица 2. Промяна на HbA1c на седмица 24 спрямо изходното ниво след изключване на данните, получени след прилагане на спасително лекарство при рандомизирани участници – проучвания MB102129 и CV181168

Показател за ефикасност	Клинични изпитвания с последващо добавяне			
	Проучване MB102129		Проучване CV181168	
	Дапаглифлозин 10 mg, добавен към саксаглиптин 5 mg + метформин (N=160) [†]	Плацебо + саксаглиптин 5 mg + метформин (N=160) [†]	Саксаглиптин 5 mg, добавен към дапаглифлозин 10 mg + метформин (N=153) [†]	Плацебо + дапаглифлозин 10 mg + метформин (N=162) [†]
HbA1c (%) на седмица 24*				
Стойност на изходното ниво (средна)	8,24	8,16	7,95	7,85
Промяна спрямо изходното ниво (коригирана средна стойност [‡]) (95% CI)	-0,82 (-0,96; 0,69)	-0,10 (-0,24; 0,04)	-0,51 (-0,63; -0,39)	-0,16 (-0,28; -0,04)
Разлика в ефекта по отношение на HbA1c Коригирана средна стойност (95% CI) p-стойност	-0,72 (-0,91; -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52; -0,18) < 0,0001	

* LRM = Лонгитудинални многократни измервания (като са използвани стойностите преди прилагане на спасително лекарство).

[†] N е броят рандомизирани и лекувани пациенти с измерване на ефикасността на изходното ниво и най-малко 1 измерване на ефикасността след изходното ниво.

[‡] Най-малките средни квадрати, коригирани за изходна стойност.

Процент пациенти, постигнали HbA1c < 7% в проучване MB102129 и проучване CV181168

Процентът на пациентите, постигнали HbA1c < 7,0% на седмица 24 в клиничното изпитване с допълваща терапия с дапаглифлозин 10 mg към саксаглиптин 5 mg плюс метформин, е по-висок в групата с дапаглифлозин 10 mg и саксаглиптин 5 mg плюс метформин 38,0% (95% CI [30,9; 45,1]) в сравнение с групата с плацебо плюс саксаглиптин 5 mg плюс метформин 12,4% (95% CI [7,0; 17,9]). Ефектът по отношение на HbA1c, наблюдаван на седмица 24, се поддържа на седмица 52. Коригираният процент на участниците с HbA1c < 7,0% на седмица 52 е 29,4% в групата с дапаглифлозин и саксаглиптин плюс метформин и 12,6% в групата с плацебо и саксаглиптин плюс метформин. Коригираната процентна разлика на седмица 52 между групите на лечение е 16,8%.

Процентът на пациентите, постигнали HbA1c < 7% на седмица 24 в клиничното изпитване с допълваща терапия със саксаглиптин 5 mg към дапаглифлозин 10 mg плюс метформин, е по-

висок в групата със саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg плюс метформин 35,3% (95% CI [28,2; 42,2]) в сравнение с групата с плацебо плюс дапаглифлозин 10 mg плюс метформин 23,1% (95% CI [16,9; 29,3]). Ефектът по отношение на HbA1c, наблюдаван на седмица 24, се поддържа на седмица 52. Коригиращият процент на участниците с HbA1c < 7,0% на седмица 52 е 29,3% в групата със саксаглиптин и дапаглифлозин плюс метформин и 13,1% в групата с плацебо и дапаглифлозин плюс метформин. Коригираната процентна разлика на седмица 52 между групите на лечение е 16,2%.

Терапия със саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg при пациенти, с недостатъчен контрол при лечение с метформин

Общо 534 възрастни пациенти със захарен диабет тип 2 и недостатъчен гликемичен контрол само с метформин (HbA1c $\geq$ 8% и $\leq$ 12%) вземат участие в това 24-седмично рандомизирано, двойнослепо, супериорно клинично изпитване, контролирано с активно сравнително лекарство, сравняващо комбинацията на саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg, добавени едновременно към метформин, спрямо саксаглиптин 5 mg (инхибитор на DPP-4) или дапаглифлозин 10 mg (инхибитор на SGLT2), добавени към метформин. Групите на лечение са пропорционално добре балансирани по отношение на демографските данни, характеристиките на лицата, характеристиките на заболяването и медицинската анамнеза. Средната възраст е 53,8 години и 49,8% от пациентите са жени. Средната продължителност на ЗДТ2 при включване в проучването е 7,6 години, средната стойност на HbA1c на изходното ниво е 8,94% и пациентите са на установена доза метформин (1 500 mg или повече на ден) за най-малко 8 седмици преди визитата за скриниране. Пациентите са рандомизирани в една от трите групи на двойно-слепо лечение за получаване на саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg, добавени към метформин, саксаглиптин 5 mg и плацебо, добавени към метформин, или дапаглифлозин 10 mg и плацебо, добавени към метформин.

В групата със саксаглиптин и дапаглифлозин се постига значимо по-голямо намаление на HbA1c спрямо групата със саксаглиптин или групата с дапаглифлозин след 24 седмици (вж. Таблица 3).

Таблица 3. HbA1c на седмица 24 в проучване, контролирано с активно вещество, сравняващо комбинацията на саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg, добавени едновременно към метформин, или със саксаглиптин 5 mg, или с дапаглифлозин 10 mg, добавени към метформин

Показател за ефикасност	Саксаглиптин 5 mg + дапаглифлозин 10 mg + метформин N=179 [†]	Саксаглиптин 5 mg + метформин N=176 [†]	Дапаглифлозин 10 mg + метформин N=179 [†]
HbA1c (%) на седмица 24[*]			
Стойност на изходното ниво (средна)	8,93	9,03	8,87
Промяна спрямо изходното ниво (коригирана средна стойност [‡]) (95% доверителен интервал [CI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)

Разлика в сравнение със саксаглиптин + метформин (коригирана средна стойност [‡]) (95% CI)	-0,59 [§] (-0,81, -0,37)	-	-
Разлика в сравнение с дапаглифлозин + метформин (коригирана средна стойност [‡]) (95% CI)	-0,27 [¶] (-0,48, -0,05)	-	-

* LRM = Лонгитудинални многократни измервания при използване на стойностите преди прилагането на спасително лекарство.

[†] Рандомизирани и лекувани пациенти.

[‡] Най-малките средни квадрати, коригирани за изходна стойност.

[§] p-стойност < 0,0001.

[¶] p-стойност = 0,0166.

Повечето пациенти в това проучване имат на изходното ниво стойност на HbA1c > 8% (вж. Таблица 4). Комбинацията на саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg, добавени към метформин, последователно показва по-голямо намаление на HbA1c независимо от стойността на HbA1c на изходното ниво в сравнение със саксаглиптин 5 mg или дапаглифлозин 10 mg, добавени поотделно към метформин. В отделен, предварително уточнен анализ по подгрупи средното намаление спрямо изходното ниво на стойността на HbA1c обикновено е по-голямо при пациентите с по-висока изходна стойност на HbA1c.

Таблица 4. Анализ на HbA1c по подгрупи според стойността на HbA1c на изходното ниво на седмица 24 при рандомизирани участници

Лечения	Коригирана средна промяна спрямо изходното ниво по стойност на HbA1c на изходното ниво		
	< 8,0%	≥ 8% до < 9,0%	≥ 9,0%
Саксаглиптин + Дапаглифлозин + Метформин Коригирана средна промяна спрямо изходното ниво (95% CI)	-0,80 (n=37) (-1,12, -0,47)	-1,17 (n=56) (-1,44, -0,90)	-2,03 (n=65) (-2,27, -1,80)
Саксаглиптин + Метформин Коригирана средна промяна спрямо изходното ниво (95% CI)	-0,69 (n=29) (-1,06, -0,33)	-0,51 (n=51) (-0,78, -0,25)	-1,32 (n=63) (-1,56, -1,09)
Дапаглифлозин + Метформин Коригирана средна промяна спрямо изходното ниво (95% CI)	-0,45 (n=37) (-0,77, -0,13)	-0,84 (n=52) (-1,11, -0,57)	-1,87 (n=62) (-2,11, -1,63)

n = брой участници без липсваща стойност на изходното ниво и стойност на седмица 24.

Процент пациенти, постигнали $HbA1c < 7\%$

41,4% (95% CI [34,5; 48,2]) от пациентите в комбинираната група със саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg постигат нива на $HbA1c$ под 7% в сравнение с 18,3% (95% CI [13,0; 23,5]) от пациентите в групата със саксаглиптин 5 mg и 22,2% (95% CI [16,1; 28,3]) от пациентите в групата с дапаглифлозин 10 mg на седмица 24.

Терапия със саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg в сравнение с глимепирид при пациенти, с недостатъчен контрол при лечение с метформин

Едно 52-седмично рандомизирано, двойносляпо, контролирано с активно вещество проучване с паралелни групи със заслепено 104-седмично продължение сравнява приложение веднъж дневно на саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg плюс метформин с приложение веднъж дневно на глимепирид (сулфонилурейно производно) с постепенно увеличаване на дозата 1-6 mg плюс плацебо с метформин при пациенти със ЗДТ2 с недостатъчен гликемичен контрол ($HbA1c \geq 7,5\%$ и $\leq 10,5\%$) само с метформин. При пациентите на глимепирид/плацебо дозата постепенно се увеличава, като се започва с 1 mg на ден в продължение на 12 седмици до оптимален гликемичен ефект ($FPG < 6,1 \text{ mmol/l}$) или до най-високата поносима доза по време на първите 12 седмици. След това, дозата на глимепирид/плацебо се поддържа постоянна с изключение на постепенното намаляване на дозата за предотвратяване на хипогликемия.

На седмица 52, коригираната средна промяна в $HbA1c$ спрямо изходното ниво е -1,35% за групата със саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg плюс метформин (N=218), сравнение с -0,98% за групата със глимепирид плюс метформин (N=212) (разлика -0,37%, 95% CI [-0,57, -0,18], $p < 0,001$).

Терапия със саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg в сравнение с инсулин гларжин при пациенти с недостатъчен контрол при лечение с метформин със или без сулфонилурейно производно

Едно 24-седмично рандомизирано, открито, контролирано с активно вещество проучване с паралелни групи с 28-седмично продължение сравнява перорално приложение веднъж дневно на саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg плюс метформин, със или без сулфонилурейно производно, с титрирано подкожно приложение на инсулин гларжин плюс метформин, със или без сулфонилурейно производно, при пациенти със ЗДТ2 с недостатъчен гликемичен контрол ($HbA1c \geq 8,0\%$ и $\leq 12,0\%$).

На седмица 24, коригираната средна промяна в $HbA1c$ спрямо изходната стойност е -1,67% за групата със саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg плюс метформин, със или без СУ, (N=319), което е неинфериорно към промяната от -1,54% в групата със инсулин гларжин плюс метформин, със или без СУ, (N=312) (разлика -0,13%, 95% CI [-0,30, 0,03]).

Телесно тегло

Комбинираната терапия със саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg в сравнение с глимепирид при пациенти със ЗДТ2 с недостатъчен гликемичен контрол само с метформин води до значима разлика в промяната на средното телесно тегло на седмица 52. Коригираната средна промяна от изходното ниво е -3,11 kg (95% CI [-3,65; -2,57]) в групата със саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg плюс метформин и 0,95 kg (95% CI [0,38; 1,51]) в групата с глимепирид плюс метформин. Разликата на средното телесно тегло между групите на лечение е -4,06 kg (95% CI [-4,84; -3,28] $p < 0,001$) на седмица 52.

Комбинацията на саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg плюс метформин, със или без сулфониурейно производно, в сравнение с лечението с инсулин гларжин и метформин, със или без СУ, води до значима разлика в промяната на телесното тегло на седмица 24. Средната промяна от изходното ниво е -1,50 kg (95% CI [-1,89; -1,11]) в групата със саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg плюс метформин спрямо 2,14 kg (95% CI [1,75; 2,54]) в групата с инсулин гларжин плюс метформин. Разликата в средното телесно тегло между групите на лечение е -3,64 kg (95% CI [-4,20; -3,09] $p < 0,001$).

В проучването със съпътстващо добавяне на саксаглиптин и дапаглифлозин коригираната средна промяна на телесното тегло спрямо изходното ниво на седмица 24 (с изключение на данните след прилагане на спасително лекарство) е -2,05 kg (95% CI [-2,52; -1,58]) в групата със саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg плюс метформин и -2,39 kg (95% CI [-2,87; -1,91]) в групата с дапаглифлозин 10 mg плюс метформин, докато в групата със саксаглиптин 5 mg плюс метформин няма промяна (0,00 kg) (95% CI [-0,48; 0,49]).

Артериално налягане

В проучване MB102129 и проучване CV181168 лечението с Qtrilmet води до промяна от изходното ниво на систоличното артериално налягане, варираща от -1,3 до -2,2 mmHg, и на диастоличното артериално налягане, варираща от -0,5 до -1,2 mmHg, предизвикана от слабия диуретичен ефект на Qtrilmet. Слабият ефект на понижаване на АН е последователен във времето, като подобен брой пациенти в групите на лечение имат систолично АН < 130 mmHg или диастолично АН < 80 mmHg на седмица 24.

В проучването, сравняващо съпътстващата терапия със саксаглиптин и дапаглифлозин спрямо глимепирид при пациенти с недостатъчен контрол само с метформин, понижаването на систоличното артериално налягане на седмица 52 в групата със саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg плюс метформин (-2,6 mmHg 95% CI [-4,4; -0,8]) е по-голямо отколкото в групата с глимепирид плюс метформин (1,0 mmHg 95% CI [-0,9; 2,9]). Разликата в средните стойности на САН между групите на лечение е -3,6 mmHg (95% CI [-6,3; -1,0] $p = 0,007$).

Сърдечносъдова безопасност

В сборния анализ на данните за безопасност сърдечносъдови (СС) събития, които са утвърдени и потвърдени като СС събития, се съобщават при общо 1,0% от участниците в групата със саксаглиптин плюс дапаглифлозин плюс метформин, 0,6% в групата със саксаглиптин плюс метформин и 0,9% в групата с дапаглифлозин плюс метформин.

Метформин

Проспективното рандомизирано (UKPDS) проучване установява дългосрочна полза от интензивния контрол на глюкозата в кръвта при диабет тип 2. Анализ на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспешно лечение само с диета, показва:

- значимо намаляване на абсолютния риск от усложнение, свързано с диабет, в групата с метформин (29,8 събития/1 000 пациентогодини) спрямо само диета (43,3 събития/1 000 пациентогодини), $p = 0,0023$ и спрямо комбинирана терапия със сулфониурейно производно и монотерапия с инсулин (40,1 събития/1 000 пациентогодини), $p = 0,0034$;
- значимо намаляване на абсолютния риск от смърт, свързана с диабет: метформин 7,5 събития/1 000 пациентогодини, само диета 12,7 събития/1 000 пациентогодини, $p = 0,017$;
- значимо намаляване на абсолютния риск от обща смъртност: метформин 13,5 събития/1 000 пациентогодини спрямо само диета 20,6 събития/1 000 пациентогодини, ($p = 0,011$) и спрямо комбинирана терапия със сулфониурейно производно и монотерапия с инсулин 18,9 събития/1 000 пациентогодини ($p = 0,021$);
- значимо намаляване на абсолютния риск от миокарден инфаркт: метформин 11 събития/1 000 пациентогодини, само диета 18 събития/1 000 пациентогодини, ($p = 0,01$).

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

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

След проследяване средно 2 години клиничното изпитване постига първичната си крайна точка за безопасност, като показва, че саксаглиптин не повишава сърдечносъдовия риск при пациенти с диабет тип 2 в сравнение с плацебо, когато се добавя към текущата основна терапия.

Не е наблюдавана полза по отношение на MACE или смъртност по всякаква причина.

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

Друга вторична крайна точка, смъртност по всякаква причина, настъпва с честота 5,1% в групата със саксаглиптин и с 4,6% в групата с плацебо. Случаите на СС смърт са балансирани в групите на лечение. Съществува числен дисбаланс по отношение на смърт, която не се дължи на СС причини, като повече събития се наблюдават при саксаглиптин (1,8%) отколкото при плацебо (1,4%) [HR = 1,27; (95% CI 1,00; 1,62); P = 0,051].

Дапаглифлозин

Извършен е мета-анализ на сърдечносъдовите събития в клиничната програма. В клиничната програма 34,4% от участниците имат анамнеза за сърдечносъдово заболяване (с изключение на хипертония) на изходното ниво и 67,9% имат хипертония. Коефициентът на риска при сравнение на дапаглифлозин със сравнителното лекарство е 0,79 (95% CI: 0,58; 1,07), което показва, че при този анализ дапаглифлозин не е свързан с повишение на сърдечносъдовия риск при пациенти със захарен диабет тип 2. Сърдечносъдова смърт, МИ и инсулт са наблюдавани с коефициент на риска 0,77 (95% CI: 0,54; 1,10).

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Потвърдена е биоеквивалентността между Qtrilmet таблетки и отделните компоненти (метформин с изменено освобождаване, саксаглиптин и дапаглифлозин) при здрави участници при прилагане след хранене.

Абсорбция

Метформин: След единична перорална доза метформин таблетка с удължено освобождаване $C_{\max}$ се достига с медиана от 7 часа и диапазон от 4 до 8 часа. Степента на абсорбция на метформин (измерена чрез AUC) от метформин таблетка с удължено освобождаване се повишава приблизително с 50%, когато се дава с храна. Храната не оказва влияние върху $C_{\max}$ и $T_{\max}$ на метформин.

Саксаглиптин: Саксаглиптин се абсорбира бързо след перорално приложение на гладно, като максимални плазмени концентрации ($C_{\max}$) на саксаглиптин и неговия основен метаболит се достигат съответно в рамките на 2 и 4 часа ($T_{\max}$). Стойностите на $C_{\max}$ и AUC на саксаглиптин и неговия основен метаболит се повишават пропорционално с увеличаването на дозата на саксаглиптин, като тази пропорционалност на дозата се наблюдава при дози до 400 mg. След единична перорална доза от 5 mg саксаглиптин при здрави участници средните стойности на плазмената AUC на саксаглиптин и неговия основен метаболит са съответно 78 ng h/ml и 214 ng h/ml. Съответните стойности на плазмената $C_{\max}$ са съответно 24 ng/ml и 47 ng/ml. Интраиндивидуалните коефициенти на вариация на $C_{\max}$ и AUC на саксаглиптин са под 12%.

Дапаглифлозин: Дапаглифлозин се абсорбира бързо и добре след перорално приложение. Максималните плазмени концентрации ($C_{\max}$) на дапаглифлозин обикновено се достигат в рамките на 2 часа след приложение на гладно. Средните геометрични стойности на $C_{\max}$ и AUC_t на дапаглифлозин в стационарно състояние след приложение на дапаглифлозин в дози 10 mg веднъж дневно са съответно 158 ng/ml и 628 ng h/ml. Абсолютната перорална бионаличност на дапаглифлозин след приложение на доза 10 mg е 78%. Храната има относително слабо влияние върху фармакокинетиката на дапаглифлозин при здрави участници. Приложението с храна с високо съдържание на мазнини понижава $C_{\max}$ на дапаглифлозин с до 50% и удължава $T_{\max}$ с приблизително 1 час, но не променя AUC в сравнение с приложението на гладно. Тези промени не се считат за клинично значими.

Разпределение

Метформин: Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин преминава в еритроцитите. Максималната концентрация в кръвта е по-ниска от максималната плазмена концентрация и настъпва приблизително по същото време. Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен компартимент на разпределение. Средните стойности на V_d варират между 63-276 l.

Саксаглиптин: *In vitro*, свързването на саксаглиптин и неговия основен метаболит с протеини в серума при хора е незначително. Поради това, не се очаква промените на нивата на протеините в кръвта при различни заболявания (напр. бъбречно или чернодробно увреждане) да променят разпространението на саксаглиптин. Обемът на разпределение на саксаглиптин е 205 l.

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

Биотрансформация

Метформин: Метформин се екскретира непромен в урината. Не са установени метаболити при хора.

Саксаглиптин: Биотрансформацията на саксаглиптин се медира предимно от цитохром P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Основният активен метаболит на саксаглиптин, 5-ОН-саксаглиптин, е също селективен, обратим, конкурентен инхибитор на DPP-4, като притежава половината от активността на саксаглиптин.

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

Дапаглифлозин: Дапаглифлозин се метаболизира екстензивно, предимно до дапаглифлозин 3-О-глюкуронид, който е неактивен метаболит. Дапаглифлозин 3-О-глюкуронид или други метаболити не допринасят за глюкозопонижаващия ефект. Образоването на дапаглифлозин 3-О-глюкуронид се медира от UGT1A9, ензим в черния дроб и бъбреците, а CYP-медирираният метаболизъм е второстепенен път на клирънс при хора.

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

Елиминиране

Метформин: Бъбречният клирънс на метформин е $> 400 \text{ ml/min}$, което показва, че метформин се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорална доза привидният терминален елиминационен полуживот е приблизително 6,5 часа.

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

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

Линейност

Метформин: Стойностите на AUC и C_{max} в стационарно състояние са под пропорционалните за дозата при метформин с удължено освобождаване в рамките на диапазона от 500 до 2 000 mg, прилагани веднъж дневно.

Саксаглиптин: Стойностите на C_{max} и AUC на саксаглиптин и неговия основен метаболит се повишават пропорционално на дозата на саксаглиптин. Не се наблюдава забележимо кумулиране на саксаглиптин или неговия основен метаболит при многократно прилагане веднъж дневно на всяко дозово ниво. Не се наблюдава зависимост на клирънса на саксаглиптин и неговия основен метаболит от дозата и времето при прилагане на саксаглиптин веднъж дневно в дози, вариращи от 2,5 mg до 400 mg в продължение на 14 дни.

Дапаглифлозин: Експозицията на дапаглифлозин се повишава пропорционално на увеличаването на дозата на дапаглифлозин в диапазона от 0,1 до 500 mg, като фармакокинетиката му не се променя с времето при многократно дневно прилагане до 24 седмици.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Метформин: Наличните данни при участници с умерена степен на бъбречна недостатъчност са оскъдни и не може да се направи надеждна оценка на системната експозиция на метформин в тази подгрупа в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. При пациенти с намалена бъбречна функция полуживотът на метформин в плазмата и кръвта е удължен и бъбречният клирънс е намален, което води до повишени нива на метформин в плазмата (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

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

Дапаглифлозин: Средната системна експозиция на дапаглифлозин в стационарно състояние (20 mg дапаглифлозин веднъж дневно за 7 дни) при участници със захарен диабет тип 2 и лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (определено чрез плазмения клирънс на йохексол) е съответно 32%, 60% и 87% по-висока отколкото при участниците със захарен диабет тип 2 и нормална бъбречна функция. 24-часовата екскреция на глюкозата в урината в стационарно състояние силно зависи от бъбречната функция, като 85, 52, 18 и 11 g глюкоза/ден се екскретират съответно при участници със захарен диабет тип 2 и нормална бъбречна функция или лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане. Ефектът на хемодиализата върху експозицията на дапаглифлозин не е известен.

Чернодробно увреждане

Метформин хидрохлорид: Не са провеждани фармакокинетични проучвания на метформин при пациенти с чернодробно увреждане.

Саксаглиптин: При участници с лека (клас А по Child-Pugh), умерена (клас В по Child-Pugh) или тежка (клас С по Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане експозицията на саксаглиптин е съответно 1,1, 1,4 и 1,8 пъти по-висока, а експозицията на BMS-510849 (метаболит на саксаглиптин) е съответно 22%, 7% и 33% по-ниска от експозицията, наблюдавана при здрави участници.

Дапаглифлозин: При участници с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (класове А и В по Child-Pugh) средните стойности на C_{max} и AUC на дапаглифлозин са съответно до 12% и 36% по-високи в сравнение със здрави съответстващи им контроли. Тези разлики не се считат за клинично значими. При участници с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) средните стойности на C_{max} и AUC на дапаглифлозин са съответно 40% и 67% по-високи от съответстващите им здрави контроли.

Старческа възраст

Метформинов хидрохлорид: Ограничени данни от контролирани фармакокинетични проучвания на метформин при здрави участници в старческа възраст показват, че общият плазмен клирънс на метформин е намален, полуживотът е удължен, а C_{max} е повишена в сравнение със здрави млади участници. От тези данни изглежда, че промяната на фармакокинетиката на метформин с възрастта се дължи предимно на промяна в бъбречната функция (вж. точки 4.2 и 4.4).

Саксаглиптин: Пациентите в старческа възраст (65–80 години) имат около 60% по-висока AUC на саксаглиптин отколкото млади пациенти (18–40 години). Това не се счита за клинично значимо.

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

Пол

Метформинов хидрохлорид: Фармакокинетичните показатели на метформин не се различават значимо между здравите участници и пациентите с диабет тип 2, когато се анализират по пол (мъже=19, жени=16). Също така, в контролирани клинични проучвания при пациенти с диабет тип 2 антихипергликемичния ефект на метформин е сравним при мъже и жени.

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

Дапаглифлозин: Изчислено е, че средната AUC₀₋₂₄ на дапаглифлозин при жените е около 22% по-висока отколкото при мъжете.

Раса

Метформинов хидрохлорид: Не са провеждани проучвания на фармакокинетичните показатели на метформин по раса.

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

Дапаглифлозин: Няма клинично значими разлики в системната експозиция между хората от бялата раса, чернокожите или азиатците.

Телесно тегло

Саксаглиптин: Телесното тегло оказва малко и клинично незначимо въздействие върху експозицията на саксаглиптин. Жените имат приблизително 25% по-високи стойности на системна експозиция на саксаглиптин, тази разлика не се счита за клинично значима.

Дапаглифлозин: Установено е, че експозицията на дапаглифлозин намалява с повишаване на теглото. Следователно, пациентите с ниско тегло може да имат известна повишена експозиция, а пациентите с високо тегло - известна намалена експозиция. Разликите в експозицията обаче не се считат за клинично значими.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Саксаглиптин: Саксаглиптин предизвиква образуването на обратими кожни лезии (струпеи, разязвявания и некроза) на крайниците (опашка, пръсти, скротум и/или нос) при дългоопашати макаци. Нивото без наблюдавани ефекти (no observed effect level, NOEL) по отношение на лезии е 1 и 2 пъти по-високо от експозицията при хора съответно на саксаглиптин и основния му метаболит при препоръчителната доза при хора (recommended human dose, RHD) 5 mg/ден. Клиничното значение на кожните лезии не е известно и кожни лезии не са наблюдавани при хора.

При всички тествани видове се съобщават свързани с имунната система находки на минимална, непрогресираща лимфоидна хиперплазия в слезката, лимфните възли и костния мозък без нежелани последици при експозиция, започваща от 7 пъти RHD.

Саксаглиптин предизвиква стомашно-чревна токсичност при кучета, включително кървави/слузести фекалии и ентеропатия при по-високи дози, като NOEL е 4 и 2 пъти по-високо от експозицията при хора съответно на саксаглиптин и основния му метаболит при RHD. Ефектът върху теглото на потомството се отбелязва до постнатален ден 92 и 120 съответно при женски и мъжки животни.

Не са провеждани неклинични проучвания с комбинацията метформин/саксаглиптин/дапаглифлозин.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Метформин: Проучвания при животни с метформин не показват вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното или феталното развитие, раждането или постнаталното развитие.

Саксаглиптин: Саксаглиптин оказва ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове във високи дози, като предизвиква явни признаци на токсичност. Саксаглиптин не е тератогенен при дозите, оценявани при плъхове или зайци. Във високи дози саксаглиптин предизвиква намалена осификация (забавяне на развитието) на таза на фетуса и намалено телесно тегло на фетуса (при наличие на майчина токсичност) при плъхове, като NOEL е 303 и е 30 пъти по-високо от експозицията при хора съответно на саксаглиптин и основния му метаболит при RHD. При зайци ефектите на саксаглиптин се ограничават до незначителни скелетни вариации, наблюдавани само в дози, токсични за майката (NOEL е 158 и 224 пъти по-високо от експозицията при хора съответно на саксаглиптин и основния му метаболит при RHD). В проучване на пре- и постнаталното развитие на плъхове саксаглиптин води до намалено тегло на малките в дози, токсични за майката, като NOEL е 488 и 45 пъти по-високо от експозицията при хора съответно на саксаглиптин и основния му метаболит при RHD. Ефектът върху теглото на потомството се отбелязва до постнатален ден 92 и 120 съответно при женски и мъжки животни.

Дапаглифлозин: Директното приложение на дапаглифлозин при наскоро отбити ювенилни плъхове и индиректната експозиция по време на късна бременност (съответстваща на второто и третото тримесечие на бременността по отношение на съзряването на бъбреците при хора) и кърменето са свързани с повишена честота и/или тежест на дилатацията на бъбречното легенче и тубулите в потомството.

В проучване при ювенилни плъхове, когато дапаглифлозин се прилага директно на младите плъхове от постнатален ден 21 до постнатален ден 90, се съобщава за дилатация на бъбречното легенче и тубулите (със свързано с дозата увеличаване на теглото и макроскопско увеличение

на бъбреците) на всички дозови нива; експозицията на малките при най-ниската тествана доза е ≥ 15 пъти над максималната препоръчителна доза при хора. Дилатацията на бъбречното легенче и тубулите, наблюдавана при ювенилните животни, не е напълно обратима в рамките на приблизително 1-месечния период на възстановяване.

Дапаглифлозин е прилаган на женски плъхове от ден 6 на гестацията до постнатален ден 21, като малките са изложени индиректно *in utero* и при кърменето. Наблюдавана е повишена честота или тежест на дилатация на бъбречното легенче при възрастното потомство на третираните майки, въпреки че само при най-високата тествана доза (при експозиция на майките и малките на дапаглифлозин съответно 1 415 пъти и 137 пъти над стойностите за максималната препоръчителна доза при хора [maximum recommended human dose, MRHD]). Допълнителната токсичност за развитието е ограничена до свързано с дозата намаление на телесното тегло на малките, като е наблюдавана само при дози ≥ 15 mg/kg/ден (експозицията на малките ≥ 29 пъти над стойностите при хора при MRHD). Токсичност при майката се проявява само при най-високата тествана доза и се ограничава до преходно намаление на телесното тегло и консумацията на храна при дозата. NOAEL по отношение на токсичността за развитието е свързано със системна експозиция при майката 19 пъти над стойностите при хора при MRHD.

В допълнителни проучвания за ембриофетално развитие на зайци дапаглифлозин не предизвиква нито токсичност при майката, нито токсичност за развитието при никоя от тестваните дози; най-високата тествана доза съответства на системна експозиция 1 191 пъти над MRHD. При плъхове дапаглифлозин не е нито ембриолетален, нито тератогенен при експозиция до 1 441 пъти над стойностите при хора при MRHD.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кармелоза натрий (E466)
Кросповидон (E1202)
Хипромелоза (E464)
Лактоза
Магнезиев стеарат (E470b)
Целулоза, микрокристална (E460i)
Силициев диоксид, тип стоматологичен (E551)

Филмово покритие

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg таблетки с изменено освобождаване

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

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg таблетки с изменено освобождаване

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

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

PVC/PCTFE/Al блистер

Срок на годност: 2 години

PA/Al/PVC/Al блистер

Срок на годност: 30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

PVC/PCTFE/Al блистер

Да не се съхранява над 30°C.

PA/Al/PVC/Al блистер

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PCTFE/Al блистер

Опаковка по 14, 28, 56 и 196 таблетки с изменено освобождаване в календарни блистери.

Опаковка по 14, 28, 56, 60 и 196 таблетки с изменено освобождаване в блистери.

PA/Al/PVC/Al блистер

Опаковка по 14, 28, 56, 60 и 196 таблетки с изменено освобождаване в блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg таблетки с изменено освобождаване

PVC/PCTFE/Al блистер

EU/1/19/1401/001 14 таблетки с изменено освобождаване

EU/1/19/1401/002 28 таблетки с изменено освобождаване

EU/1/19/1401/003 56 таблетки с изменено освобождаване

EU/1/19/1401/004 60 таблетки с изменено освобождаване

EU/1/19/1401/005 196 таблетки с изменено освобождаване

EU/1/19/1401/006 14 таблетки с изменено освобождаване (календарен блистер)

EU/1/19/1401/007 28 таблетки с изменено освобождаване (календарен блистер)

EU/1/19/1401/008 56 таблетки с изменено освобождаване (календарен блистер)

EU/1/19/1401/009 196 таблетки с изменено освобождаване (календарен блистер)

PA/Al/PVC/Al блистер

EU/1/19/1401/010 14 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/011 28 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/012 56 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/013 60 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/014 196 таблетки с изменено освобождаване

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg таблетки с изменено освобождаване

PVC/PCTFE/Al блистер

EU/1/19/1401/015 14 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/016 28 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/017 56 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/018 60 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/019 196 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/020 14 таблетки с изменено освобождаване (календарен блистер)
EU/1/19/1401/021 28 таблетки с изменено освобождаване (календарен блистер)
EU/1/19/1401/022 56 таблетки с изменено освобождаване (календарен блистер)
EU/1/19/1401/023 196 таблетки с изменено освобождаване (календарен блистер)

PA/Al/PVC/Al блистер

EU/1/19/1401/024 14 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/025 28 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/026 56 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/027 60 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/028 196 таблетки с изменено освобождаване

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

Дата на първо разрешаване: 11 ноември 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

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

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

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Швеция

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

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

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

• План за управление на риска (ПУР)

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg таблетки с изменено освобождаване
метформинов хидрохлорид/саксаглиптин/дапаглифлозин

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

Всяка таблетка съдържа 850 mg метформинов хидрохлорид, саксаглиптинов хидрохлорид еквивалентен на 2,5 mg саксаглиптин, и дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентен на 5 mg дапаглифлозин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетки с изменено освобождаване

14 таблетки с изменено освобождаване

28 таблетки с изменено освобождаване

56 таблетки с изменено освобождаване

60 таблетки с изменено освобождаване

196 таблетки с изменено освобождаване

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

PVC/PCTFE/Al блистер:

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PVC/PCTFE/Al блистер:

EU/1/19/1401/001 14 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/002 28 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/003 56 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/004 60 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/005 196 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/006 14 таблетки с изменено освобождаване (календарен блистер)
EU/1/19/1401/007 28 таблетки с изменено освобождаване (календарен блистер)
EU/1/19/1401/008 56 таблетки с изменено освобождаване (календарен блистер)
EU/1/19/1401/009 196 таблетки с изменено освобождаване (календарен блистер)

PA/Al/PVC/Al блистер:

EU/1/19/1401/010 14 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/011 28 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/012 56 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/013 60 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/014 196 таблетки с изменено освобождаване

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg таблетки
метформин HCl/саксаглиптин/дапаглифлозин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg таблетки
метформин HCl/саксаглиптин/дапаглифлозин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн вт ср чт пт сб нд

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg таблетки с изменено освобождаване
метформинов хидрохлорид/саксаглиптин/дапаглифлозин

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

Всяка таблетка съдържа 1 000 mg метформинов хидрохлорид, саксаглиптинов хидрохлорид, еквивалентен на 2,5 mg саксаглиптин, и дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентен на 5 mg дапаглифлозин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетки с изменено освобождаване

14 таблетки с изменено освобождаване

28 таблетки с изменено освобождаване

56 таблетки с изменено освобождаване

60 таблетки с изменено освобождаване

196 таблетки с изменено освобождаване

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

PVC/PCTFE/Al блистер:

Да не се съхранява над 30 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PVC/PCTFE/Al блистер:

EU/1/19/1401/015 14 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/016 28 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/017 56 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/018 60 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/019 196 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/020 14 таблетки с изменено освобождаване (календарен блистер)
EU/1/19/1401/021 28 таблетки с изменено освобождаване (календарен блистер)
EU/1/19/1401/022 56 таблетки с изменено освобождаване (календарен блистер)
EU/1/19/1401/023 196 таблетки с изменено освобождаване (календарен блистер)

PA/Al/PVC/Al блистер:

EU/1/19/1401/024 14 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/025 28 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/026 56 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/027 60 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/19/1401/028 196 таблетки с изменено освобождаване

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg таблетки
метформин HCl/саксаглиптин/дапаглифлозин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ
КАЛЕНДАРНИ БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg таблетки
метформин HCl/саксаглиптин/дапаглифлозин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн вт ср чт пт сб нд

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg таблетки с изменено освобождаване
Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg таблетки с изменено освобождаване
метформин хидрохлорид/саксаглиптин/дапаглифлозин
(metformin hydrochloride/saxagliptin/dapagliflozin)

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

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

Какво съдържа тази листовка:

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

1. Какво представлява Qtrilmet и за какво се използва

Qtrilmet съдържа активните вещества метформин, саксаглиптин и дапаглифлозин. Всяко принадлежи към група лекарства наречени „перорални антидиабетни средства“. Това лекарство се приема през устата за лечение на диабет и всяко от активните вещества действа по различен начин при лечение на заболяването.

Това лекарство е за вид диабет, наречен „диабет тип 2“. Ако имате диабет тип 2, Вашият панкреас не произвежда достатъчно инсулин или Вашият организъм не може да използва правилно произведения инсулин. Това води до високо ниво на захар (глюкоза) в кръвта. Трите лекарства в Qtrilmet понижават количеството на захарта в кръвта, като предизвикват поемането ѝ в клетките или отстраняването ѝ от организма с урината.

Qtrilmet се дава само на възрастни на възраст 18 и повече години. Той се използва, ако други перорални лекарства за диабет, заедно с диета и физически упражнения, не могат да контролират диабета достатъчно добре. Той се приема самостоятелно или може да се комбинира с различен вид лекарство за диабет, наречено сулфонилуреино производно.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Qtrilmet

Не приемайте Qtrilmet:

- ако сте алергични към метформин, саксаглиптин, дапаглифлозин или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте имали сериозна алергична реакция към някои други лекарства, използвани за контрол на кръвната Ви захар, а именно:
 - „глиптини“ (или инхибитори на DPP-4) – като алоглиптин, линаглиптин и ситаглиптин или

- „глифлозини“ (или инхибитори на SGLT2) – като канаглифлозин и емпаглифлозин.
- ако имате неконтролиран диабет с:
 - тежка хипергликемия (много високи стойности на глюкоза в кръвта)
 - гадене, повръщане, диария, бърза загуба на тегло
 - лактатна ацидоза (вижте „Риск от лактатна ацидоза“ по-долу)
 - кетоацидоза, при която вещества, наречени „кетонни тела“, се натрупват в кръвта и която може да доведе до диабетна прекома. Симптомите включват стомашна болка, учестено и дълбоко дишане, сънливост или дъхът Ви придобива необичайна плодова миризма.
- ако някога сте имали диабетна кома.
- ако имате силно понижена бъбречна функция.
- ако имате тежка инфекция.
- ако сте загубили много вода от организма си (дехидратация) – поради продължителна или тежка диария или ако сте повръщали няколко пъти подред (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“ по-долу).
- ако наскоро сте имали инфаркт или ако имате сърдечна недостатъчност или сериозни проблеми с кръвообращението или затруднено дишане.
- ако имате проблеми с черния дроб.
- ако пиете големи количества алкохол или всеки ден, или само от време на време (моля вижте точка „Qtrilmet с алкохол“).

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

Предупреждения и предпазни мерки

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

- ако получите повръщане, стомашна болка (коремна болка), мускулни крампи, общо неразположение със силна умора, затруднено дишане, понижена телесна температура или забавена сърдечна дейност. Това може да са симптоми на много рядка, но много сериозна нежелана реакция, наречена **лактатна ацидоза**, която може да възникне с Qtrilmet, особено ако бъбреците Ви не работят добре. Рискът от лактатна ацидоза е повишен и при неконтролиран диабет, сериозни инфекции, продължително гладуване или консумация на алкохол, дехидратация (вижте допълнителна информация по-долу), чернодробни проблеми и заболявания, при които част от организма получава по-малко кислород (като напр. остро тежко сърдечно заболяване). **Спрете приема на Qtrilmet и се свържете с лекар или отидете незабавно в най-близката болница, ако получите симптоми на лактатна ацидоза**, тъй като това състояние е спешно и може да доведе до кома;
- ако получите бърза загуба на тегло, гадене или повръщане, стомашна болка, прекомерна жажда, учестено и дълбоко дишане, обърканост, необичайна сънливост или умора, сладка миризма на дъха, сладък или метален вкус в устата или различен мирис на урината или потта. Това може да са симптоми на друго рядко, но много сериозно, понякога животозастрашаващо състояние, наречено **диабетна кетоацидоза**. При това състояние нивата на вещества, наречени „кетонни тела“, се повишават в урината или кръвта и това може да се установи в резултатите от изследванията. Рискът от развитие на диабетна кетоацидоза може да бъде повишен при продължително гладуване, прекомерна консумация на алкохол, дехидратация, рязко намаляване на дозата инсулин или голяма операция, или сериозно заболяване (което повишава нуждите на организма от инсулин). **Спрете приема на Qtrilmet и незабавно се свържете с лекар или отидете в най-близката болница, ако получите някои от симптомите на диабетна кетоацидоза, тъй като това състояние е спешно;**
- ако загубите много телесни течности, като напр. при тежко повръщане, диария, повишена температура, гадене (позиви за повръщане), засилено изпотяване при висока температура на околната среда или ако не сте в състояние да ядете или пиете. **Спрете приема на Qtrilmet за кратко време, ако имате състояние, което води до дехидратация, и говорете с Вашия лекар какво да правите и кога да започнете да приемате Qtrilmet отново;**

- ако имате „диабет тип 1“. Qtrilmet не трябва да се използва за лечение на това заболяване;
- ако имате или сте имали заболяване на панкреаса;
- ако имате намалена бъбречна функция или чернодробни проблеми;
- ако способността на организма Ви да се бори с инфекции (имунитет) е намалена, като напр. при заболяване като СПИН или от лекарства, които приемате след органна трансплантация;
- ако някога сте имали сериозна реакция на свръхчувствителност (алергична) или Вашите лекари са Ви казали, че може да сте имали такава реакция;
- ако имате или сте имали сериозно сърдечно заболяване;
- ако имате рискови фактори за развитие на сърдечна недостатъчност, като напр. проблеми с бъбреците. Вашият лекар ще Ви информира относно признаците и симптомите на сърдечна недостатъчност. Симптомите може да включват недостиг на въздух, бързо повишение на телното и подуване на глезените или стъпалата (оток на краката). Наблюдавайте за наличие на тези симптоми и незабавно се обадете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако получите някои от тях;
- ако имате или сте имали ниско кръвно налягане (хипотония);
- ако имате много високи нива на захар в кръвта, което може да доведе до дехидратация (да загубите твърде много телесна течност). Възможните признаци на дехидратация са изброени в точка 4. Кажете на Вашия лекар, преди да започнете да приемате Qtrilmet, ако имате някои от тези признаци;
- ако често получавате инфекции на пикочните пътища или имате сериозна инфекция на пикочните пътища, включително уросепсис или пиелонефрит, което може да предизвика повишена температура, студени тръпки, парене при уриниране, кръв в урината и болка в гърба или хълбока. Трябва незабавно да се обадите на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако получите някои от тези симптоми;
- ако имате силна болка в ставите;
- ако приемате пиоглитазон за намаляване на кръвната Ви захар, Qtrilmet може да не е препоръчителен за употреба;
- ако приемате някои от следните лекарства: глюкокортикоиди, бета-2 агонисти, диуретици, карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал, фенитоин, и рифампицин, тъй като те могат да намалят ефекта на Qtrilmet (вижте “Други лекарства и Qtrilmet”);
- ако сте на 75 или повече години;
- ако кръвните изследвания покажат, че количеството на червените кръвни клетки в кръвта Ви е твърде високо.

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

Хирургична интервенция и операции

Ако Ви предстои голяма операция, трябва да спрете да приемате Qtrilmet по време на и в продължение на известно време след операцията. Вашият лекар ще реши кога да спре и кога да поднови лечението Ви с Qtrilmet.

Увреждане на кожата, свързано с диабет и проблеми с краката

Увреждане на кожата, като напр. рани или язви, е често усложнение на диабет. Обрив може да възникне както при употреба на саксаглиптин, така и при употреба на дапаглифлозин (вижте точка 4). Спазвайте препоръките за грижа за кожата на Вашия лекар или медицинска сестра. Свържете се с Вашия лекар, ако откриете мехури по кожата, тъй като това може да бъде симптом на заболяване, наречено булозен пемфигоид. Вашият лекар може да Ви каже да спрете приема на Qtrilmet.

Важно е да преглеждате редовно краката си и да спазвате съветите на медицинския специалист за грижи за краката Ви.

Говорете незабавно с Вашия лекар, ако получите комбинация от симптоми на болка, чувствителност, зачервяване или подуване на гениталиите или областта между гениталиите и ануса, с повишена температура или усещане за общо неразположение. Тези симптоми могат да бъдат признак на рядка, но сериозна или дори животозастрашаваща инфекция, наречена „некротизиращ фасциит на перинеума“ или „гангрена на Фурние“, която разрушава тъканта под кожата. Гангрена на Фурние трябва да се лекува незабавно.

Бъбречна функция

Трябва да направите изследване на кръвта, за да проверите дали бъбреците Ви работят добре, преди да започнете на приемате и докато приемате това лекарство. Вашата бъбречна функция ще бъде проверявана най-малко веднъж годишно или по-често, ако сте в старческа възраст или ако имате влошаване на бъбречната функция.

Изследване на урината

Поради начина на действие на Qtrilmet в изследванията на урината Ви резултатите за наличие на захар ще бъдат положителни, докато се лекувате с това лекарство.

Деца и юноши

Qtrilmet не се препоръчва за деца и юноши под 18-годишна възраст, тъй като не е проучван при тези пациенти.

Други лекарства и Qtrilmet

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. По-специално, говорете с Вашия лекар преди приема на Qtrilmet, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарства за понижаване на кръвното налягане, включително АСЕ инхибитори (като напр. еналаприл или рамиприл), ангиотензин II рецепторни антагонисти (като напр. лосартан или кандесартан).
- лекарства за понижаване на кръвната захар, като напр. инсулин, сулфонилуреини производни (като напр. глимепирид) или пиоглитазон.
- лекарства, които повишават продукцията на урина и намаляват кръвното налягане (диуретици). Вашият лекар може да поиска да спрете приема на Qtrilmet. Възможните признаци на загуба на твърде много течност от организма Ви са изброени в точка 4.
- лекарства, които могат да променят количеството метформин в кръвта Ви, особено ако имате намалена бъбречна функция (като напр. верапамил, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, исавуконазол, кризотиниб или олапариб).
- ако използвате лекарства, съдържащи някое от следните активни вещества:
 - бета-2 агонисти, използвани за лечение на астма.
 - карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин, лекарства за предотвратяване на припадъци (гърчове) или някои видове продължителна болка.
 - циметидин, използван за лечение на стомашни проблеми.
 - кортикостероиди като напр. дексаметазон, използвани за лечение на възпаление при заболявания като астма и артрит.
 - дилтиазем, използван за лечение на стенокардия (гърдна болка) и за понижаване на кръвното налягане.
 - кетоназол таблетки- използвани за лечение на синдрома на Кушинг (когато организмът произвежда в излишък кортизол).
 - рифампицин, антибиотик, използван за лечение на инфекции като напр. туберкулоза.
 - нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) като напр. ибупрофен и целекоксиб („COX-2 инхибитор“), използвани за лечение на болка и възпаление.

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

Ако е необходимо да Ви се въведе чрез инжекция контрастно вещество, което съдържа йод, например при рентгенография или сканиране, трябва да спрете приема на Qtrilmet преди или по

време на инжектирането. Вашият лекар ще реши кога да спре и кога да поднови лечението Ви с Qtrilmet.

Qtrilmet с алкохол

Избягвайте прекомерната консумация на алкохол, докато приемате Qtrilmet, тъй като това може да повиши риска от лактатна ацидоза (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“ и „Не приемайте Qtrilmet, ако“).

Бременност и кърмене

Qtrilmet не се препоръчва по време на бременност и Вашият лекар ще поиска да спрете приема на това лекарство, ако забременеете или планирате бременност. Говорете с Вашия лекар за най-добрия начин за контролиране на кръвната Ви захар, докато сте бременна.

Не трябва да използвате Qtrilmet, ако кърмите или планирате да кърмите. Метформин преминава в кърмата в малки количества. Не е известно дали саксаглиптин и дапаглифлозин преминават в кърмата. Говорете с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство, ако искате да кърмите или кърмите в момента своето бебе.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Qtrilmet да повлияе способността Ви за шофиране и работата с инструменти или с машини. Ако обаче се чувствате замаяни, докато приемате Qtrilmet, не шофирайте и не работете с инструменти или машини. Може също така да бъде опасно да се шофира или да се работи с машини, ако нивата на кръвната Ви захар се понижат твърде много (хипогликемия), което може да предизвика треперене, изпотяване, ускорена сърдечна дейност, промяна в зрението, главоболие и обърканост.

Qtrilmet съдържа лактоза

Qtrilmet съдържа лактоза (млечна захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари свържете се с него преди да приемете това лекарство.

Съдържание на натрий

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

3. Как да приемате Qtrilmet

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

Какво количество да приемате

Вашият лекар ще предпише подходяща доза Qtrilmet в зависимост от нивото на кръвната Ви захар и лекарствата за диабет, които сте приемали преди. Препоръчителната доза е две таблетки веднъж на ден.

Максималната препоръчителна дневна доза Qtrilmet е метформин 2 000 mg, саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg.

Преминаване към Qtrilmet

Ако Вие вече приемате метформин, саксаглиптин и дапаглифлозин като отделни таблетки или саксаглиптин и дапаглифлозин като комбинация заедно с метформин, Вашият лекар може да поиска да преминете към това лекарство, така че ще е необходимо да приемате само една таблетка. За да се избегне предозиране, не продължавайте да приемате отделните таблетки от тези лекарства заедно с Qtrilmet.

Приемане на това лекарство

- Глътнете таблетките цели с половин чаша вода.
- Приемайте таблетките с храна. Това се налага, за да се намали рискът от нежелани реакции от страна на стомаха.
- Приемайте таблетките в приблизително едно и също време всеки ден.

Може да видите някои остатъци от обвивката на таблетката в изпражненията си. Това е нормално и представлява остатък от таблетката след освобождаване на цялото лекарство.

Вашият лекар може да предпише други лекарства за понижаване на количеството на захарта в кръвта. Не забравяйте да приемате другите лекарства, както Вашият лекар Ви е казал. Това ще спомогне да получите най-добрите резултати за Вашето здраве.

Диета и физически упражнения

За да контролирате диабета си, трябва да спазвате съветите на Вашия лекар относно диетата и физическите упражнения, дори когато приемате това лекарство. По-специално, ако спазвате диета за контрол на теглото при диабет, продължете да я спазвате, докато приемате Qtrilmet.

Ако сте приели повече от необходимата доза Qtrilmet

Ако сте приели повече от необходимата доза Qtrilmet таблетки, говорете с лекар или отидете веднага в болница. Вземете оаковката на лекарството с Вас. Силно предозиране може да доведе до лактатна ацидоза (вж. точки 2 и 4).

Ако сте пропуснали да приемете Qtrilmet

Какво да направите, ако забравите да приемете Qtrilmet навреме.

- Ако са минали по-малко от 12 часа от времето, в което е трябвало да вземете дневната си доза, вземете доза Qtrilmet веднага след като си спомните. След това вземете следващата доза в обичайното време.
- Ако са минали повече от 12 часа от времето, в което е трябвало да вземете дневната си доза, пропуснете забравената доза. След това вземете следващата доза в обичайното време.
- Не приемайте двойна доза Qtrilmet, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Qtrilmet

Не спирайте приема на Qtrilmet, без да говорите първо с Вашия лекар. Кръвната Ви захар може да се повиши ако не приемате това лекарство.

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

4. Възможни нежелани реакции

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

Някои симптоми налагат незабавна медицинска помощ:

Спрете приема на Qtrilmet и потърсете веднага лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции:

- **Сериозна алергична реакция (реакция на свръхчувствителност)**, наблюдава се рядко (може да засегне до 1 на 1 000 души)
Симптоми на сериозна алергична реакция:
 - обрив
 - надигнати червени плаки по кожата (уртикария)
 - подуване на лицето, устните, езика и гърлото, което може да затрудни дишането или преглъщането.

Вашият лекар може да предпише лекарство за лечение на алергичната реакция и да смени лекарството Ви за диабет.

- **Лактатна ацидоза**, наблюдава се много рядко (може да засегне до 1 на 10 000 души)
Qtrilmet може да причини много рядка, но много сериозна нежелана реакция, наречена лактатна ацидоза.
Симптомите на лактатната ацидоза включват:
 - повръщане
 - стомашна болка (коремна болка)
 - мускулни крампи
 - общо усещане за неразположение със силна умора
 - затруднено дишане
 - намалена телесна температура и забавена сърдечна дейностАко това се случи на Вас, трябва да **спрете приема на Qtrilmet и незабавно да се свържете с лекар или с най-близката болница**, тъй като лактатната ацидоза може да доведе до кома.
- **Панкреатит**, наблюдава се нечесто (може да засегне до 1 на 100 души)
Признаци на панкреатит:
 - силна и упорита болка в корема (стомашната област), която може да се усеща в гърба
 - гадене и повръщане.
- **Дехидратация, (загуба на твърде много течност от организма)**, наблюдава се нечесто (може да засегне до 1 на 100 души)
Признаци на дехидратация:
 - силна сухота или лепнене на уста, усещане за силна жажда
 - силна сънливост или умора
 - отделяне на малко или никакво количество урина
 - ускорена сърдечна дейност.
- **Инфекция на пикочните пътища**, наблюдава се често (може да засегне до 1 на 10 души)
Признаците на тежка инфекция на пикочните пътища включват:
 - повишена температура, студени тръпки
 - парене при уриниране
 - променена честота на уриниране, включително спешна нужда за по-често уриниране
 - необичайна мириза или мътен вид на урината
 - болка в гърба или хълбока
- **Диабетна кетоацидоза**, наблюдава се рядко (може да засегне до 1 на 1 000 души)
Признаци на диабетна кетоацидоза (вижте също точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“):
 - повишени нива на „кетонни тела“ в урината или кръвните изследвания
 - бърза загуба на тегло
 - гадене или повръщане
 - стомашна болка
 - прекомерна жажда
 - учестено и дълбоко дишане
 - объркване
 - необичайна сънливост или умора
 - сладка миризма на дъха, сладък или метален вкус в устата или различен мирис на урината или потта.Това може да възникне независимо от нивото на глюкозата в кръвта. Вашият лекар може да реши временно или окончателно да спре лечението Ви с Qtrilmet.

Спрете приема на Qtrilmet и се свържете веднага с лекар, ако забележите някоя от сериозните нежелани реакции по-горе.

Свържете се веднага с лекар или с най-близката болница, ако имате някоя от следните нежелани реакции:

- **Некротизиращ фасциит на перинеума** или гангрена на Фурние, сериозна инфекция на меките тъкани на гениталиите или на областта между гениталиите и ануса, наблюдава се много рядко (вижте точка 2 „Увреждане на кожата, свързано с диабет и проблеми с краката“).

Свържете се с Вашия лекар възможно най-бързо, ако имате някои от следните нежелани реакции:

- **Ниски нива на кръвна захар (хипогликемия)**, наблюдава се много често (може да засегне повече от 1 на 10 души), ако се използва с други лекарства за диабет, които предизвикват хипогликемия.
Признаци на ниска кръвна захар:
 - треперене, изпотяване, усещане за силна тревожност, ускорена сърдечна дейност
 - усещане за глад, главоболие, промяна в зрението
 - промяна в настроението или объркване.Вашият лекар ще Ви каже как се лекуват ниските нива на кръвната захар и какво да правите, ако получите някой от горните признаци.

Другите нежелани реакции по време на приема на Qtrilmet включват:

Много чести

- гадене, повръщане
- диария или стомашна болка
- липса на апетит
- инфекция на горните дихателни пътища, включително:
 - инфекция в горната част на гръдния кош или белите дробове
 - инфекция на синусите с усещане за болка и напрежение зад бузите и очите (синусит)
 - възпаление на носа или гърлото (назофарингит) (признаците може да включват простуда или болки в гърлото)

Чести

- генитална инфекция (млечница) на пениса или влагалището (признаците може да включват раздразненост, сърбеж, необичайно течение или мирис)
- болка в гърба
- отделяне на по-големи количества урина от обичайното или необходимост от често уриниране
- замайване
- умора
- силна болка в ставите (артралгия)
- стомашна болка и нарушено храносмилане (диспепсия)
- повръщане, възпаление на стомаха (гастрит)
- възпаление на стомаха или червата, обикновено предизвикано от инфекция (гастроентерит)
- главоболие, мускулна болка (миалгия)
- промени в кръвните изследвания (промени в количеството на холестерола или мастите в кръвта, повишено количество на червените кръвни клетки в кръвта или намаление на бъбречния креатининов клирънс)
- обрив
- промени във вкуса
- подуване на дланите, глезените или стъпалата (периферен оток)

Нечести

- жажда
- запек

- събуждане от сън нощем, за да уринирате
- сухота в устата
- намаляване на теглото
- влошаване на бъбречната функция, повишаване на креатинина или уреята (установява се при кръвни изследвания)
- кожен обрив, който може да включва надигнати подутини, кожно раздразнение или сърбеж
- затруднения при получаване или поддържане на ерекция (еректилна дисфункция)
- гъбична инфекция
- лека алергична реакция (обрив)
- сърбеж в гениталната област (генитален сърбеж или вулвовагинален сърбеж) или дискомфорт при уриниране

Много редки

- намалени нива на витамин В₁₂ в кръвта
- отклонения в чернодробните функционални показатели при изследвания, възпаление на черния дроб (хепатит)
- зачервяване на кожата (еритем), сърбеж или сърбящ обрив (уртикария)

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

- мехури по кожата (булозен пемфигOID)

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Qtrilmet

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

PVC/PCTFE/Al блистер:

Да не се съхранява над 30°C.

PA/Al/PVC/Al блистер:

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Qtrilmet

- Активните вещества са метформин, саксаглиптин и дапаглифлозин.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg таблетки с изменено освобождаване:

- Всяка таблетка съдържа 850 mg метформинов хидрохлорид, саксаглиптинов хидрохлорид, еквивалентен на 2,5 mg саксаглиптин, и дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентен на 5 mg дапаглифлозин.

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg таблетки с изменено освобождаване:

- Всяка таблетка съдържа 1 000 mg метформинов хидрохлорид, саксаглиптинов хидрохлорид, еквивалентен на 2,5 mg саксаглиптин, и дапаглифлозин пропандиол монохидрат, еквивалентен на 5 mg дапаглифлозин.
- Другите съставки са:
 - ядро на таблетката: кармелоза натрий (E466) (вижте точка 2 „Съдържание на натрий“); микрокристална целулоза (E460i); кросповидон (E1202); хипромелоза (E464); лактоза (вижте точка 2 „Qtrilmet съдържа лактоза“); магнезиев стеарат (E470b); стоматологичен тип силициев диоксид (E551).
 - филмово покритие:

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg таблетки с изменено освобождаване:
Макрогол (E1521); поли(винилов алкохол) (E1203); титанов диоксид (E171); талк (E553b); жълт железен оксид (E172); червен железен оксид (E172); черен железен оксид (E172).

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg таблетки с изменено освобождаване:
Макрогол (E1521); поли(винилов алкохол) (E1203); титанов диоксид (E171); талк (E553b); жълт железен оксид (E172); черен железен оксид (E172).

Как изглежда Qtrilmet и какво съдържа опаковката

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg таблетки с изменено освобождаване са бежови, двойно изпъкнали овални таблетки с размер 11 x 21 mm, с вдлъбнато релефно означение „3005“ от едната страна.

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg таблетки с изменено освобождаване са зелени, двойно изпъкнали, овални таблетки с размер 11 x 21 mm, с вдлъбнато релефно означение „3002“ от едната страна.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg таблетки с изменено освобождаване и Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg таблетки с изменено освобождаване се предлагат в блистери. Опаковките са по 14, 28, 56 и 196 таблетки с изменено освобождаване в календарни блистери и по 14, 28, 56, 60 и 196 таблетки с изменено освобождаване в блистери.

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

Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Швеция

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Германия

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

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/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

Свързана Лекарство Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

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 Ограничен
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 9801 1

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба