

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety s řízeným uvolňováním
Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety s řízeným uvolňováním

Jedna tableta obsahuje metformini hydrochloridum 850 mg, saxagliptini hydrochloridum odpovídající saxagliptinum 2,5 mg a dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg.

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tablety s řízeným uvolňováním

Jedna tableta obsahuje metformini hydrochloridum 1 000 mg, saxagliptini hydrochloridum odpovídající saxagliptinum 2,5 mg a dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 48 mg laktózy (bezvodé).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním (tableta).

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety s řízeným uvolňováním

Běžová bikonvexní oválná tableta o rozměrech 11 x 21 mm s vyraženým 3005 na jedné straně.

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tablety s řízeným uvolňováním

Zelená bikonvexní oválná tableta o rozměrech 11 x 21 mm s vyraženým 3002 na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Qtrilmet je indikován k léčbě dospělých pacientů od 18 let s onemocněním diabetes mellitus 2. typu:

- ke zlepšení kontroly glykemie, jestliže metformin se sulfonylureou (SU) nebo bez SU a saxagliptin nebo dapagliflozin nezajišťují dostatečnou kontrolu glykemie.
- jestliže je již pacient léčen metforminem, saxagliptinem a dapagliflozinem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedna tableta obsahuje fixní dávku metforminu, saxagliptinu a dapagliflozinu (viz bod 2). Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku Qtrilmet, je třeba použít jednotlivé monokomponentní přípravky namísto fixní kombinace s řízeným uvolňováním.

Maximální doporučená denní dávka přípravku Qtrilmet je 2 000 mg metforminu/5 mg saxagliptinu/10 mg dapagliflozinu.

Pacienti nedostatečně kontrolovaní dvojkombinací saxagliptinem nebo dapagliflozinem a metforminem

Pacienti mají dostat celkovou denní dávku přípravku Qtrilmet odpovídající 5 mg saxagliptinu, 10 mg dapagliflozinu plus celkovou denní dávku metforminu, nebo nejbližší terapeuticky vhodnou dávku, kterou již užívají. Dávka má být podána perorálně jako dvě tablety jednou denně, vždy ve stejnou denní dobu s jídlem.

Převod z jednotlivých tablet s metforminem, saxagliptinem a dapagliflozinem

U pacientů převáděných z jednotlivých tablet s metforminem, saxagliptinem 5 mg a dapagliflozinem 10 mg na přípravek Qtrilmet se má podat stejná denní dávka již podávaného metforminu, saxagliptinu a dapagliflozinu nebo nejbližší terapeuticky vhodná dávka metforminu. Dávka má být podána perorálně jako dvě tablety jednou denně, vždy ve stejnou denní dobu s jídlem.

Převod z metforminu s okamžitým uvolňováním na metformin s řízeným uvolňováním

Při převodu pacientů z metforminu s okamžitým uvolňováním na metformin s řízeným uvolňováním má být dávka přípravku Qtrilmet stejná jako dávka metforminu již podávaná nebo nejbližší terapeuticky vhodná dávka (viz body 5.1 a 5.2).

Vynechaná dávka

Jestliže se vynechá denní dávka a zbývá ≥ 12 hodin do podání další dávky, dávka se má podat. Jestliže se vynechá denní dávka a zbývá < 12 hodin do podání další dávky, má se dávka vynechat a další dávka se má podat v obvyklou dobu.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Vzhledem k tomu, že starší pacienti (≥ 65 let) mají vyšší pravděpodobnost snížené funkce ledvin, je třeba tento léčivý přípravek používat u pacientů s přibývajícím věkem opatrně. Je nezbytné monitorovat funkci ledvin jako preventivní opatření metforminem navozené laktátové acidózy, zvláště u starších pacientů (viz body 4.3 a 4.4). Vzhledem k omezeným terapeutickým zkušenostem s tímto léčivým přípravkem u pacientů ve věku od 75 let se zahájení léčby u této populace nedoporučuje.

Snížená funkce ledvin

U pacientů s mírně sníženou funkcí ledvin, GFR 60-89 ml/min, se nedoporučuje upravovat dávku přípravku Qtrilmet.

GFR má být vyšetřena před zahájením léčby léčivými přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně jednou za rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy snížené funkce ledvin a u starších pacientů má být funkce ledvin vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců.

Tento léčivý přípravek se nemá používat u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (pacienti s GFR < 60 ml/min (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).) Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů s GFR < 30 ml/min. (viz body 4.3, 4.4, 4.8 a 5.2).

Porucha funkce jater

Tento léčivý přípravek se nesmí podávat pacientům s poruchou funkce jater (viz body 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Qtrilmet u dětí a dospívajících ve věku 0 až < 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Dávka přípravku Qtrilmet se užívá perorálně jednou denně ve stejnou denní dobu s jídlem, aby se omezily gastrointestinální nežádoucí účinky metforminu. Tablety se polykají celé.

Pomocné látky tohoto léčivého přípravku se občas mohou vyloučit stolicí jako měkká hydratovaná hmota, která se může vzhledem podobat původní tabletě.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Qtrilmet je kontraindikován u pacientů s:

- hypersenzitivitou na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, závažnou hypersenzitivní reakcí v anamnéze, včetně anafylaktické reakce, anafylaktického šoku a angioedému, na jakýkoli inhibitor dipeptidylpeptidázy 4 (DPP 4) nebo na jakýkoli inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) (viz body 4.4, 4.8 a 6.1);
- jakýmkoli typem akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza) (viz body 4.4 a 4.8);
- diabetickým předkomatózním stavem (viz bod 4.4);
- závažnou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min) (viz body 4.2, 4.4 a 5.2);
- akutními stavy, které potenciálně predisponují k alteraci funkce ledvin jako je např.:
 - o dehydratace
 - o závažná infekce
 - o šok
- akutním nebo chronickým onemocněním, které může vést ke tkáňové hypoxii, jako je např.:
 - o srdeční nebo respirační selhání,
 - o nedávný infarkt myokardu,
 - o šok;
- poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2);
- akutní intoxikací alkoholem, alkoholismem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiorespiračním onemocnění či sepsi. Ke kumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin (přípravek Qtrilmet) dočasně vysazen a doporučuje se kontaktovat lékaře.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně zhoršit funkci ledvin (jako jsou antihypertenziva, diuretika a nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky [NSAID]), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómou. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu (přípravku Qtrilmet) a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve ($< 7,35$), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu nad 5 mmol/l, sníženou aniontovou rezervu a zvýšený poměr laktát/pyruvát.

Diabetická ketoacidóza

U pacientů léčených inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2, včetně dapagliflozinu), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), včetně život ohrožujících a fatálních případů. V řadě případů byly klinické projevy atypické a doprovázené pouze mírně zvýšenými hodnotami glukózy v krvi nižšími než 14 mmol/l. Není známo, zda je výskyt DKA pravděpodobnější u vyšších dávek dapagliflozinu.

Riziko diabetické ketoacidózy je třeba zvážit v případě nespecifických symptomů jako je nauzea, zvracení, anorexie, bolestí břicha, nadměrná žízeň, dýchací obtíže, zmatenost, neobvyklá únava nebo ospalost. Pokud se tyto symptomy objeví, pacienti mají být bez ohledu na hladinu glukózy v krvi okamžitě vyšetřeni na přítomnost ketoacidózy.

U pacientů s podezřením na DKA nebo s diagnostikovanou DKA má být léčba přípravkem Qtrilmet okamžitě ukončena.

Léčba má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo vážného akutního onemocnění. V obou případech lze léčbu přípravkem Qtrilmet opět zahájit, jakmile je stav pacienta stabilizovaný.

Před zahájením léčby přípravkem Qtrilmet je třeba v pacientově anamnéze pátrat po indikátorech, které představují predispozici k rozvoji ketoacidózy.

Mezi pacienty s vyšším rizikem DKA patří pacienti s nízkou funkční rezervou beta-buněk (např. pacienti s diabetem 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu, latentním autoimunním diabetem dospělých (LADA), nebo pacienti s pankreatitidou v anamnéze), pacienti ve stavu, který vede k omezení příjmu potravy nebo vážné dehydrataci, pacienti, kterým byla snížena dávka inzulínu a pacienti se zvýšenou potřebou inzulínu v důsledku akutního onemocnění, chirurgického výkonu nebo nadměrné konzumace alkoholu. U těchto pacientů se mají inhibitory SGLT2 používat s opatrností.

Opětovné nasazení inhibitorů SGLT2 u pacientů s anamnézou DKA při předchozí léčbě inhibitory SGLT2 se nedoporučuje, pokud nebyly zjištěny a odstraněny jiné vyvolávající příčiny.

Bezpečnost a účinnost přípravku Qtrilmet u pacientů s diabetem 1. typu nebyla stanovena a přípravek Qtrilmet se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. Ve studiích s dapagliflozinem u diabetu 1. typu byla DKA hlášena často.

Monitorování funkce ledvin

Účinnost dapagliflozinu závisí na funkci ledvin a je snížena u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je pravděpodobně neúčinný (viz bod 4.2). U subjektů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (pacienti s GFR < 60 ml/min) měl vyšší podíl subjektů léčených dapagliflozinem nežádoucí účinky zvýšený kreatinin, fosfor, parathormon (PTH) a hypotenzi ve srovnání s placebem. Proto se přípravek Qtrilmet nemá používat u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (pacienti s GFR < 60 ml/min). Tento léčivý přípravek nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min) nebo u pacientů v terminálním stádiu renální nemoci.

Metformin je vylučován ledvinami a střední až těžká porucha funkce ledvin zvyšuje riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).

Doporučuje se monitorovat funkce ledvin:

- před zahájením léčby tímto přípravkem a následně v pravidelných intervalech (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).
- před zahájením souběžně podávanými léčivými přípravky, které snižují funkci ledvin a dále v pravidelných intervalech.
- při funkci ledvin s GFR blížící se středně těžké poruše ledvin a u starších pacientů minimálně 2 až 4krát ročně. Při poklesu funkce ledvin pod GFR < 60 ml/min, má být léčba ukončena.

Metformin je kontraindikován u pacientů s GFR < 30 ml/min a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mají vliv na renální funkci (viz bod 4.3).

Snížená funkce ledvin je u starších pacientů častá a asymptomatická. Zvláštní opatrnosti je třeba v situacích, kdy se může funkce ledvin snížit, například při zahajování léčby antihypertenzívy nebo diuretiky, nebo při zahajování léčby NSAID.

Použití u pacientů s rizikem objemové deplece, hypotenze a/nebo dysbalancí elektrolytů

V důsledku mechanismu účinku dapagliflozinu zvyšuje přípravek Qtrilmet diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku (viz bod 5.1), což může být výraznější u pacientů s vysokou hladinou glukózy v krvi.

Tento léčivý přípravek se nedoporučuje používat u pacientů s rizikem objemové deplece (např. při použití kličkových diuretik) (viz bod 4.5) nebo u pacientů s objemovou deplecí, např. v důsledku akutního onemocnění (například akutní gastrointestinální onemocnění doprovázené nevolností, zvracením nebo průjemem).

Opatrnosti je třeba u pacientů, u kterých pokles krevního tlaku vyvolaný dapagliflozinem může představovat riziko, například u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním, u pacientů na antihypertenzivní léčbě s anamnézou hypotenze nebo u starších pacientů.

U pacientů, kteří užívají přípravek Qtrilmet se v přítomnosti přidružených stavů pro rozvoj objemové deplece doporučuje provádět pečlivé sledování objemového statusu (např. fyzikálním vyšetřením, měřením krevního tlaku, laboratorními testy včetně hematokritu) a elektrolytů. U pacientů, u kterých je zjištěna objemová deplece, se doporučuje dočasné přerušení léčby tímto přípravkem až do doby, než dojde ke korekci objemové deplece (viz bod 4.8).

Akutní pankreatitida

Použití inhibitorů DPP-4 je spojeno s rizikem vzniku akutní pankreatitidy. Pacienty je třeba informovat o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy; vytrvalá silná bolest břicha. Je-li podezření na pankreatitidu, musí být přípravek Qtrilmet vysazen a pokud je pankreatitida potvrzena, nesmí být přípravek Qtrilmet znovu nasazen. Opatrnosti je třeba u pacientů s pankreatitidou v anamnéze.

V poregistračním období byly u saxagliptinu spontánně hlášeny případy akutní pankreatitidy.

Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)

U pacientů ženského i mužského pohlaví užívajících inhibitory SGLT2 byly po uvedení přípravků na trh hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (zvané též Fournierova gangréna) (viz bod 4.8). Jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladný chirurgický zákrok a antibiotickou léčbu.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví kombinace příznaků zahrnujících bolest, citlivost, erytém nebo otok v oblasti genitálií nebo perinea provázených horečkou nebo malátností. Je třeba vědět, že nekrotizující fasciitidě může předcházet urogenitální infekce nebo perineální absces. V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Qtrilmet vysadit a rychle zahájit léčbu (zahrnující antibiotika a chirurgický débridement).

Hypersenzitivní reakce

Po uvedení přípravku na trh, zahrnujících spontánní hlášení a klinická hodnocení, byly u saxagliptinu hlášeny následující nežádoucí účinky: závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaktické reakce, anafylaktického šoku a angioedému. Pokud existuje podezření na závažnou hypersenzitivní reakci na saxagliptin, podávání přípravku Qtrilmet se musí přerušit. Příhodu je třeba vyhodnotit a zvolit alternativní léčbu diabetu (viz bod 4.8).

Infekční onemocnění močových cest

Léčba inhibitory SGLT2 zvyšuje riziko infekcí močových cest (viz bod 4.8). Pacienti s projevy a příznaky infekce močových cest, mají být vyšetřeni a adekvátně léčeni, pokud je indikováno.

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů, kterým byl podáván dapagliflozin a další inhibitory SGLT2, hlášeny závažné infekce močových cest, včetně urosepsy a pyelonefritidy, které vyžadovaly hospitalizaci. Je třeba zvážit dočasné přerušení léčby po dobu léčby pyelonefritidy nebo urosepsy.

Starší pacienti

U starších pacientů je vyšší pravděpodobnost poruchy funkce ledvin a mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Kromě toho bývají starším pacientům podávána antihypertenziva, která mohou vyvolat objemovou depleci a/nebo změny funkce ledvin [např. inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I) a blokátory receptorů pro angiotensin II typu 1 (ARB)]. Před zahájením léčby přípravkem Qtrilmet je třeba zohlednit funkci ledvin a riziko objemové deplece. Pokud jde o sledování funkce ledvin, platí pro starší pacienty stejná doporučení jako pro ostatní pacienty (viz body 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

U subjektů ve věku ≥ 65 let měl vyšší podíl subjektů léčených dapagliflozinem nežádoucí účinky související s objemovou deplecí a poruchou nebo selháním funkce ledvin ve srovnání s placebem (viz bod 4.8).

Poruchy kůže

Ulcerózní a nekrotické kožní léze byly zaznamenány na končetinách opic v neklinických toxikologických studiích se saxagliptinem (viz bod 5.3). V klinických studiích se saxagliptinem nebyl pozorován zvýšený výskyt kožních lézí. V poregistračním období byla ve skupině inhibitorů DPP-4 hlášena vyrážka. Vyrážka je též uvedena jako nežádoucí účinek u přípravku Qtrilmet (viz bod 4.8). Z tohoto důvodu se doporučuje, v souladu s běžnou péčí o diabetické pacienty, sledovat poruchy kůže jako jsou puchýře, ulcerace nebo vyrážka.

Bulózní pemfígoid

Po uvedení na trh byly po použití inhibitorů DPP 4, včetně saxagliptinu, hlášeny případy bulózního pemfigoidu, které vyžadovaly hospitalizaci. V hlášených případech pacienti obvykle reagovali na lokální nebo systémovou imunosupresivní léčbu a na vysazení inhibitoru DPP 4. Pokud se u pacienta během léčby saxagliptinem objeví puchýře nebo eroze a existuje podezření na bulózní pemfigoid, má být tento léčivý přípravek vysazen a je třeba zvážit odeslání k dermatologovi ke stanovení diagnózy a vhodné léčby (viz bod 4.8).

Srdeční selhání

Zkušenosti s dapagliflozinem ve třídě I-II podle NYHA jsou omezené. Neexistují žádné zkušenosti z klinických studií s dapagliflozinem ve třídě III-IV podle NYHA. Zkušenosti se saxagliptinem ve třídě III-IV podle NYHA jsou omezené.

V klinické studii SAVOR bylo u pacientů léčených saxagliptinem ve srovnání s placebem pozorováno malé zvýšení frekvence hospitalací v důsledku srdečního selhání, ačkoliv kauzální vztah nebyl potvrzen (viz bod 5.1). Další analýza neprokázala odlišný vliv u jednotlivých tříd NYHA.

Pokud je přípravek Qtrilmet podáván pacientům se známými rizikovými faktory pro hospitalizaci v důsledku srdečního selhání, jako je srdeční selhání v anamnéze nebo středně těžká až těžká porucha funkce ledvin, je třeba opatrnosti. Pacienti mají být poučeni ohledně charakteristických symptomů srdečního selhání i o tom, že musí ihned hlásit tyto symptomy.

Artralgie

V poregistračním období byla u inhibitorů DPP-4 hlášena bolest kloubů, která může být silná (viz bod 4.8). Po vysazení léčby se u pacientů dostavil ústup symptomů a u některých došlo k opětovnému výskytu symptomů po nasazení stejného nebo jiného inhibitoru DPP-4. Nástup symptomů po zahájení léčby může být rychlý nebo se mohou objevit až po delší době léčby. Pokud se u pacienta objeví silná bolest kloubů, pokračování léčby je třeba posoudit individuálně.

Pacienti s imunodeficitem

Pacienti s imunodeficitem, např. pacienti, kterým byl transplantován orgán nebo pacienti, u kterých byl diagnostikován syndrom lidské imunodeficiency, nebyli v průběhu klinického programu se saxagliptinem studováni. Profil účinnosti a bezpečnosti přípravku Qtrilmet u těchto pacientů nebyl stanoven.

Amputace dolní končetiny

V probíhajících dlouhodobých klinických studiích s jiným inhibitorem SGLT2 byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách (především prstů na noze). Není známo, zda tato pozorování představují skupinový účinek. Podobně jako u všech pacientů s diabetem je důležité poučit pacienty o důležitosti pravidelné preventivní péče o nohy.

Použití s inzulinem nebo sekretagogy inzulinu, která jsou známa tím, že vyvolávají hypoglykémii

Saxagliptin i dapagliflozin mohou samostatně zvýšit riziko hypoglykémie v kombinaci s inzulinem nebo sekretagogy inzulinu (sulfonylurey). Hypoglykémie se nevyskytuje u pacientů, kterým je podáván samotný metformin za obvyklých podmínek použití, ale může nastat během souběžného užívání s jinými látkami snižujícími hladinu glukózy. Proto může být nutné snížit dávku inzulinu nebo sekretagogu inzulinu ke snížení rizika hypoglykémie, pokud se tyto látky používají v kombinaci s přípravkem Qtrilmet (viz body 4.5 a 4.8).

Chirurgické zákroky

Podávání přípravku Qtrilmet musí být přerušeno před chirurgickým zákrokem v celkové, subarachnoidální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že funkce ledvin byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

Podávání jódovaných kontrastních látek

Intravaskulární podání jódovaných kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou kumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Přípravek Qtrilmet má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyšetřena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní (viz body 4.2 a 4.5).

Zvýšený hematokrit

Při léčbě dapagliflozinem bylo pozorováno zvýšení hematokritu (viz bod 4.8); proto je třeba opatrnosti u pacientů s již zvýšeným hematokritem.

Laboratorní vyšetření moči

Vzhledem k mechanismu účinku budou mít pacienti, kteří užívají dapagliflozin pozitivní test na hladinu glukózy v moči.

Použití u pacientů léčených pioglitazonem

Přestože je kauzální vztah mezi dapagliflozinem a rakovinou močového měchýře nepravděpodobný (viz body 4.8 a 5.3), nedoporučuje se, jako preventivní opatření, používat přípravek Qtrilmet u pacientů souběžně léčených pioglitazonem. Dostupné epidemiologické údaje pro pioglitazon naznačují mírně zvýšené riziko nádoru močového měchýře u pacientů s diabetem léčených pioglitazonem.

Použití s účinnými induktory CYP3A4

Použití induktorů CYP3A4, jako jsou glukokortikoidy, beta-2 agonisté, diuretika, karbamazepin, dexamethason, fenobarbital, fenytoin a rifampicin, může dojít ke snížení hypoglykemizujícího účinku přípravku Qtrilmet. Kontrola glykemie má být vyhodnocena zejména na začátku léčby, pokud se přípravek Qtrilmet používá souběžně se silným induktorem CYP3A4/5 (viz bod 4.5).

Interference se stanovením 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Nedoporučuje se monitorovat glykémii za použití metody stanovení 1,5-AG, neboť měření 1,5-AG k ověření kontroly glykemie není u pacientů, kteří užívají inhibitory SGLT2, spolehlivé. Doporučuje se používání alternativních metod ke sledování kontroly glykemie.

Laktóza

Tablety obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny s jednotlivými léčivými látkami přípravku Qtrilmet.

Farmakodynamické interakce

Souběžné používání se nedoporučuje

Alkohol

Intoxikace alkoholem je spojena se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případech hladovění nebo při malnutrici nebo poruše funkce jater v důsledku přítomnosti metforminu, léčivé látky tohoto léčivého přípravku (viz bod 4.4). Konzumace alkoholu a užívání léčivých přípravků s obsahem alkoholu se má vyloučit.

Jodované kontrastní látky

Intravaskulární podání kontrastních látek s obsahem jodu může vést ke kontrastem indukované nefropatii, která vede ke kumulaci metforminu a ke zvýšení rizika laktátové acidózy. Přípravek Qtrilmet musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena funkce ledvin a bylo zjištěno, že je stabilní (viz body 4.2 a 4.4).

Kombinace, které vyžadují opatrnost při použití

Glukokortikoidy (podávané systémově i lokálně), beta-2 agonisté a diuretika mají vnější hyperglykemizující aktivitu. Pacienta je třeba informovat a je třeba provádět častější kontroly glykemie, zvláště na počátku léčby těmito léčivými látkami, zda nedochází ke ztrátě kontroly glykemie nebo k hypoglykemii. Pokud je to nezbytné, je třeba dávku antidiabetika upravit v průběhu souběžné léčby a při přerušení léčby těmito přípravky.

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitory, agonisté receptoru pro angiotensin II a diuretika, zvláště kličková. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování funkce ledvin.

Diuretika

Dapagliflozin může zvýšit diuretický účinek thiazidových a kličkových diuretik a může zvýšit riziko dehydratace a hypotenze (viz bod 4.4).

Použití s léčivými přípravky, o nichž je známo, že vyvolávají hypoglykemii

Saxagliptin a dapagliflozin mohou individuálně zvýšit riziko hypoglykemie, jestliže jsou kombinovány s inzulínem nebo s inzulínovými sekretagogy. Hypoglykemie se nevyskytuje u pacientů, kteří dostávají metformin samotný za obvyklých podmínek použití, ale může nastat během souběžného používání s jinými hypoglykemiky. Ke snížení rizika hypoglykemie může být vhodná nižší dávka inzulínu nebo inzulínového sekretagoga v kombinaci s přípravkem Qtrilmet (viz body 4.4 a 4.8).

Farmakokinetické interakce

Metformin

Metformin je vylučován v nezměněné podobě močí. U lidí nebyly identifikovány žádné metabolity.

Saxagliptin

Metabolismus saxagliptinu je zprostředkován především cytochromem P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozin

Metabolismus dapagliflozinu probíhá především konjugací s glukuronidem zprostředkovanou UDP-glukuronosyltransferázou 1A9 (UGT1A9).

Vliv jiných léčivých přípravků na metformin, saxagliptin nebo dapagliflozin

Metformin

Nebyly identifikovány žádné klinicky významné interakce.

Saxagliptin

Souběžné podávání saxagliptinu a induktorů CYP3A4/5 kromě rifampicinu (např. karbamazepin, dexamethason, fenobarbital a fenytoin) nebylo studováno a může vést ke snížení plazmatické koncentrace saxagliptinu a zvýšení koncentrace jeho hlavního metabolitu. Při souběžném užití saxagliptinu a účinného induktoru CYP3A4/5 má být glykemie pečlivě kontrolována.

Souběžné podávání saxagliptinu a účinného induktoru CYP3A4/5 rifampicinu snížilo hodnoty C_{max} , resp. AUC saxagliptinu o 53 %, resp. o 76 %. Expozice aktivnímu metabolitu a plazmatická inhibiční aktivita na DPP-4 nebyly rifampicinem v rámci dávkového intervalu ovlivněny (viz bod 4.4).

Souběžné podávání saxagliptinu a středně účinného inhibitoru CYP3A4/5 diltiazemu zvýšilo hodnoty C_{max} , resp. AUC saxagliptinu o 63 %, resp. 2,1násobně, a odpovídající hodnoty pro aktivní metabolit byly sníženy o 44 %, resp. o 34 %. Tyto farmakokinetické vlivy nejsou klinicky významné a nevyžadují úpravu dávky.

Souběžné podávání saxagliptinu a účinného inhibitoru CYP3A4/5 ketokonazolu zvýšilo hodnoty C_{max} , resp. AUC saxagliptinu o 62 %, resp. 2,5násobně, a odpovídající hodnoty pro aktivní metabolit byly sníženy o 95 %, resp. 88 %. Tyto farmakokinetické vlivy nejsou klinicky významné a nevyžadují úpravu dávky.

Ve studiích na zdravých dobrovolnících nebyla farmakokinetika saxagliptinu, ani jeho hlavního metabolitu významně ovlivněna dapagliflozinem, metforminem, glibenklamidem, pioglitazonem, digoxinem, diltiazemem, simvastatinem, omeprazolem, antacidy nebo famotidinem.

Dapagliflozin

Při souběžném podávání dapagliflozinu a rifampicinu (induktor uridin 5-difosfo glukuronosyltransferázy [UGT] a CYP3A4/5) byla pozorována o 22 % nižší systémová expozice (AUC) dapagliflozinu bez klinicky významného vlivu na 24hodinovou exkreci glukózy. Nedoporučuje se upravovat dávkování. Neočekává se klinicky významný vliv v kombinaci s jinými induktory (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital).

Při souběžném podávání dapagliflozinu a kyseliny mefenamové (inhibitor UGT 1A9) byla pozorována o 55 % vyšší systémová expozice dapagliflozinu bez klinicky významného vlivu na 24hodinovou exkreci glukózy močí.

Farmakokinetika dapagliflozinu nebyla významně ovlivněna saxagliptinem, metforminem, pioglitazonem, sitagliptinem, glimepiridem, voglibosou, hydrochlorothiazidem, bumetanidem, valsartanem nebo simvastatinem.

Vliv metforminu, saxagliptinu nebo dapagliflozinu na jiné léčivé přípravky

Metformin

Transportéry organických kationtů (OCT)

Metformin je substrátem transportérů OCT1 a OCT2.

Souběžné podávání metforminu s:

- inhibitory OCT1 (jako je verapamil) mohou snižovat účinnost metforminu;
- induktory OCT1 (jako je rifampicin) mohou zvýšit gastrointestinální absorpci a účinnost metforminu;
- inhibitory OCT2 (jako je cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) mohou snižovat vylučování metforminu ledvinami, a tím vést ke zvýšení plazmatické koncentrace metforminu.
- inhibitory OCT1 a OCT2 (jako je krizotinib, olaparib) mohou ovlivnit účinnost a vylučování metforminu ledvinami.

Jestliže se tyto léčivé přípravky podávají souběžně s metforminem, je třeba dbát opatrnosti, zvláště u pacientů s poruchou funkce ledvin, protože se může zvýšit plazmatická koncentrace metforminu (viz bod 4.4).

Saxagliptin

Saxagliptin významně nezměnil farmakokinetiku dapagliflozinu, metforminu, glibenklamidu (substrát pro CYP2C9), pioglitazonu (substrát pro CYP2C8 [hlavní] a CYP3A4 [vedlejší]), digoxinu (substrát P-gp), simvastatinu (substrát pro CYP3A4), účinných složek kombinované perorální antikoncepce (ethinylestradiol a norgestimát), diltiazemu nebo ketokonazolu.

Dapagliflozin

V interakčních studiích provedených se zdravými subjekty při použití především jednodávkového plánu studií neovlivňoval dapagliflozin farmakokinetiku saxagliptinu, metforminu, pioglitazonu (substrát pro CYP2C8 [hlavní] a CYP3A4 [vedlejší]), sitagliptinu, glimepiridu (substrát pro CYP2C9), hydrochlorothiazidu, bumetanidu, valsartanu, digoxinu (substrát pro P-gp) nebo warfarinu (S-warfarin, substrát pro CYP2C9) nebo antikoagulační účinek warfarinu měřený pomocí INR. Kombinace jednotlivé dávky dapagliflozinu 20 mg a simvastatinu (substrát pro CYP3A4) vedla k 19% zvýšení AUC pro simvastatin, resp. 31% zvýšení AUC pro kyselinu simvastatinu. Zvýšení expozice simvastatinu a kyselině simvastatinu není považováno za klinicky významné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Použití tohoto léčivého přípravku nebo jeho složek (metformin-hydrochlorid, saxagliptin a dapagliflozin) v průběhu těhotenství nebylo studováno. Studie na zvířatech se saxagliptinem prokázaly reprodukční toxicitu při použití vysokých dávek (viz bod 5.3). Studie u potkanů, kterým byl podáván dapagliflozin, prokázaly toxicitu na vyvíjející se ledviny v období, které odpovídá druhému a třetímu trimestru těhotenství u lidí (viz bod 5.3). Omezené množství údajů o použití metforminu u těhotných žen nenaznačuje zvýšení rizika vrozených malformací. Studie na zvířatech s metforminem nenaznačují škodlivé účinky na průběh březosti, embryonální nebo fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Přípravek Qtrilmet nemá být v průběhu těhotenství podáván. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba tímto přípravkem přerušit.

Pokud pacientka plánuje otěhotnět, resp. v průběhu těhotenství, nedoporučuje se léčit diabetes mellitus tímto léčivým přípravkem, ale k udržování glykemie co nejbližší normálním hladinám podávat inzulin, aby se snížilo riziko malformací plodu vyvolaných abnormální glykemií.

Kojení

Metformin se v malém množství vylučuje do mateřského mléka u lidí. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Není známo, zda saxagliptin a dapagliflozin a/nebo jejich metabolity přecházejí do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly, že saxagliptin a/nebo jeho metabolit přechází do mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly, že se dapagliflozin/metabolity vylučují do mateřského mléka, stejně tak i farmakologicky podmíněné účinky u kojených mláďat (viz bod 5.3).

Tento léčivý přípravek se nemá podávat v období kojení.

Fertilita

Vliv tohoto léčivého přípravku nebo jeho složek (metformin-hydrochlorid, saxagliptin a dapagliflozin) na fertilitu u lidí nebyl studován. Ovlivnění fertility bylo pozorováno u samic i samců potkanů po podání vysokých dávek saxagliptinu doprovázených příznaky toxicity (viz bod 5.3). U samců a samic

potkanů se neprokázal vliv dapagliflozinu na fertilitu v žádné studované dávce. Studie reprodukční toxicity s metforminem neprokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Qtrilmet nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Při řízení nebo obsluze strojů je třeba mít na paměti, že při použití saxagliptinu v klinických studiích byly hlášeny případy závratí. Pacienti by měli být dále upozorněni na riziko hypoglykemie, pokud je tento léčivý přípravek podáván v kombinaci s jinými antidiabetiky známými tím, že vyvolávají hypoglykémii (např. inzulin, deriváty sulfonylurey).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky přípravku Qtrilmet jsou infekce horních cest dýchacích (velmi časté), hypoglykemie, pokud je užíván souběžně s SU (velmi časté), gastrointestinální příznaky (velmi časté) a infekce močových cest (časté). Vzácně se může vyskytnout diabetická ketoacidóza a velmi vzácně laktátová acidóza (viz bod 4.4).

Bezpečnostní profil kombinovaného použití metforminu, saxagliptinu a dapagliflozinu je srovnatelný s nežádoucími účinky zjištěnými u monokomponentních léčivých přípravků.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnostní profil je založen na souhrnné analýze tří placebem kontrolovaných klinických studií fáze 3 u 1169 pacientů v trvání až 52 týdnů, z nichž 492 pacientům byla podávána kombinace saxagliptin 5 mg, dapagliflozin 10 mg plus metformin (viz bod 5.1). Další bezpečnostní údaje zahrnují klinické studie, poregistrační bezpečnostní studie a poregistrační zkušenosti s monokomponentními léčivými přípravky. Nežádoucí účinky přípravku Qtrilmet jsou uvedeny v tabulce 1. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů (SOC) a četnosti. Četnosti výskytu nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1. Přehled nežádoucích účinků přípravku Qtrilmet

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté ^A	Méně časté ^B	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích ^{†1}	Infekce močových cest ^{†#1} , vulvovaginitida, balanitida a příbuzné infekce pohlavních orgánů ^{#3} , gastroenteritida ^{†D}	Plísňové infekce [#]		Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna) ^{#C,7}	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce ^{†C}	Anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku ^{†C}		

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté ^A	Méně časté ^B	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie ^{D#¶} (v kombinaci se SU)	Dyslipidemie ^{#4}	Objemová deplece ^{#F} , žízeň [#]	Diabetická ketoacidóza ^{#H,7}	Laktátová acidóza [§] , deficit vitamínu B12 ^{§G}	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy [¶] , závrat [¶]				
Gastrointestinální poruchy	Gastrointestinální symptomy ^{§F}	Dyspepsie ^{D□} , gastritida ^{D,□} , narušení chuti [§]	Zácpa [#] , sucho v ústech [#] , pankreatitida ^{¶C}			
Poruchy jater a žlučových cest					Poruchy funkce jater [§] , hepatitida [§]	
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie [#] , polyurie ^{#D,5}	Nokturie [#] , renální poškození [#]			
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka ^{#¶6}	Dermatitida ^{¶C} , pruritus ^{¶C} , kopřivka ^{¶C}	Angioedém ^{¶C}	Erytém [§]	Bulózní pemfigoid ^{C,7}
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie [□] , bolest zad [#] , myalgie ^{D□}				
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Erektilní dysfunkce [□] , pruritus genitálu [#] , vulvovaginální pruritus [#]			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava ^{¶D} , periferní edém ^{¶D}				
Vyšetření		Snížení renální clearance kreatininu [#] , zvýšení hematokritu ^{#E}	Zvýšený kreatinin v krvi [#] , zvýšená močovina v krvi [#] , snížená tělesná hmotnost [#]			

Nežádoucí účinky hlášené pro dapagliflozin.

¶ Nežádoucí účinky hlášené pro saxagliptin.

§ Nežádoucí účinky hlášené pro metformin.

□ Nežádoucí účinky hlášené pro kombinaci saxagliptin a metformin.

- A Nežádoucí účinky kromě poruchy chuti, hlášené u ≥ 2 % subjektů léčených kombinací saxagliptin + dapagliflozin + metformin v souhrnné bezpečnostní analýze, nebo pokud byly hlášené u < 2 % v souhrnné bezpečnostní analýze jsou odvozeny od jednotlivých monokomponentních přípravků.
- B Frekvence všech méně častých nežádoucích účinků byly odvozeny od údajů monokomponentních přípravků.
- C Nežádoucí účinky saxagliptinu nebo dapagliflozinu vychází z údajů v poregistračním sledování.
- D Nežádoucí účinky byly hlášeny u ≥ 2 % subjektů u kteréhokoli monokomponentního přípravku a o ≥ 1 % než u placeba, ale nikoli v souhrnné bezpečnostní analýze.
- E Hodnoty hematokritu > 55 % byly hlášeny u 1,3 % subjektů léčených dapagliflozinem 10 mg vs. 0,4 % u subjektů, kterým bylo podáváno placebo.
- F Gastrointestinální příznaky (zahrnuje termíny nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu) se objevují nejčastěji při zahajování léčby a ve většině případů se spontánně upravují.
- G Dlouhodobá léčba metforminem byla spojena se snížením absorpce vitamínu B₁₂, která může velmi vzácně vést ke klinicky významnému deficitu vitamínu B₁₂. Pokud má pacient megaloblastickou anémii, doporučuje se uvažovat o této etiologii.
- H Hlášeno ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ u pacientů s diabetem 2. typu. Frekvence je uvedena na základě ročního výskytu.
 - ¹ Infekce horních cest dýchacích zahrnují následující preferované termíny: nazofaryngitida, chřipka, infekce horních cest dýchacích, faryngitida, rinitida, sinusitida, bakteriální faryngitida, tonzilitida, akutní tonzilitida, laryngitida, virová faryngitida a virová infekce horních cest dýchacích.
 - ² Infekce močových cest zahrnují následující preferované termíny: infekce močových cest, infekce močových cest vyvolané bakterií *Escherichia*, pyelonefritida a prostatitida.
 - ³ Vulvovaginitida, balanitida a příbuzné infekce pohlavních orgánů zahrnují následující preferované termíny: vulvovaginální mykotické infekce, balanopostitida, plísňové infekce pohlavních orgánů, vaginální infekce a vulvovaginitida.
 - ⁴ Dyslipidemie zahrnuje následující preferované termíny: dyslipidemie, hyperlipidemie, hypercholesterolemie a hypertriglyceridemie.
 - ⁵ Polyurie zahrnuje následující preferované termíny: polyurie a polakisurie.
 - ⁶ Během poregistračního užívání saxagliptinu a dapagliflozinu byla hlášena vyrážka. Preferované termíny hlášené v klinických studiích s dapagliflozinem v pořadí podle frekvence výskytu: vyrážka, generalizovaná vyrážka, svědící vyrážka, makulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, pustulózní vyrážka, vezikulózní vyrážka a erytematózní vyrážka.
 - ⁷ Viz bod 4.4.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypoglykemie

V souhrnné bezpečnostní analýze byl celkový výskyt hypoglykemie (všechny hlášené příhody včetně příhod hlášených centrálními laboratořemi $\text{FPG} \leq 3,9 \text{ mmol/l}$) 2,0 % u subjektů léčených dapagliflozinem 10 mg a saxagliptin 5 mg plus metformin (kombinovaná léčba), 0,6 % ve skupině se saxagliptinem plus metformin a 2,3 % ve skupině s dapagliflozinem plus metformin.

Ve 24týdenní studii srovnávající kombinaci saxagliptin a dapagliflozin plus metformin se SU nebo bez ní, s inzulinem plus metformin se SU nebo bez ní, byl celkový výskyt hypoglykemie u pacientů bez základní léčby SU 12,7 % pro kombinovanou léčbu ve srovnání s 33,1 % pro inzulin. Celkový výskyt hypoglykemie ve dvou 52týdenních studiích srovnávajících kombinovanou léčbu s glimepiridem (SU) byl: v 1. studii 4,2 % u kombinované léčby vs. 27,9 % u glimepiridu plus metformin vs. 2,9 % u dapagliflozinu plus metformin; pro 2. studii 18,5 % pro kombinovanou léčbu vs. 43,1 % pro glimepirid plus metformin.

Objemová deplece

V souhrnné bezpečnostní analýze odpovídaly nežádoucí příhody objemové deplece (hypotenze, dehydratace, hypovolémie) nežádoucím příhodám dapagliflozinu a byly hlášeny u dvou subjektů

(0,4 %) ve skupině se saxagliptinem plus dapagliflozin plus metformin (závažná nežádoucí příhoda [SAE] synkopa a nežádoucí příhoda snížený výdej moči) a u 3 subjektů (0,9 %) ve skupině s dapagliflozinem plus metformin (2 nežádoucí příhody synkopa a 1 nežádoucí příhoda hypotenze).

Snížení renální funkce

V souhrnné bezpečnostní analýze přípravku Qtrilmet byl výskyt nežádoucích účinků souvisejících se sníženou renální funkcí 2,0 % u subjektů ve skupině se saxagliptinem plus dapagliflozin plus metformin, 1,8 % u subjektů ve skupině se saxagliptinem plus metformin a 0,6 % u subjektů ve skupině s dapagliflozinem plus metformin. Subjekty s nežádoucími příhodami renálního poškození měly nižší průměrné výchozí hodnoty eGFR 61,8 ml/min/1,73 m² ve srovnání s 93,6 ml/min/1,73 m² v celkové populaci. Většina příhod byla nezávažných, mírné nebo střední intenzity a vymizely v čase. Změna průměrné hodnoty eGFR od výchozí hodnoty ve 24. týdnu byla -1,17 ml/min/1,73 m² ve skupině se saxagliptinem plus dapagliflozin plus metformin, -0,46 ml/min/1,73 m² ve skupině se saxagliptinem plus metformin a 0,81 ml/min/1,73 m² ve skupině s dapagliflozinem plus metformin.

Dapagliflozin: U monokomponentního přípravku s dapagliflozinem byly hlášeny nežádoucí účinky vztahující se ke snížení kreatininu. Zvýšení kreatininu bylo obvykle přechodné během léčby nebo reverzibilní po přerušení léčby.

Vulvovaginitida, balanitida a příbuzná infekční onemocnění infekcí genitálu

V souhrnných bezpečnostních analýzách byly hlášeny nežádoucí účinky vulvovaginitida, balanitida a příbuzné infekce genitálu, které odpovídaly bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. Nežádoucí účinky infekce genitálu byly hlášeny u 3,0 % subjektů ve skupině se saxagliptinem plus dapagliflozin plus metformin, u 0,9 % subjektů se saxagliptinem plus metformin a u 5,9 % subjektů ve skupině s dapagliflozinem plus metformin. Většina nežádoucích účinků infekce genitálu byla hlášena u žen (84 % subjektů s infekcí genitálu), byla mírné nebo střední intenzity, vyskytla se pouze jednou a většina pacientů pokračovala v léčbě.

Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangrén)

U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly hlášeny případy Fournierovy gangrény (viz bod 4.4).

Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ s dapagliflozinem bylo u 17160 pacientů s diabetem 2. typu a střední dobou expozice 48 měsíců hlášeno celkem 6 případů Fournierovy gangrény, jeden ve skupině léčené dapagliflozinem a 5 ve skupině s placebem.

Diabetická ketoacidóza

Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ s dapagliflozinem se střední dobou expozice 48 měsíců, byly hlášeny případy DKA u 27 pacientů ve skupině léčené dapagliflozinem 10 mg a u 12 pacientů ve skupině s placebem. Příhody se vyskytovaly rovnoměrně po celou dobu studie. Z 27 pacientů s příhodami DKA ve skupině s dapagliflozinem bylo v čase příhody 22 pacientů léčeno současně inzulinem. Spouštěcí faktory pro výskyt DKA byly očekávané pro populaci s diabetes mellitus 2. typu (viz bod 4.4).

Infekční onemocnění močových cest

V souhrnných bezpečnostních analýzách byla infekční onemocnění močových cest (UTI) vyvážená ve 3 léčebných skupinách: 5,7 % ve skupině se saxagliptinem plus dapagliflozin plus metformin, 7,4 % ve skupině se saxagliptinem plus metformin a 5,6 % ve skupině s dapagliflozinem plus metformin. U jednoho pacienta ve skupině se saxagliptinem plus dapagliflozin plus metformin byla hlášena SAE pyelonefritida a léčba byla přerušena. Většina infekčních onemocnění močových cest byla hlášena u žen (81 % subjektů s UTI), měla mírnou nebo střední intenzitu, vyskytla se pouze jednou a většina pacientů pokračovala v léčbě.

Malignity

Kombinace saxagliptin/dapagliflozin: Maligní a nespecifikované novotvary byly hlášeny u 3 subjektů zahrnutých do souhrnné bezpečnostní analýzy. Zahrnovaly nežádoucí příhody žaludečního novotvaru, nádor slinivky břišní s metastázami v játrech a invazivní duktální karcinom prsu u subjektů ve skupině se saxagliptinem plus dapagliflozin plus metformin. Vzhledem ke krátké latenci mezi první expozicí léku a stanovením diagnózy nádoru je příčinný vztah k jakémukoli konkrétnímu typu nádoru považován za nepravděpodobný.

Dapagliflozin: V souhrnné analýze 21 aktivní látkou či placebem kontrolovaných klinických studií byl celkový podíl subjektů s maligními nebo nespecifikovanými nádory podobný u subjektů, kteří byly léčeni dapagliflozinem (1,50 %) a placebem/komparátorem (1,50 %), a bez známek karcinogenity nebo mutagenity v údajích o zvířatech (viz bod 5.3). Při zvažování výskytu případů nádorů v různých orgánových systémech bylo u některých nádorů relativní riziko spojené s dapagliflozinem vyšší než 1 (močový měchýř, prostata, prsa) a méně než 1 u dalších nádorů (např. krev a lymfatický systém, vaječníky, močové cesty), což nemá za následek celkové zvýšení rizika vzniku nádoru při užívání dapagliflozinu. Zvýšené/snížené riziko nebylo statisticky významné v žádném orgánovém systému. Vzhledem k nedostatku nálezů nádorů v neklinických studiích a ke krátké latenci mezi první expozicí léku a stanovením diagnózy nádoru je příčinný vztah považován za nepravděpodobný. Početní nevyváženost nádorů prsu, močového měchýře a prostaty je třeba zvažovat s opatrností; bude nadále sledována v postregistračních studiích.

Laboratorní nálezy

Snížení počtu lymfocytů

Saxagliptin: V klinických studiích programu se saxagliptinem byl pozorován malý pokles absolutního počtu lymfocytů, přibližně o 100 buněk/mikrolitr ve srovnání s placebem. Průměrné absolutní počty lymfocytů zůstaly stabilní při denním dávkování až po dobu 102 týdnů. Toto snížení průměrného absolutního počtu lymfocytů nebylo spojeno s klinicky významnými nežádoucími účinky.

Lipidy

Údaje z léčebných ramen se saxagliptinem a dapagliflozinem plus metformin ve třech jednotlivých studiích zahrnutých do souhrnné analýzy prokázaly trend průměrného procentního zvýšení celkového cholesterolu (celkový C) (zaokrouhleno na nejbližší desetinu) (v rozmezí od 0,4 % do 3,8 %), LDL-C (v rozmezí od 2,1 % do 6,9 %) a HDL-C (v rozmezí 2,3 % až 5,2 %) spolu s průměrným procentním snížením triglyceridů od výchozí hodnoty (v rozmezí od -3,0 % do -10,8 %).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Z 1169 subjektů ve 3 klinických studiích v souhrnných bezpečnostních údajích bylo 1007 subjektů (86,1 %) ve věku < 65 let, 162 subjektů (13,9 %) bylo ve věku ≥ 65 let a 9 subjektů (0,8 %) ve věku ≥ 75 let. Celkem byly nejčastěji hlášené nežádoucí příhody u subjektů ve věku ≥ 65 let podobné jako u subjektů ve věku < 65 let. Terapeutické zkušenosti u pacientů ve věku od 65 let jsou omezené a velmi omezené u pacientů ve věku od 75 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování má být zahájena odpovídající podpůrná léčba, která závisí na klinickém stavu pacienta. Saxagliptin a jeho hlavní metabolit se odstraňují hemodialýzou (23 % dávky během čtyř hodin). Odstranění dapagliflozinu hemodialýzou nebylo studováno. Velké předávkování nebo souběžná rizika metforminu mohou vést k projevům laktátové acidózy. Laktátová acidóza vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc a musí být léčena v nemocnici. Nejúčinnější metodou pro odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k léčbě diabetes mellitus, kombinace perorálních antidiabetik, ATC kód: A10BD25

Mechanismus účinku

Přípravek Qtrilmet kombinuje tři antihyperglykemické léčivé přípravky s různým a komplementárním mechanismem účinku ke zlepšení glykemické kontroly u pacientů s diabetem 2. typu: metformin hydrochlorid, zástupce ze skupiny biguanidů, saxagliptin, inhibitor DPP-4 a dapagliflozin, inhibitor SGLT2.

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky, který snižuje bazální i postprandiální plazmatickou hladinu glukózy. Nestimuluje sekreci inzulínu, a tak nedochází k hypoglykemii. Metformin může působit třemi mechanismy; snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy, mírným zvýšením citlivosti na inzulín, zlepšením periferního příjmu glukózy a utilizací glukózy ve svalech, resp. zpožděním absorpce glukózy v tenkém střevě. Metformin stimuluje intracelulární syntézu glykogenu aktivací glykogensyntetázy. Metformin zvyšuje transportní kapacitu specifických typů membránových transportérů pro glukózu (GLUT-1 a GLUT-4).

Saxagliptin je vysoce účinný (K_i : 1,3 nM) selektivní reverzibilní kompetitivní inhibitor DPP-4, enzym odpovědný za rozklad inkretinových hormonů. To má za následek zvýšení sekrece inzulínu v závislosti na koncentraci glukózy, čímž se snižuje glykemie nalačno i postprandiálně.

Dapagliflozin je velmi účinný (K_i 0,55 nM) selektivní a reverzibilní inhibitor sodíko-glukózového kotransportér 2 (SGLT2). Dapagliflozin blokuje reabsorpci filtrované glukózy ze segmentu S1 renálních tubulů, čímž účinně snižuje glykemii způsobem závislým na glukóze a nezávislým na inzulínu. Dapagliflozin zlepšuje glykemii jak na lačno, tak postprandiálně tím, že snižuje reabsorpci glukózy v ledvinách vedoucí k vylučování glukózy močí. Zvýšení exkrece glukózy močí inhibicí SGLT2 vede k osmotické diuréze a může vést ke snížení systolického BP.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost kombinace fixních dávek metforminu/saxagliptinu/dapagliflozinu byla hodnocena v pěti randomizovaných, dvojitě zaslepených, s aktivní kontrolou nebo placebem kontrolovaných klinických studiích u dospělých subjektů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu. Dvě klinické studie „add on“ přidání dapagliflozinu k saxagliptinu plus metformin nebo saxagliptin k dapagliflozinu plus metformin v trvání 24 týdnů s pokračovací fází léčby po dobu 28 týdnů. V jedné studii prováděné po dobu 24 týdnů, byl srovnáván saxagliptin a dapagliflozin přidáné k metforminu s saxagliptinem nebo dapagliflozinem přidáným k metforminu. V jedné ze dvou podpůrných studií byla u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem srovnávána léčba saxagliptinem a dapagliflozinem s glimepiridem. Další studie srovnávala léčbu saxagliptinem a dapagliflozinem s inzulínem glarginem u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem se sulfonylureou nebo bez ní.

Glykemická kontrola

Přídavná léčba dapagliflozinem u pacientů nedostatečně kontrolovaných saxagliptinem plus metforminem

24týdenní randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s 28týdenní extenzí studie srovnávala postupné přidání dapagliflozinu 10 mg k saxagliptinu 5 mg a metforminu s přidáním placeba k saxagliptinu 5 mg (inhibitor DPP-4) a metforminu u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a nedostatečnou kontrolou glykémie ($HbA1c \geq 7\%$ a $\leq 10,5\%$). Třistadvacet (320) pacientů bylo randomizováno rovnoměrně do léčebné skupiny s dapagliflozinem přidaného k saxagliptinu plus metforminu nebo do léčebné skupiny s placebem plus saxagliptin plus metformin. Léčebné skupiny byly dobře vyvážené s ohledem na demografické podmínky, charakteristiky subjektů, charakteristiky onemocnění a anamnestické údaje. Průměrný věk byl 55,1 let a 54,4 % pacientů byly ženy. Průměrné trvání T2DM při vstupu do studie bylo 7,6 let, průměrná výchozí hodnota $HbA1c$ 8,2 %. Všichni pacienti dostávali stálou dávku metforminu (1500 mg nebo vyšší jednou denně) po dobu nejméně 8 týdnů před kontrolní návštěvou. 101 pacientů dostávalo maximální dávku inhibitoru DPP4 po dobu nejméně 8 týdnů před zařazovací návštěvou a poté přešlo na saxagliptin 5 mg po dobu 8 týdnů před začátkem studie. Zbývajících 219 pacientů začalo užívat saxagliptin 5 mg 16 týdnů před začátkem studie.

Skupina s dapagliflozinem sekvenčně přidaným k saxagliptinu a metforminu dosáhla ve 24. týdnu statisticky významně (hodnota $p < 0,0001$) vyššího snížení $HbA1c$ ve srovnání se skupinou s placebem sekvenčně přidaným k saxagliptinu plus metforminu (viz tabulka 2). Vliv na hladinu $HbA1c$ pozorovaný ve 24. týdnu byl zachován v 52. týdnu. Upravené průměrné změny od výchozí hodnoty $HbA1c$ ve skupině s dapagliflozinem a saxagliptinem plus metformin a ve skupině s placebem a saxagliptinem plus metformin byly -0,74 % (95% CI: -0,90; -0,57), resp. 0,07 % (95% CI: -0,13; 0,27). Rozdíl v upravené průměrné změně od výchozí hodnoty v 52. týdnu byl mezi léčebnými skupinami -0,81 % (95% CI: -1,06; -0,55).

Přídavná léčba saxagliptinem u pacientů nedostatečně kontrolovaných dapagliflozinem plus metformin

24týdenní randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie prováděná u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a nedostatečnou kontrolou glykémie ($HbA1c \geq 7\%$ a $\leq 10,5\%$) na metforminu a dapagliflozinu podávanými samostatně porovnávala sekvenční přidání saxagliptinu 5 mg k dapagliflozinu 10 mg a metforminu, s přidáním placeba k dapagliflozinu 10 mg a metforminu. 153 pacientů bylo randomizováno do léčebné skupiny se saxagliptinem přidaným k dapagliflozinu a metforminu a 162 pacientů bylo randomizováno do léčebné skupiny s placebem přidaným k dapagliflozinu a metforminu. Léčebné skupiny byly dobře vyvážené s ohledem na demografické podmínky, charakteristiky subjektů, charakteristiky onemocnění a anamnestické údaje. Průměrný věk byl 54,6 let a 52,7 % pacientů byly ženy. Průměrné trvání T2DM při vstupu do studie bylo 7,7 let, průměrná výchozí hodnota $HbA1c$ byla 7,9 %. Pacienti dostávali stálou dávku metforminu (1500 mg nebo vyšší jednou denně) po dobu nejméně 8 týdnů před zařazovací návštěvou a poté byli léčeni metforminem a dapagliflozinem 10 mg po dobu 10 týdnů před začátkem studie.

Skupina se saxagliptinem 5 mg sekvenčně přidaným k dapagliflozinu 10 mg a metforminu dosáhla ve 24. týdnu statisticky významně (hodnota $p < 0,0001$) vyššího snížení $HbA1c$ ve srovnání se skupinou s placebem sekvenčně přidaným k dapagliflozinu plus metformin (viz tabulka 2). Vliv na hodnotu $HbA1c$ pozorovaný ve 24. týdnu byl trvalý i v 52. týdnu. V 52. týdnu byly upravené průměrné změny od výchozí hodnoty $HbA1c$ ve skupině se saxagliptinem a dapagliflozinem plus metformin, resp. ve skupině s placebem a dapagliflozinem plus metformin -0,38 % (95% CI: -0,53; -0,22), resp. 0,05 % (95% CI: -0,11; 0,20). Rozdíl v upravené průměrné změně od výchozí hodnoty mezi léčebnými skupinami v 52. týdnu byl -0,42 % [95% CI: -0,64; -0,20].

Tabulka 2. Změna hodnoty $HbA1c$ od výchozí hodnoty ve 24. týdnu bez údajů po záchranné léčbě u randomizovaných subjektů - studie MB102129 a CV181168

Parametr účinnosti	Klinické studie sekvenční přídavné léčby			
	Studie MB102129		Studie CV181168	
	Dapagliflozin 10 mg přidaný k saxagliptinu 5 mg + metformin (N=160) [†]	Placebo + saxagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†]	Saxagliptin 5 mg přidaný k dapagliflozinu 10 mg + metformin (N=153) [†]	Placebo + dapagliflozin 10 mg + metformin (N=162) [†]
HbA1c (%) ve 24. týdnu*				
Výchozí hodnota (průměr)	8,24	8,16	7,95	7,85
Změna od výchozí hodnoty (upravený průměr [‡]) (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)
Rozdíl v účinku na HbA1c Upravený průměr (95% CI) Hodnota p	-0,72 (-0,91; -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52; -0,18) < 0,0001	

* LRM = Longitudinální analýza opakovaných měření (za použití hodnot před záchranou léčbou).

[†] N je počet randomizovaných a léčených pacientů s výchozí hodnotou a alespoň 1 dalším měřením účinnosti.

[‡] Průměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu.

Podíl pacientů, kteří dosáhli HbA1c < 7 % ve studii MB102129 a ve studii CV181168

Podíl pacientů, kteří dosáhli HbA1c < 7,0 % ve 24. týdnu s přídavnou léčbou dapagliflozinem 10 mg k saxagliptinu 5 mg plus metformin, byl vyšší ve skupině s dapagliflozinem 10 mg a saxagliptin 5 mg plus metformin 38,0 % (95% CI [30,9; 45,1]) ve srovnání se skupinou s placebem a saxagliptin 5 mg plus metformin 12,4 % (95% CI [7,0; 17,9]). Vliv na HbA1c pozorovaný ve 24. týdnu byl trvalý i v 52. týdnu. Upravený podíl subjektů s HbA1c < 7,0 % v 52. týdnu byl 29,4 % ve skupině s dapagliflozinem a saxagliptinem plus metformin, resp. 12,6 % ve skupině s placebem a saxagliptinem plus metformin. Upravený procentuální rozdíl v 52. týdnu mezi léčebnými skupinami byl 16,8 %.

Podíl pacientů, kteří dosáhli HbA1c < 7 % ve 24. týdnu na přídavné léčbě saxagliptinem 5 mg k dapagliflozinu 10 mg plus metformin, byl vyšší ve skupině se saxagliptinem 5 mg a dapagliflozinem 10 mg plus metformin 35,3 % (95% CI [28,2; 42,2]) ve srovnání se skupinou s placebem plus dapagliflozin 10 mg plus metformin 23,1 % (95% CI [16,9; 29,3]). Vliv na HbA1c pozorovaný ve 24. týdnu byl trvalý i v 52. týdnu. Upravený podíl subjektů s HbA1c < 7,0 % v 52. týdnu byl 29,3 % ve skupině se saxagliptinem a dapagliflozinem plus metformin, resp. 13,1 % ve skupině s placebem a dapagliflozinem plus metformin. Upravený procentuální rozdíl v 52. týdnu mezi léčebnými skupinami byl 16,2 %.

Léčba saxagliptinem 5 mg a dapagliflozin 10 mg u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem

Celkem 534 dospělých pacientů s diabetem 2. typu a nedostatečnou kontrolou glykemie samotným metforminem ($\text{HbA1c} \geq 8\%$ a $\leq 12\%$) se zúčastnilo této 24týdenní randomizované, dvojité zaslepené, srovnávací studie superiority s aktivní kontrolou, aby se porovnála kombinace saxagliptin 5 mg a dapagliflozin 10 mg najednou přidanými k metforminu ve srovnání se saxagliptinem 5 mg (inhibitor DPP-4) nebo dapagliflozinem 10 mg (inhibitor SGLT2) přidanými k metforminu. Léčebné skupiny byly dobře vyvážené s ohledem na demografické charakteristiky, charakteristiky subjektů, charakteristiky onemocnění a anamnestické údaje. Průměrný věk byl 53,8 let a 49,8 % pacientů byly ženy. Průměrná doba trvání T2DM při vstupu do studie byla 7,6 let, průměrná výchozí hodnota HbA1c 8,94 % a pacientům byla podávána stálá dávka metforminu (1500 mg nebo vyšší jednou denně) po dobu nejméně 8 týdnů před zařazovací návštěvou. Pacienti byli randomizováni do jedné ze tří dvojité zaslepených léčebných skupin, aby dostávali saxagliptin 5 mg a dapagliflozin 10 mg přidaný k metforminu, saxagliptin 5 mg a placebo přidané k metforminu nebo dapagliflozin 10 mg a placebo přidané k metforminu.

Po 24 týdnech dosáhla skupina se saxagliptinem a dapagliflozinem významně většího snížení HbA1c ve srovnání se skupinou se saxagliptinem nebo s dapagliflozinem (viz tabulka 3).

Tabulka 3. HbA1c ve 24. týdnu ve studii s aktivní kontrolou srovnávající kombinaci saxagliptin 5 mg a dapagliflozin 10 mg současně přidanými k metforminu se saxagliptinem 5 mg nebo dapagliflozinem 10 mg přidanými k metforminu

Parametr účinnosti	Saxagliptin 5 mg dapagliflozin 10 mg + + metformin N=179 [†]	Saxagliptin 5 mg + metformin N=176 [†]	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 [†]
HbA1c (%) ve 24. týdnu*			
Výchozí hodnota (průměr)	8,93	9,03	8,87
Změna od výchozí hodnoty (upravený průměr [‡])	-1,47	-0,88	-1,20
(95% interval spolehlivosti [CI])	(-1,62; -1,31)	(-1,03; -0,2)	(-1,35; -1,04)
Rozdíl od saxagliptin + metformin (upravený průměr [‡])	-0,59 [§]	-	-
(95% CI)	(-0,81; -0,37)	-	-
Rozdíl od dapagliflozin + metformin (upravený průměr [‡])	-0,27 [¶]	-	-
(95% CI)	(-0,48; -0,05)	-	-

* LRM = Longitudinální analýza opakovaných měření za použití hodnot před záchranou léčbou.

[†] Randomizovaní a léčeni pacienti.

[‡] Průměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu.

[§] Hodnota $p < 0,0001$.

[¶] Hodnota $p = 0,0166$.

Většina pacientů v této studii měla výchozí hodnotu HbA1c $> 8\%$ (viz tabulka 4). Kombinace saxagliptin 5 mg a dapagliflozin 10 mg přidanými k metforminu prokázala trvale větší snížení HbA1c bez ohledu na výchozí hodnotu HbA1c ve srovnání se saxagliptinem 5 mg nebo samotným dapagliflozinem 10 mg přidaného k metforminu. V předem stanovené oddělené analýze podskupin bylo průměrné snížení HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou obecně větší u pacientů s vyššími výchozími hodnotami HbA1c.

Tabulka 4. HbA1c analýza podskupin podle výchozí hodnoty HbA1c ve 24. týdnu u randomizovaných subjektů

Léčba	Upravená průměrná změna od výchozí hodnoty při výchozí hodnotě HbA1c		
	< 8.0%	≥ 8% až < 9.0%	≥ 9.0%
Saxagliptin + Dapagliflozin + Metformin Upravená průměrná změna od výchozí hodnoty (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)
Saxagliptin + Metformin Upravená průměrná změna od výchozí hodnoty (95% CI)	-0,69 (n=29) (-1,06; -0,33)	-0,51 (n=51) (-0,78; -0,25)	-1,32 (n=63) (-1,56; -1,09)
Dapagliflozin + Metformin Upravená průměrná změna od výchozí hodnoty (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 = počet subjektů s výchozí hodnotou a hodnotou ve 24. týdnu.

Podíl pacientů, kteří dosáhli HbA1c < 7%

41,4 % (95% CI [34,5; 48,2]) pacientů ve skupině se saxagliptinem 5 mg a dapagliflozinem 10 mg dosáhlo HbA1c méně než 7 % ve srovnání s 18,3 % (95% CI [13,0; 23,5]) pacientů ve skupině se saxagliptinem 5 mg a 22,2 % (95% CI [16,1; 28,3]) pacientů ve skupině s dapagliflozinem 10 mg ve 24. týdnu.

Léčba saxagliptinem 5 mg a dapagliflozinem 10 mg ve srovnání s glimepiridem u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem

52týdenní randomizovaná, dvojité zaslepená studie s aktivní kontrolou v paralelních skupinách a se zaslepenou extenzí studie do 104 týdnů porovnávala podávání jednou denně saxagliptinu 5 mg a dapagliflozinu 10 mg plus metformin s glimepiridem (sulfonylurea) titrovaným v rozmezí 1-6 mg plus placebo plus metformin u pacientů s T2DM s nedostatečnou kontrolou glykemie (HbA1c ≥ 7,5 % a ≤ 10,5 %) na samotném metforminu. U pacientů užívajících glimepirid/placebo byla na začátku dávka titrována směrem nahoru od 1 mg denně po dobu 12 týdnů až do dosažení optimálního účinku na glykemii (FPG < 6,1 mmol/l) nebo do nejvyšší tolerované dávky. Poté byla dávka glimepiridu/placeba udržována konstantní s výjimkou snížení dávky k prevenci hypoglykemie.

V 52. týdnu byla upravená průměrná změna HbA1c od výchozí hodnoty -1,35 % ve skupině se saxagliptinem 5 mg a dapagliflozinem 10 mg plus metformin (N = 218), resp. -0,98 % ve skupině s glimepiridem plus metformin (N = 212) (rozdíl -0,37 %, 95% CI [-0,57; -0,18], p < 0,001).

Léčba saxagliptinem 5 mg a dapagliflozinem 10 mg ve srovnání s inzulinem glarginem u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem a sulfonylureou nebo bez sulfonylurey

24týdenní randomizovaná, otevřená klinická studie s aktivní kontrolou v paralelních skupinách s 28týdenní extenzí studie srovnávala perorální podávání jednou denně saxagliptin 5 mg a dapagliflozin 10 mg plus metformin a sulfonylurea nebo bez ní s titrovaným inzulinem glargin podávaným subkutánně plus metformin a sulfonylurea nebo bez ní u pacientů s T2DM s nedostatečnou kontrolou glykemie (HbA1c ≥ 8,0 % a ≤ 12,0 %).

Ve 24. týdnu byla upravená průměrná změna HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou -1,67 % pro saxagliptin 5 mg a dapagliflozin 10 mg plus metformin se SU nebo bez SU (N = 319), což bylo noninferiorní ve srovnání se změnou -1,54 % s inzulinem glargin plus metformin se SU nebo bez SU (N = 312) (rozdíl -0,13 %, 95% CI [-0,30; 0,03]).

Tělesná hmotnost

Kombinovaná léčba saxagliptinem 5 mg a dapagliflozinem 10 mg ve srovnání s glimepiridem u pacientů s T2DM s nedostatečnou kontrolou glykemie na samotném metforminu vedla k významnému rozdílu v průměrné změně tělesné hmotnosti v 52. týdnu. Upravená průměrná změna od výchozí hodnoty byla -3,11 kg (95% CI [-3,65; -2,57]) ve skupině se saxagliptinem 5 mg a dapagliflozinem 10 mg plus metformin a 0,95 kg (95% CI [0,38, 1,51]) ve skupině s glimepiridem plus metformin. Rozdíl průměrné tělesné hmotnosti mezi léčebnými skupinami byl v 52. týdnu -4,06 kg (95% CI [-4,84; -3,28] $p < 0,001$).

Kombinace saxagliptinu 5 mg a dapagliflozinu 10 mg plus metformin se *sulfonylureou* nebo bez ní, ve srovnání s léčbou inzulinem glargin a metformin se SU nebo bez ní, vedla k významnému rozdílu ve změně tělesné hmotnosti ve 24. týdnu. Průměrná změna od výchozí hodnoty byla -1,50 kg (95% CI [-1,89, -1,11]) ve skupině se saxagliptinem 5 mg a dapagliflozinem 10 mg plus metformin vs. 2,14 kg (95% CI [1,75, 2,54]) ve skupině s inzulinem glargin plus metformin. Rozdíl v průměrné tělesné hmotnosti mezi léčebnými skupinami byl -3,64 kg (95% CI [-4,20, -3,09] $p < 0,001$).

Ve studii současného přidání saxagliptinu a dapagliflozinu byla upravená průměrná změna tělesné hmotnosti od výchozí hodnoty ve 24. týdnu (bez údajů po záchranné léčbě) -2,05 kg (95% CI [-2,52; -1,58]) ve skupině se saxagliptinem 5 mg a dapagliflozinem 10 mg plus metformin vs. -2,39 kg (95% CI [-2,87; -1,91]) ve skupině s dapagliflozinem 10 mg plus metformin, zatímco ve skupině se saxagliptinem 5 mg plus metformin se nezměnila (0,00 kg) (95% CI [-0,48; 0,49]).

Krevní tlak

Ve studii MB102129 a studii CV181168 vedla léčba přípravkem Qtrilmet ke změně systolického krevního tlaku v rozmezí od -1,3 do -2,2 mmHg a u diastolického krevního tlaku v rozmezí od -0,5 do -1,2 mmHg způsobené mírným diuretickým účinkem přípravku Qtrilmet. Mírný účinek na snížení BP byl v průběhu času konzistentní a ve 24. týdnu měl podobný počet pacientů systolický BP < 130 mmHg nebo diastolický BP < 80 mmHg ve všech léčebných skupinách.

Ve studii srovnávající souběžnou léčbu saxagliptinem a dapagliflozinem s glimepiridem u pacientů nedostatečně kontrolovaných samotným metforminem, byl pokles systolického krevního tlaku v 52. týdnu ve skupině se saxagliptinem 5 mg a dapagliflozinem 10 mg plus metformin (-2,6 mmHg 95% CI [-4,4; -0,8] větší než ve skupině s glimepiridem plus metformin (1,0 mmHg 95% CI [-0,9; 2,9]). Rozdíl průměrného SBP mezi léčebnými skupinami byl -3,6 mmHg (95% CI [-6,3; -1,0] $p = 0,007$).

Kardiovaskulární bezpečnost

V souhrnné analýze bezpečnosti byly kardiovaskulární (CV) příhody, které byly vyhodnoceny a potvrzeny jako CV příhody, hlášeny celkem u 1,0 % subjektů ve skupině se saxagliptinem plus dapagliflozin plus metformin, resp. 0,6 % ve skupině se saxagliptinem plus metformin, resp. 0,9 % ve skupině s dapagliflozinem plus metformin.

Metformin

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) potvrdila dlouhodobý prospěch z intenzivní kontroly glykemie u pacientů s diabetem 2. typu. Analýza výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem po selhání samotné diety ukázala:

- významné snížení absolutního rizika komplikací závislých na diabetu ve skupině s metforminem (29,8 příhod/1000 pacientoroků) ve srovnání se samotnou dietou (43,3 příhod/1000 pacientoroků), $p=0,0023$ a ve srovnání se spojenými skupinami monoterapie deriváty *sulfonylurey* a inzulinem (40,1 příhod/1000 pacientoroků), $p=0,0034$;

- významné snížení absolutního rizika úmrtí z jakékoliv příčiny závislé na diabetu: metformin 7,5 příhod/1000 pacientoroků, samotná dieta 12,7 příhod/1000 pacientoroků, $p=0,017$;
- významné snížení absolutního rizika celkové mortality: metformin 13,5 příhod/1000 pacientoroků vs. samotná dieta 20,6 příhod/1000 pacientoroků, ($p=0,011$) a ve srovnání se spojenými skupinami monoterapie deriváty *sulfonylurey* a inzulinem 18,9 příhod/1000 pacientoroků, ($p=0,021$);
- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 příhod/1000 pacientoroků, samotná dieta 18 příhod/1000 pacientoroků, ($p=0,01$).

Vliv saxagliptinu na cévní „outcomes“ pozorované ve studii u pacientů s diabetes mellitus-trombolýzou po infarktu myokardu (studie SAVOR)

Studie SAVOR je kardiovaskulární studie „outcomes“ provedená u 16 492 pacientů s HbA1c $> 6,5 \%$ a $< 12 \%$ (12 959 s potvrzeným kardiovaskulárním onemocněním; 3 533 pouze s mnohočetnými rizikovými faktory), kteří byli randomizováni do ramene se saxagliptinem ($n = 8\,280$) nebo ramene s placebem ($n = 8\,212$) přidanými ke standardní péči podle regionu a týkající se HbA1c a kardiovaskulárních rizikových faktorů. Studijní populace zahrnovala subjekty ≥ 65 let ($n = 8\,561$) a ≥ 75 let ($n = 2\,330$) s normální nebo lehce sníženou funkcí ledvin ($n = 13\,916$), středně sníženou funkcí ledvin ($n = 2\,240$) nebo závažným postižením funkce ledvin ($n = 336$).

Primárním cílovým parametrem bezpečnosti (noninferiorita) a účinnosti (superiorita) byl složený cílový parametr sestávající z doby do prvního výskytu kterékoli z následujících závažných kardiovaskulárních nežádoucích příhod (MACE): kardiovaskulární smrt, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální ischemická cévní mozková příhoda.

Studie splnila primární cílový parametr bezpečnosti při střední době sledování až 2 roky a tím prokázala, že saxagliptin nezvyšuje kardiovaskulární riziko u pacientů s diabetem 2. typu ve srovnání s placebem, pokud je podáván souběžně se základní léčbou.

Nebyl pozorován prospěch pro MACE nebo pro snížení úmrtnosti ze všech příčin.

Jedna komponenta sekundárního složeného cílového parametru, hospitalizace v důsledku srdečního selhání, se vyskytovala ve vyšší míře v rameni se saxagliptinem (3,5 %) ve srovnání s placebem (2,8 %) s nominální statistickou významností ve prospěch placeba [HR = 1,27; (95% CI 1,07; 1,51); $p = 0,007$]. Klinicky významné faktory, které by predikovaly relativně vyšší riziko spojené s léčbou saxagliptinem nebyly definitivně identifikovány. Subjekty s vyšším rizikem pro hospitalizaci v důsledku srdečního selhání, bez ohledu na přidruženou léčbu, je možné identifikovat podle známých rizikových faktorů pro srdeční selhání, jako je výchozí anamnéza srdečního selhání nebo porucha funkce ledvin. Subjekty ve větvi se saxagliptinem s anamnézou srdečního selhání nebo poruchou funkce ledvin na počátku léčby neměly zvýšené relativní riziko ve srovnání s placebem s ohledem na primární nebo sekundární složený cílový parametr nebo úmrtí ze všech příčin.

Další komponenta složeného sekundárního cílového parametru, úmrtí ze všech příčin, se vyskytovala s frekvencí 5,1 % ve skupině se saxagliptinem, resp. 4,6 % ve skupině s placebem. Úmrtí z kardiovaskulárních příčin byla rozložena rovnoměrně ve všech léčebných skupinách. Úmrtí z jiných než kardiovaskulárních příčin byla numericky nerovnoměrně rozložená, více příhod se vyskytovalo ve skupině se saxagliptinem (1,8 %) než s placebem (1,4 %) [HR = 1,27; (95 % CI 1,00, 1,62); $p = 0,051$].

Dapagliflozin

V klinickém programu byla provedena meta analýza kardiovaskulárních příhod. V klinickém programu mělo 34,4 % subjektů v anamnéze kardiovaskulární onemocnění (bez hypertenze) na počátku klinického programu a 67,9 % subjektů mělo hypertenzi. Poměr rizik srovnávající dapagliflozin s komparátorem byl 0,79 (95% CI: 0,58; 1,07), což naznačuje, že v této analýze není dapagliflozin spojen se zvýšením kardiovaskulárního rizika u pacientů s diabetem 2. typu. Úmrtí z kardiovaskulárních příčin, IM a cévní mozková příhoda byly pozorovány s poměrem rizik 0,77 (95% CI: 0,54; 1,10).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Qtrilmet u všech podskupin pediatrické populace v léčbě diabetu 2. typu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Byla potvrzena bioekvivalence mezi tabletami Qtrilmet a jednotlivými složkami (metformin s řízeným uvolňováním, saxagliptin a dapagliflozin) při podávání po jídle zdravým subjektům.

Absorpce

Metformin: Po jednorázovém perorálním podání tablety s prodlouženým uvolňováním metforminu je $C_{\max}$ dosaženo s hodnotou mediánu 7 hodin a rozmezím 4 až 8 hodin. Rozsah absorpce metforminu (měřeno pomocí AUC) z tablety s prodlouženým uvolňováním se při podávání s jídlem zvýšil přibližně o 50 %. Jídlo nemělo žádný vliv na $C_{\max}$ a $T_{\max}$ metforminu.

Saxagliptin: Saxagliptin je po perorálním podání na lačno rychle absorbován. Maximální sérové koncentrace ($C_{\max}$) saxagliptinu a jeho hlavního metabolitu jsou dosaženy za 2, resp. 4 hodiny ($T_{\max}$) po podání. Hodnoty $C_{\max}$ a AUC pro saxagliptin a hlavní metabolit se proporcionalně zvyšují s dávkou saxagliptinu a tato závislost byla pozorována v dávkovém rozmezí až 400 mg. Po podání jednotlivé perorální dávky saxagliptinu 5 mg zdravým dobrovolníkům byla průměrná hodnota AUC v plazmě 78 ng.h/ml, resp. 214 ng.h/ml pro saxagliptin, resp. hlavní metabolit. Odpovídající sérové koncentrace pro $C_{\max}$ byly 24 ng/ml, resp. 47 ng/ml. Intraindividuální koeficienty variability pro $C_{\max}$ a AUC saxagliptinu byly menší než 12 %.

Dapagliflozin: Dapagliflozin je po perorálním podání rychle a dobře absorbován. Maximální plazmatické koncentrace dapagliflozinu ($C_{\max}$) byly obvykle dosaženy v průběhu 2 hodin po podání na lačno. Geometrický průměr $C_{\max}$, resp. AUC, v rovnovážném stavu po podávání 10 mg dapagliflozinu jednou denně byl 158 ng/ml, resp. 628 ng.h/ml. Absolutní hodnota biologické dostupnosti po perorálním podání 10 mg dapagliflozinu je 78 %. Jídlo má u zdravých jedinců relativně malý vliv na farmakokinetiku dapagliflozinu. Podávání s jídlem s vysokým obsahem tuku snižuje $C_{\max}$ dapagliflozinu až o 50 % a prodloužuje $T_{\max}$ přibližně o 1 hodinu, ale nemění AUC ve srovnání se stavem na lačno. Tyto změny nejsou považovány za klinicky významné.

Distribuce

Metformin: Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelná. Metformin prostupuje do erytrocytů. Maximální hodnota v krvi je nižší než maximální hodnota v plazmě a je dosažena přibližně ve stejnou dobu. Erytrocyty pravděpodobně představují sekundární distribuční kompartment. Průměrná hodnota V_d se pohybuje v rozmezí 63-276 l.

Saxagliptin: Vazba saxagliptinu a jeho hlavního metabolitu na bílkoviny lidského séra v podmínkách *in vitro* je zanedbatelná. Nepředpokládá se, že změny koncentrací bílkovin krve při různých onemocněních (např. poškozená renální nebo hepatální funkce) ovlivňují chování saxagliptinu v organismu. Distribuční objem saxagliptinu je 205 l.

Dapagliflozin: Dapagliflozin se z přibližně 91 % váže na bílkoviny. Vazba na bílkoviny není ovlivněna různými onemocněními (např. poškozená renální nebo hepatální funkce). Průměrná hodnota distribučního objemu dapagliflozinu v rovnovážném stavu je 118 litrů.

Biotransformace

Metformin: Metformin se vylučuje v nezměněné podobě močí. U lidí nebyly identifikovány žádné metabolity.

Saxagliptin: Biotransformace saxagliptinu je primárně zprostředkována cytochromem P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Hlavní metabolit saxagliptinu, 5-OH-saxagliptin, je též selektivním reverzibilním kompetitivním inhibitorem DPP-4, s poloviční účinností ve srovnání se saxagliptinem.

Ve studiích *in vitro* neinhiboval saxagliptin a jeho hlavní metabolit CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4 ani neindukoval CYP1A2, 2B6, 2C9 nebo 3A4.

Dapagliflozin: Dapagliflozin je intenzivně metabolizován, především za vzniku dapagliflozin 3-O-glukuronidu, který je neaktivním metabolitem. Dapagliflozin 3-O-glukuronid nebo jiné metabolity nepřispívají ke snižování hladiny glukózy. Tvorba dapagliflozin 3-O-glukuronidu je zprostředkována UGT1A9, enzymu, který je přítomen v ledvinách a játrech. Metabolismus zprostředkovaný CYP představuje u lidí minoritní metabolickou cestu.

Ve studiích *in vitro* neinhiboval dapagliflozin cytochrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ani indukoval CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4. Proto se neočekává, že dapagliflozin změní metabolickou clearance současně podávaných léčivých přípravků, které jsou metabolizovány těmito enzymy.

Eliminace

Metformin: Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, což svědčí o eliminaci metforminu glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po perorálním podání je průměrný plazmatický terminální poločas eliminace přibližně 6,5 hodiny.

Saxagliptin: Průměrný plazmatický terminální poločas eliminace ($t_{1/2}$) pro saxagliptin a hlavní metabolit saxagliptinu je 2,5, resp. 3,1 hodiny a průměrná $t_{1/2}$ hodnota inhibice plazmatické DPP-4 je 26,9 hodiny. Saxagliptin je vylučován ledvinami a játry. Po podání jednotlivé dávky 50 mg ^{14}C -saxagliptinu bylo v moči detekováno 24 %, resp. 36 %, resp. 75 % dávky jako saxagliptin, hlavní metabolit, resp. celková radioaktivita. Průměrná renální clearance saxagliptinu (přibližně 230 ml/min) byla vyšší než průměrná odhadovaná glomerulární filtrační rychlost (přibližně 120 ml/min), což předpokládá částečnou aktivní renální sekreci.

Dapagliflozin: Průměrný plazmatický terminální poločas eliminace ($t_{1/2}$) po jednorázovém perorálním podání dapagliflozinu 10 mg zdravým jedincům byl 12,9 hodiny. Průměrná celková clearance dapagliflozinu po intravenózním podání byla 207 ml/min. Dapagliflozin a jeho metabolity jsou primárně eliminovány ledvinami a méně než 2 % se vyloučí jako nezměněný dapagliflozin.

Linearita

Metformin: V ustáleném stavu jsou hodnoty AUC a $C_{\max}$ méně než proporcionální dávce metforminu s prodlouženým uvolňováním v rozmezí 500 až 2000 mg po podání jednou denně.

Saxagliptin: Hodnoty $C_{\max}$ a AUC saxagliptinu a jeho hlavního metabolitu se proporcionálně zvyšují s dávkou saxagliptinu. Po opakovaném podání jednou denně v jakékoliv dávce nebyla pozorována kumulace saxagliptinu a jeho hlavního metabolitu. Nebyla pozorována závislost clearance saxagliptinu a jeho hlavního metabolitu na dávce a na čase po 14denním podávání saxagliptinu jednou denně v dávkovém rozmezí 2,5 až 400 mg.

Dapagliflozin: Expozice dapagliflozinu se proporcionálně zvyšuje se zvyšováním dávky v dávkovém rozmezí 0,1 až 500 mg a farmakokinetika se nemění po opakovaném podání denní dávky až po dobu 24 týdnů.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Metformin: Existuje pouze málo dostupných údajů u subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a není možné provést spolehlivý odhad systémové expozice metforminu v této podskupině ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. U pacientů se sníženou funkcí ledvin je plazmatický poločas, resp. poločas v plné krvi, metforminu prodloužen a renální clearance je snížena, což vede ke zvýšeným hladinám metforminu v plazmě (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Saxagliptin: Po jednorázové dávce saxagliptinu u jedinců s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (nebo ESRD) klasifikovaných na základě clearance kreatininu byly průměrné hodnoty AUC pro saxagliptin 1,2krát, resp. až 2,1krát, resp. 4,5krát vyšší, než hodnoty AUC u subjektů s normální funkcí ledvin. Hodnoty AUC pro 5-OH-saxagliptin byly také zvýšené. Stupeň poruchy funkce ledvin neovlivnil $C_{\max}$ saxagliptinu nebo jeho hlavního metabolitu.

Dapagliflozin: Subjekty s diabetem 2. typu a lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin (stanoveným na podkladě plazmatické clearance iohexolu) měly v rovnovážném stavu (dapagliflozin 20 mg jednou denně po dobu 7 dnů) vyšší expozici dapagliflozinu v průměru o 32 %, resp. 60 %, resp. 87 % než subjekty s diabetem 2. typu a normální funkcí ledvin. Vylučování glukózy ledvinami za 24 hodin v rovnovážném stavu je velmi závislé na funkci ledvin a u subjektů s normální funkcí ledvin, resp. lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se vyloučilo 85, 52, 18, resp. 11 g glukózy/den. Vliv hemodialýzy na expozici dapagliflozinu není znám.

Porucha funkce jater

Metformin hydrochlorid: U pacientů s poškozenou funkcí jater nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie metforminu.

Saxagliptin: U pacientů s lehkou (Child-Pugh Class A), středně těžkou (Child-Pugh Class B) nebo těžkou (Child-Pugh Class C) poruchou funkce jater došlo ke 1,1; 1,4; resp. 1,8násobnému zvýšení expozice saxagliptinu resp. k 22%, 7%, resp. 33% zvýšení expozice BMS-510849 ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater.

Dapagliflozin: U subjektů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A a B) byla průměrná hodnota $C_{\max}$, resp. AUC dapagliflozinu až o 12 %, resp. 36 % vyšší než u zdravých kontrol. Tyto rozdíly nebyly považovány za klinicky významné. U subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) byla průměrná hodnota $C_{\max}$, resp. AUC dapagliflozinu až o 40 %, resp. 67 % vyšší než u zdravých kontrol.

Starší pacienti

Metformin hydrochlorid: Omezené údaje z kontrolovaných farmakokinetických studií s metforminem u zdravých starších subjektů naznačují, že celková plazmatická clearance metforminu je snížena, poločas se prodlužuje a hodnota $C_{\max}$ se zvyšuje ve srovnání se zdravými mladými subjekty. Z těchto údajů vyplývá, že změna farmakokinetiky metforminu u starších lidí je primárně způsobena změnou funkce ledvin (viz body 4.2 a 4.4).

Saxagliptin: Starší pacienti (65 až 80 let) měli asi o 60 % vyšší hodnotu AUC pro saxagliptin než mladší pacienti (18 až 40 let). Tento rozdíl se nepovažuje za klinicky významný.

Dapagliflozin: Nebylo zjištěno klinicky významné zvýšení expozice dapagliflozinu pouze na základě věku až do 70 let. Lze však očekávat zvýšení expozice v důsledku snížení funkce ledvin v závislosti na věku. Ve věkové kategorii > 70 let není dostatek údajů k formulaci závěrů o expozici u těchto pacientů.

Pohlaví

Metformin hydrochlorid: Při analýze podle pohlaví (muži = 19, ženy = 16) se farmakokinetické parametry metforminu mezi normálními subjekty a pacienty s diabetem 2. typu významně nelišily.

Podobně v kontrolovaných klinických studiích u pacientů s diabetem 2. typu byl antihyperglykemický účinek metforminu srovnatelný u mužů a žen.

Saxagliptin: Ženy měly přibližně o 25 % vyšší hodnoty systémové expozice k saxagliptinu. Ve farmakokinetice saxagliptinu nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly mezi muži a ženami.

Dapagliflozin: Odhaduje se, že průměrná hodnota AUC_{ss} dapagliflozinu je u žen o 22 % vyšší než u mužů.

Rasa

Metformin hydrochlorid: Nebyly provedeny žádné studie farmakokinetických parametrů metforminu podle rasy.

Saxagliptin: Rasa nebyla identifikována jako statisticky významný kovariát ke zdánlivé clearance saxagliptinu a jeho metabolitu.

Dapagliflozin: Neexistují klinicky významné rozdíly v systémové expozici mezi bělochy, černochy a Asiaty.

Tělesná hmotnost

Saxagliptin: Tělesná hmotnost měla malý a klinicky nevýznamný vliv na expozici saxagliptinu. Ženy měly přibližně o 25 % vyšší hodnoty systémové expozice k saxagliptinu, tento rozdíl se nepovažuje za klinicky významný.

Dapagliflozin: Bylo zjištěno, že expozice k dapagliflozinu klesá se zvyšující se tělesnou hmotností. Z toho vyplývá, že pacienti s nízkou tělesnou hmotností mohou mít poněkud vyšší expozici dapagliflozinu a pacienti s velkou tělesnou hmotností poněkud nižší expozici. Rozdíly v expozici však nebyly považovány za klinicky významné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje metforminu, saxagliptinu nebo dapagliflozinu získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity nebo hodnocení karcinogenního potenciálu, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Saxagliptin: U opic rodu cynomolgus vyvolal saxagliptin reverzibilní kožní léze (strupovitost, ulcerace a nekrózy) na periferních částech těla (ocas, prsty, šourek, a/nebo nos). Hladina, při které se nevytvoří žádná léze (NOEL), je 1krát, resp. 2krát vyšší než je expozice saxagliptinu resp. hlavnímu metabolitu u lidí při doporučené dávce 5 mg/den (RHD). Klinická relevance kožních lézí není známa, kožní léze nebyly u lidí pozorovány.

U všech druhů zvířat byl hlášen výskyt imunologicky podmíněné minimální, neprogredující lymfoidní hyperplazie sleziny, lymfatických uzlin a kostní dřeně při expozici 7krát převyšující RHD.

Saxagliptin vykazoval gastrointestinální toxicitu u psů, včetně krvavé/mukoidní stolice a enteropatie ve vyšších dávkách při NOEL 4krát, resp. 2krát vyšší než je expozice saxagliptinu, resp. hlavnímu metabolitu saxagliptinu u lidí při RHD. Vliv na tělesnou hmotnost mláďat byl pozorován až do 92. dne, resp. 120. dne od narození u samic, resp. u samců.

S kombinací metformin/saxagliptin/dapagliflozin nebyly provedeny žádné neklinické studie.

Reprodukční a vývojová toxicita

Metformin: Studie na zvířatech s metforminem nenaznačují škodlivé účinky na březost, embryonální nebo fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj.

Saxagliptin: Saxagliptin má účinky na plodnost samců a samic potkanů při vysokých dávkách, což jsou zjevné známky toxicity. Saxagliptin nebyl teratogenní při jakýchkoliv hodnocených dávkách u potkanů nebo králíků. Při vysokých dávkách u potkanů, způsobil saxagliptin sníženou osifikaci (vývojové zpoždění) foetální pánve a snížil tělesnou hmotnost plodu (s projevy mateřské toxicity), s NOEL 303krát, resp. 30krát vyšší než je expozice saxagliptinu a hlavního metabolitu saxagliptinu u člověka při RHD. U králíků byly účinky saxagliptinu omezeny na malé změny skeletu pozorované pouze při dávkách toxických pro matku (NOEL 158krát, resp. 224krát vyšší než expozice saxagliptinu a hlavního metabolitu u člověka při RHD). V pre- a postnatální vývojové studii na potkanech způsobil saxagliptin v dávkách toxických pro mateřský organismus sníženou hmotnost mláďat, přičemž při RHD byl NOEL 488krát, resp. 45krát vyšší expozice saxagliptinu a hlavního metabolitu u člověka. Byl pozorován účinek na tělesnou hmotnost potomků až do postnatálního dne 92, resp. 120 u žen, resp. u mužů.

Dapagliflozin: Přímé podání dapagliflozinu odstaveným mladým potkanům a nepřímá expozice v pokročilých stádiích březosti (období odpovídající druhému a třetímu trimestru těhotenství u lidí s ohledem na vyzrálост ledvin) a laktace jsou každá zvlášť spojeny s vyšším výskytem a/nebo závažností dilatace ledvinných pánviček a ledvinných tubulů u mláďat.

V juvenilní studii u mláďat, pokud byl dapagliflozin podáván přímo mladým potkanům od 21. do 90. postnatálního dne, byla dilatace ledvinných pánviček a tubulů hlášena (doprovázeno zvýšením hmotnosti ledvin a makroskopickým zvětšením ledvin) u všech úrovní dávek; expozice mláďat u nejnižší testované dávky byla ≥ 15 krát vyšší než maximální doporučená dávka u lidí. V průběhu přibližně 1měsíční zotavovací fáze nedošlo k úplnému obnovení stavu dilatovaných ledvinných pánviček a dilatovaných tubulů pozorovaných u juvenilních zvířat.

Dapagliflozin byl podáván březím samicím od 6. gestačního dne až do 21. postnatálního dne a mláďata byla nepřímo exponována *in utero* a v průběhu laktace. U dospělých potomků léčených samic byl pozorován zvýšený výskyt nebo závažnost dilatace ledvinných pánviček po podávání nejvyšší testované dávky (expozice samic, resp. mláďat dapagliflozinu byla 1415krát, resp. 137krát vyšší než u lidí po podání maximální doporučené dávky [MRHD]). Další vývojová toxicita byla omezena na snížení hmotnosti mláďat závislé na podávané dávce a byla pozorována pouze u dávek ≥ 15 mg/kg/den (což představuje expozici mláďat, která ≥ 29 krát převyšuje hodnoty u lidí po podání MRHD). Toxicita u samic byla zřejmá pouze u nejvyšší testované dávky a byla omezená na přechodné snížení tělesné hmotnosti a sníženou spotřebu potravy. Hodnota NOEL pro vývojovou toxicitu je asociovaná systémovou expozicí mateřského organismu, která odpovídá 19násobné hodnotě u lidí při MRHD.

V dalších studiích na embryofetální vývoj u králíků nebyla u žádné zkoumané dávky dapagliflozinu pozorována toxicita na mateřský organismus, ani vývojová toxicita; nejvyšší zkoumaná dávka odpovídala systémové expozici samic přibližně 1191krát převyšující MRHD. U potkanů nevykazoval dapagliflozin embryoletalitu ani teratogenitu při expozicích až 1441krát vyšších než MRHD.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Sodná sůl karmelózy (E466)
Krospovidon (E1202)
Hypromelóza (E464)
Laktóza
Magnesium-stearát (E470b)

Mikrokrystalická celulóza (E460i)
Oxid křemičitý pro dentální použití (E551)

Potahová vrstva

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg s řízeným uvolňováním

Makrogol (E1521)
Polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý (E171)
Mastek (E553b)
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg s řízeným uvolňováním

Makrogol (E1521)
Polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý (E171)
Mastek (E553b)
Černý oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

PVC/PCTFE/Al blistr:

Doba použitelnosti: 2 roky

PA/Al/PVC/Al blistr:

Doba použitelnosti: 30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

PVC/PCTFE/Al blistr

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

PA/Al/PVC/Al blistr

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE/Al blistr

Velikost balení 14, 28, 56 a 196 tablet s řízeným uvolňováním v kalendářních blistrech.

Velikost balení 14, 28, 56, 60 a 196 tablet s řízeným uvolňováním v blistrech.

PA/Al/PVC/Al blistr

Velikost balení 14, 28, 56, 60 a 196 tablet s řízeným uvolňováním v blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Otrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety s řízeným uvolňováním

PVC/PCTFE/Al blistr:

EU/1/19/1401/001 14 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/002 28 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/003 56 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/004 60 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/005 196 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/006 14 tablet s řízeným uvolňováním (kalendářní blistr)
EU/1/19/1401/007 28 tablet s řízeným uvolňováním (kalendářní blistr)
EU/1/19/1401/008 56 tablet s řízeným uvolňováním (kalendářní blistr)
EU/1/19/1401/009 196 tablet s řízeným uvolňováním (kalendářní blistr)

PA/Al/PVC/Al blistr:

EU/1/19/1401/010 14 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/011 28 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/012 56 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/013 60 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/014 196 tablet s řízeným uvolňováním

Otrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tablety s řízeným uvolňováním

PVC/PCTFE/Al blistr:

EU/1/19/1401/015 14 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/016 28 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/017 56 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/018 60 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/019 196 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/020 14 tablet s řízeným uvolňováním (kalendářní blistr)
EU/1/19/1401/021 28 tablet s řízeným uvolňováním (kalendářní blistr)
EU/1/19/1401/022 56 tablet s řízeným uvolňováním (kalendářní blistr)
EU/1/19/1401/023 196 tablet s řízeným uvolňováním (kalendářní blistr)

PA/Al/PVC/Al blistr:

EU/1/19/1401/024 14 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/025 28 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/026 56 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/027 60 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/028 196 tablet s řízeným uvolňováním

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. listopadu 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety s řízeným uvolňováním
metformini hydrochloridum/saxagliptinum/dapagliflozinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje metformini hydrochloridum 850 mg, saxagliptinum hydrochloridum odpovídající saxagliptinum 2,5 mg a dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta s řízeným uvolňováním.

14 tablet s řízeným uvolňováním
28 tablet s řízeným uvolňováním
56 tablet s řízeným uvolňováním
60 tablet s řízeným uvolňováním
196 tablet s řízeným uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

PVC/PCTFE/Al blistr:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

PVC/PCTFE/Al blistr:

EU/1/19/1401/001 14 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/002 28 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/003 56 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/004 60 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/005 196 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/006 14 tablet s řízeným uvolňováním (kalendářní blistr)
EU/1/19/1401/007 28 tablet s řízeným uvolňováním (kalendářní blistr)
EU/1/19/1401/008 56 tablet s řízeným uvolňováním (kalendářní blistr)
EU/1/19/1401/009 196 tablet s řízeným uvolňováním (kalendářní blistr)

PA/Al/PVC/Al blistr:

EU/1/19/1401/010 14 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/011 28 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/012 56 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/013 60 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/014 196 tablet s řízeným uvolňováním

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety
metformini HCl/saxagliptinum/dapagliflozinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**KALENDÁŘNÍ BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety
metformini HCl/saxagliptinum/dapagliflozinum

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

AstraZeneca AB

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po Út St Čt Pá So Ne

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tablety s řízeným uvolňováním
metformini hydrochloridum/saxagliptinum/dapagliflozinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje metformini hydrochloridum 1 000 mg, saxagliptinum hydrochloridum odpovídající saxagliptinum 2,5 mg a dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta s řízeným uvolňováním

14 tablet s řízeným uvolňováním

28 tablet s řízeným uvolňováním

56 tablet s řízeným uvolňováním

60 tablet s řízeným uvolňováním

196 tablet s řízeným uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

PVC/PCTFE/Al blistr:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

PVC/PCTFE/Al blistr:

EU/1/19/1401/015 14 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/016 28 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/017 56 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/018 60 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/019 196 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/020 14 tablet s řízeným uvolňováním (kalendářní blistr)
EU/1/19/1401/021 28 tablet s řízeným uvolňováním (kalendářní blistr)
EU/1/19/1401/022 56 tablet s řízeným uvolňováním (kalendářní blistr)
EU/1/19/1401/023 196 tablet s řízeným uvolňováním (kalendářní blistr)

PA/Al/PVC/Al blistr:

EU/1/19/1401/024 14 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/025 28 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/026 56 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/027 60 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/19/1401/028 196 tablet s řízeným uvolňováním

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tablety
metformini HCl/saxagliptinum/dapagliflozinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**KALENDÁŘNÍ BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg tablety
metformini HCl/saxagliptinum/dapagliflozinum

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

AstraZeneca AB

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po Út St Čt Pá So Ne

Léčivý přípravek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro pacienta

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety s řízeným uvolňováním
Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablety s řízeným uvolňováním
metformini hydrochloridum/saxagliptinum/dapagliflozinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Qtrilmet a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Qtrilmet užívat
3. Jak se přípravek Qtrilmet užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Qtrilmet uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Qtrilmet a k čemu se používá

Přípravek Qtrilmet obsahuje léčivé látky metformin, saxagliptin a dapagliflozin. Jedná se o tři léčivé látky, které patří do skupiny léčiv označovaných „perorální antidiabetika“. Tento léčivý přípravek se podává ústy a je určený k léčbě diabetu a každá léčivá látka účinkuje jiným způsobem.

Tento léčivý přípravek se používá k léčbě „diabetu 2. typu“. Jestliže máte diabetes 2. typu, Vaše slinivka břišní nevytváří dostatek inzulínu nebo Vaše tělo neumí správně využít vytvořený inzulín. To vede k vysoké hladině cukru (glukózy) v krvi. Tři léčivé látky přípravku Qtrilmet snižují množství cukru v krvi tím, že se přesunuje do buněk nebo se vyloučí z těla močí.

Přípravek Qtrilmet se podává pouze dospělým ve věku 18 let a více. Přípravek se používá tehdy, jestliže jiné léčivé přípravky na diabetes podávané ústy spolu s dietou a pohybovou aktivitou nezajistí spolehlivou kontrolu diabetu. Přípravek Qtrilmet se používá samotný nebo spolu s přípravky zvané sulfonylurea.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Qtrilmet užívat

Neužívejte přípravek Qtrilmet

- jestliže jste alergický(á) na metformin, saxagliptin, dapagliflozin, nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste měl(a) vážnou alergickou reakci na jakékoliv jiné léčivé přípravky, které jste užíval(a) ke kontrole hladiny cukru v krvi, zvláště:
 - „gliptiny“ (nebo inhibitory DPP 4) - jako alogliptin, linagliptin a sitagliptin nebo
 - „glifloziny“ (nebo inhibitory SGLT2) - jako je canagliflozin a empagliflozin.

- jestliže máte nekontrolovaný diabetes, například:
 - o se závažnou hyperglykemií (vysoká hladina glukózy v krvi),
 - o s pocitem na zvracení, zvracením, průjmem, rychlým úbytkem tělesné hmotnosti,
 - o s laktátovou acidózou (viz „Riziko laktátové acidózy“ níže),
 - o s ketoacidózou, onemocněním, při kterém se látky označované jako „ketolátky“ hromadí v krvi a které může vést k diabetickému prekómatu. Příznaky zahrnují bolest žaludku, rychlé a hluboké dýchání, ospalost nebo neobvyklý ovocný zápach dechu.
- jestliže jste někdy měl(a) diabetické kóma;
- jestliže máte závažné zhoršení funkce ledvin;
- jestliže máte těžkou infekci;
- jestliže jste ztratil(a) hodně tělesných tekutin (dehydratace) – v důsledku dlouhodobého a úporného průjmu, nebo pokud jste zvracel(a) několikrát za sebou (viz „Upozornění a opatření“ níže);
- jestliže jste nedávno prodělal(a) infarkt nebo Vám selhává srdce nebo máte vážné problémy s krevním oběhem nebo potíže s dýcháním;
- jestliže máte problémy s játry;
- jestliže konzumujete velké množství alkoholu, denně nebo jenom občas (viz bod „Qtrilmet a alkohol“).

Neužívejte přípravek Qtrilmet, pokud se kterákoli informace uvedená výše vztahuje na Vás. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek Qtrilmet užívat.

Upozornění a opatření

Před a během užívání přípravku Qtrilmet si promluvte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže u Vás dojde ke zvracení, bolí Vás břicho (bolest břicha), máte svalové křeče, necítíte se dobře a jste neobvykle unavení, máte potíže s dýcháním, sníženou teplotu nebo pomalý srdeční tep. Toto jsou známky velmi vzácného, ale velmi závažného nežádoucího účinku označovaného jako **laktátová acidóza**, která se může objevit při užívání přípravku Qtrilmet zvláště pokud Vaše ledviny nefungují správně. Riziko vzniku laktátové acidózy se také zvyšuje při nekontrolovaném diabetu, závažných infekcích, dlouhodobém hladovění nebo požívání alkoholu, dehydrataci (viz další informace níže), onemocněních jater a jakýchkoli stavech, při kterých dochází ke sníženému zásobení kyslíkem v některé části těla (jako při akutním závažném onemocnění srdce). **Ukončete užívání přípravku Qtrilmet a kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocnici, pokud se u Vás objeví některé příznaky laktátové acidózy, protože tento stav může vést ke kómatu.**
- jestliže u Vás dojde k rychlému úbytku tělesné hmotnosti, pocitu na zvracení nebo zvracení, bolí Vás břicho, máte nadměrnou žízeň, zrychleně a zhluboka dýcháte, jste zmatený(á), jste neobvykle ospalý(á) nebo unavený(á), objeví se sladký pach Vašeho dechu, cítíte sladkou nebo kovovou chuť v ústech nebo pozorujete odlišný pach Vaší moči nebo potu. Tyto příznaky mohou být známkami velmi závažné, občas život ohrožující komplikace nazývané **diabetická ketoacidóza**. V důsledku tohoto stavu dochází ke zvýšení hladin „ketolátek“ ve Vaší krvi nebo moči, které se zjistí laboratorním vyšetřením. Riziko rozvoje diabetické ketoacidózy může být zvýšené při dlouhodobém hladovění, nadměrné konzumaci alkoholu, odvodnění organismu, náhlém snížení dávky inzulínu nebo v případě velkého chirurgického výkonu nebo vážného onemocnění (které vyžadují zvýšenou potřebu inzulínu v těle). **Ukončete užívání přípravku Qtrilmet a kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocnici, pokud se u Vás objeví některé příznaky diabetické ketoacidózy, protože tento stav vyžaduje lékařskou pohotovost.**
- jestliže ztratíte mnoho tělesných tekutin, například při silném zvracení, průjmu, horečce, nevolnosti (pocit na zvracení), zvýšeném pocení v teple nebo pokud nejste schopný(á) jíst či pít. **Ukončete užívání přípravku Qtrilmet na krátkou dobu, pokud máte stav, který může souviset s dehydratací** a promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne pokyny a řekne Vám, kdy máte přípravek Qtrilmet znovu užívat;
- jestliže máte diabetes mellitus 1. typu. Přípravek Qtrilmet nemá být užíván k léčbě tohoto onemocnění;

- jestliže máte nebo jste měl(a) onemocnění slinivky břišní;
- jestliže máte zhoršenou funkci ledvin nebo problémy s játry;
- jestliže má Vaše tělo sníženou obrannou schopnost k infekcím (imunitu), např. při onemocnění AIDS, nebo při užívání léčivých přípravků po transplantaci orgánů;
- jestliže jste někdy měl(a) závažnou přecitlivělost (alergickou) reakci nebo jestliže Vám lékař řekl, že jste ji měl(a);
- jestliže máte nebo jste měli závažné srdeční onemocnění;
- jestliže máte rizikové faktory pro rozvoj srdečního selhání, jako jsou problémy s ledvinami. Váš lékař Vám řekne, jaké jsou známky a příznaky srdečního selhání. Příznaky mohou zahrnovat dušnost, rychlý nárůst hmotnosti a otoky kotníků nebo nohou (otok chodidla). Sledujte tyto příznaky a pokud se u Vás některý objeví, kontaktujte ihned svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru;
- jestliže máte nebo jste měl(a) nízký krevní tlak (hypotenze);
- jestliže máte velmi vysokou hladinu cukru v krvi, což může způsobit dehydrataci (ztráta velkého množství tělesných tekutiny). Možné příznaky dehydratace jsou uvedeny v horní části bodu 4. Informujte svého lékaře, než začnete přípravek Qtrilmet užívat, pokud máte některý z těchto příznaků;
- jestliže často trpíte infekcemi močových cest nebo trpíte závažnou infekcí močových cest, včetně urosepsy nebo pyelonefritidy, které mohou způsobit horečku, zimnici, pocit pálení při močení, krev v moči a bolest v zádech nebo v bocích. Pokud se u Vás objeví jakýkoli z těchto příznaků, ihned zavolejte, lékárníka nebo zdravotní sestru;
- jestliže máte silnou bolest kloubů;
- jestliže užíváte pioglitazon ke snížení hladiny cukru v krvi, přípravek Qtrilmet se nedoporučuje;
- jestliže užíváte některý z následujících léků, glukokortikoidy, beta-2 agonisty, diuretika, karbamazepin, dexamethason, fenobarbital, fenytoin a rifampicin, protože mohou snižovat účinek přípravku Qtrilmet (viz „Další léčivé přípravky a Qtrilmet“);
- jestliže je Vám 75 let nebo více;
- jestliže se v krevním testu projeví příliš vysoké množství červených krvinek.

Pokud se Vás některý z výše uvedených bodů týká (nebo si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek Qtrilmet užívat.

Chirurgický zákrok a operace

Jestliže budete podstupovat velkou operaci, musíte ukončit užívání přípravku Qtrilmet během tohoto zákroku a určitou dobu po něm. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Qtrilmet ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Postižení kůže a dolních končetin

Postižení kůže, například bolestivá změna kůže nebo vřídka, je běžnou komplikací diabetu. Při užívání saxagliptinu a dapagliflozinu se může objevit vyrážka (viz bod 4). Postupujte podle doporučení lékaře nebo zdravotní sestry, jak pečovat o pokožku. Jestliže se u Vás objeví puchýře na kůži, kontaktujte svého lékaře, protože se může jednat o bulózní pemfigoid. Lékař Vám může doporučit, abyste ukončil(a) užívání přípravku Qtrilmet.

Je důležité pravidelně si kontrolovat stav chodidel a dodržovat další opatření ohledně péče o nohy, které Vám poradil zdravotnický pracovník.

Pokud se u Vás rozvine kombinace příznaků zahrnujících bolest, citlivost, zarudnutí nebo otok genitálií nebo oblasti mezi genitáliemi a konečníkem provázených horečkou nebo celkovým pocitem nemoci, okamžitě to sdělte svému lékaři. Tyto příznaky mohou být známkami vzácné, ale závažné nebo dokonce život ohrožující infekce zvané nekrotizující fasciitida perinea neboli Fournierova gangréna, při které dochází k rozpadu podkožní tkáně. Fournierovu gangrénu je třeba okamžitě léčit.

Funkce ledvin

Dříve než začnete užívat tento přípravek a během léčby tímto přípravkem je třeba prostřednictvím krevního testu zjistit, jak Vám fungují ledviny. Pokud jste ve vyšším věku a/nebo pokud máte zhoršenou funkci ledvin, bude kontrola funkce ledvin prováděna minimálně jednou ročně nebo častěji.

Vyšetření moči

Když budete užívat tento léčivý přípravek, bude vyšetření moče na přítomnost glukózy pozitivní, což souvisí s tím, jak přípravek Qtrilmet působí.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím do 18 let, neboť přípravek nebyl u těchto pacientů hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek Qtrilmet

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Před užíváním přípravku Qtrilmet je zvláště důležité uvést následující přípravky:

- léky na snížení krevního tlaku včetně ACE inhibitorů (např. enalapril nebo ramipril), blokátorů receptoru pro angiotenzin II (např. losartan nebo candesartan);
- inzulin, deriváty sulfonyleurey (např. glimepirid) nebo pioglitazon ke snížení cukru v krvi;
- léky, které zvyšují tvorbu moči a snižují krevní tlak (diuretika). Váš lékař může chtít, abyste přerušil(a) užívání přípravku Qtrilmet. Možné projevy ztráty příliš velkého množství tekutin z těla jsou vyjmenovány v bodě 4;
- léky, které mohou změnit množství metforminu v krvi, zejména pokud máte sníženou funkci ledvin (např. verapamil, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol, crizotinib nebo olaparib);
- jestliže užíváte léky, které obsahují některou z následujících léčivých látek:
 - o beta 2 agonisté k léčbě astmatu,
 - o karbamazepin, fenobarbital nebo fenytoin - léky na prevenci záchvatů (křečí) nebo některých typů dlouhodobé bolesti,
 - o cimetidin – používá se k léčbě problémů se žaludkem,
 - o kortikoidy jako je dexamethason – k léčbě zánětlivých onemocnění jako je astma a artritida,
 - o diltiazem - používá se k léčbě anginy pectoris (bolesti na hrudi) a snížení krevního tlaku,
 - o tablety ketokonazolu - používá se k léčbě Cushingova syndromu (když tělo produkuje nadbytek kortizolu),
 - o rifampicin - antibiotikum používané k léčbě infekcí, jako je tuberkulóza,
 - o nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDs) jako je ibuprofen a celecoxib (inhibitor COX-2) - používají se k léčbě bolesti a zánětu.

Pokud se Váš některý z výše uvedených bodů týká (nebo si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek Qtrilmet užívat.

Pokud Vám musí být podána injekce do žíly s kontrastní látkou, která obsahuje jód, například při vyšetření pomocí RTG nebo skenu, musíte užívání přípravku Qtrilmet ukončit před nebo v době

podání injekce. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Qtrilmet ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Přípravek Qtrilmet a alkohol

Během užívání přípravku Qtrilmet se vyhněte nadměrné konzumaci alkoholu, protože to může zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod „Upozornění a opatření“ a „Neužívejte přípravek Qtrilmet, jestliže“).

Těhotenství a kojení

Užívání přípravku Qtrilmet se během těhotenství nedoporučuje a jestliže jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, lékař Vám doporučí přerušit užívání tohoto přípravku. Poradte se s lékařem, jakým způsobem nejlépe kontrolovat hladinu cukru v krvi v průběhu těhotenství.

Během kojení nebo pokud plánujete kojit se užívání přípravku Qtrilmet nedoporučuje. Metformin přechází v malém množství do mateřského mléka. Není známo, zda saxagliptin a dapagliflozin přecházejí do mateřského mléka. Jestliže si přejete kojit či kojíte, poradte se s lékařem předem, než začnete užívat tento léčivý přípravek.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že přípravek Qtrilmet má vliv na schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje. Jestliže máte závratě při užívání přípravku Qtrilmet, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje. Také může být nebezpečné řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje, pokud se Vám hladina cukru v krvi příliš sníží (hypoglykemie), což může vést k třasu, pocení, rychlému srdečnímu tepu, změně vidění, bolesti hlavy a zmatenosti.

Přípravek Qtrilmet obsahuje laktózu

Přípravek Qtrilmet obsahuje laktózu (mléčný cukr). Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poradte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Qtrilmet užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik tablet užívat

Lékař Vám předepíše vhodnou dávku přípravku Qtrilmet, která závisí na hladině cukru v krvi a přípravcích na diabetés, které jste užíval(a) dříve. Doporučená dávka jsou dvě tablety jednou denně.

Maximální doporučená denní dávka přípravku Qtrilmet je 2000 mg metforminu, 5 mg saxagliptinu a 10 mg dapagliflozinu.

Přechod na přípravek Qtrilmet

Jestliže již užíváte metformin, saxagliptin a dapagliflozin jako jednotlivé tablety nebo saxagliptin a dapagliflozin jako kombinovanou léčbu s metforminem, můžete na pokyn lékaře přejít na tento léčivý přípravek užíváním jedné tablety. Abyste předešel(a) předávkování, neužívejte současně samostatné tablety těchto přípravků a přípravek Qtrilmet.

Užívání tohoto přípravku

- Tablety spolkněte celé a zapijte polovinou sklenice vody.
- Tablety užívejte v průběhu jídla. Důvodem je omezení rizika nežádoucích účinků na žaludek.
- Tablety užívejte každý den přibližně ve stejnou dobu.

Ve stolici můžete vidět nerozpuštěný zbytek tablety. Je to normální a jedná se o nerozpuštěnou část tablety po uvolnění všech léčivých látek přípravku.

Lékař Vám může předepsat další přípravky ke snížení hladiny cukru v krvi. Nezapomeňte užívat tyto další léky, které Vám lékař předepsal. Pomůže Vám to k dosažení nejlepších výsledků pro Vaše zdraví.

Dieta a pohybová aktivita

I v průběhu léčby tímto přípravkem je třeba, abyste dodržoval(a) dietu a pohybovou aktivitu k úpravě diabetu. Zvláště důležité je i při užívání tohoto léčivého přípravku pokračovat v dodržování diabetické diety ke kontrole tělesné hmotnosti.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Qtrilmet než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Qtrilmet než jste měl(a), poraďte se s lékařem nebo jděte ihned do nemocnice. Vezměte s sebou balení přípravku. Předávkování vysokou dávkou může vést k laktátové acidóze (viz body 2 a 4).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Qtrilmet

Co dělat, pokud jste zapomněl(a) užít přípravek Qtrilmet včas.

- Pokud uběhlo méně než 12 hodin od doby zapomenuté denní dávky, užijte dávku přípravku Qtrilmet hned, jakmile to zjistíte. Další dávku užijte již normálně v obvyklou denní dobu.
- Pokud uběhlo více než 12 hodin od doby zapomenuté denní dávky, vynechte zapomenutou dávku. Další dávku užijte již normálně v obvyklou denní dobu.
- Nezdvójnasobujte následující dávku přípravku Qtrilmet, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Qtrilmet

Nepřestávejte užívat přípravek Qtrilmet bez předchozí rady s lékařem. Bez tohoto léčivého přípravku se hladina cukru v krvi může zvýšit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé příznaky vyžadují okamžitou lékařskou pomoc:

Přestaňte užívat přípravek Qtrilmet a navštivte ihned svého lékaře, pokud si všimnete některého z následujících závažných nežádoucích účinků:

- **Závažná alergická (hypersenzitivní) reakce**, vyskytuje se vzácně (může se objevit až u 1 z 1000 pacientů)
Známky závažné alergické reakce:
 - rash (vyrážka),
 - vystouplé červené skvrny na kůži (kopřivka),
 - otok tváře, rtů, jazyka a krku, který může vyvolat dýchací nebo polykací obtíže.

Lékař Vám může předepsat léky k léčbě alergické reakce a jiný lék k léčbě diabetu.

- **Laktátová acidóza**, pozorovaná velmi vzácně (může se vyskytnout až u 1 z 10000 pacientů)
Známky laktátové acidózy zahrnují:
 - zvracení,
 - bolest žaludku (bolest břicha),
 - svalové křeče,

- všeobecný pocit, že se necítíte dobře a velká únava,
- dýchací potíže,
- snížená tělesná teplota a pomalejší tep.

Pokud dojde k těmto příznakům, **ukončete užívání přípravku Qtrilmet a kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocnici**, protože laktátová acidóza může vést ke kómatu.

- **Pankreatida**, pozorována méně často (může se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů)
Známky pankreatidy zahrnují:
 - silná a vytrvalá bolest břicha (v oblasti žaludku), která se může šířit až do zad,
 - nevolnost a zvracení.
- **Dehydratace (ztráta velkého množství tělesných tekutin)**, pozorovaná méně často (může se objevit až u 1 ze 100 pacientů)
Známky dehydratace zahrnují:
 - velmi sucho v ústech nebo spleená ústa, pocit velké žízně,
 - pocit velké ospalosti nebo únavy,
 - velmi malá či žádná tvorba moče,
 - rychlá srdeční akce.
- **Infekce močových cest**, pozorovaná často (může se objevit až u 1 z 10 pacientů)
Známky závažné infekce močových cest zahrnují:
 - horečka, zimnice,
 - pocit pálení při močení,
 - změna frekvence močení, včetně naléhavé potřeby častějšího močení,
 - zapáchající moč nebo kalná moč,
 - bolest zad nebo bolest v bocích.
- **Diabetická ketoacidóza**, pozorovaná vzácně (může se objevit až u 1 pacienta z 1000)
Známky diabetické ketoacidózy (viz též bod 2 „Upozornění a opatření“):
 - zvýšené hladiny „ketolátek“ ve Vaší moči nebo v krvi,
 - rychlý úbytek tělesné hmotnosti,
 - pocit nucení na zvracení nebo zvracení,
 - bolest břicha,
 - velká žízeň,
 - zrychlené a hluboké dýchání,
 - zmatenost,
 - neobvyklá ospalost nebo únava,
 - sladký pach dechu, sladká nebo kovová chuť v ústech nebo změněný pach Vaší moče nebo potu.

Tyto známky se mohou objevit bez ohledu na hladinu glukózy v krvi. Váš lékař může rozhodnout, že dočasně nebo trvale přeruší Vaši léčbu přípravkem Qtern.

Přestaňte užívat přípravek Qtrilmet a okamžitě navštivte svého lékaře, pokud si všimnete kteréhokoli z výše uvedených závažných nežádoucích účinků:

Navštivte svého lékaře nebo nejbližší nemocnici co nejdříve, pokud si všimnete následujících nežádoucích účinků:

- **Nekrotizující fasciitida perinea** neboli Fournierova gangréna, závažná infekce měkkých tkání genitálií nebo oblastí mezi genitáliemi a konečníkem, pozorována velmi vzácně (viz bod 2. „Postižení kůže a dolních končetin“).

Kontaktujte ihned svého lékaře nebo nejbližší nemocnici, pokud máte následující nežádoucí účinky:

- **Nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie)**, pozorovaná velmi často (může se objevit u více než 1 pacienta z 10), jestliže se tento léčivý přípravek užívá spolu s dalšími léčivými přípravky, které mohou způsobit hypoglykemií.

Známky nízké hladiny cukru v krvi:

- o třes, pocení, pocit velké úzkosti, zrychlený tep,
- o pocit hladu, bolest hlavy, poruchy vidění,
- o změna nálady nebo pocit zmatenosti.

Váš lékař Vás poučí jakým způsobem řešit nízkou hladinu cukru v krvi a co dělat, pokud se dostaví kterýkoliv z příznaků uvedených výše.

Další nežádoucí účinky přípravku Qtrilmet zahrnují:

Velmi časté

- pocit na zvracení, zvracení
- průjem nebo bolest břicha
- ztráta chuti k jídlu
- infekce horních cest dýchacích včetně:
 - o infekce horní části hrudníku nebo plic,
 - o infekce dutin s pocitem bolesti a plnosti za tvářemi a očima (sinusitida),
 - o zanícený nos nebo krk (nazofaryngitida) (příznaky mohou zahrnovat nachlazení nebo bolest v krku).

Časté

- infekce pohlavních orgánů (moučnivka) penisu nebo pochvy (může se projevovat podrážděním, svěděním, neobvyklým výtokem nebo zápachem)
- bolest zad
- tvorba většího množství moče než je obvyklé nebo potřeba častějšího močení
- závrať
- únava
- silná bolest kloubů (artralgie)
- bolest žaludku a poruchy trávení (dyspepsie)
- zvracení, zánět žaludku (gastritida)
- zanícený žaludek nebo střeva obvykle způsobené infekcí (gastroenteritida)
- bolesti hlavy, bolesti svalů (myalgie)
- změny v krevních testech (změny množství cholesterolu a tuků v krvi, zvýšení množství červených krvinek v krvi nebo snížení hodnoty renální clearance kreatininu)
- vyrážka
- změny chuti
- otok rukou, kotníků nebo nohou (periferní edém)

Méně časté

- žízeň
- zácpa
- probouzení ze spánku v průběhu noci kvůli potřebě močení
- sucho v ústech
- pokles tělesné hmotnosti
- snížení funkce ledvin, zvýšení kreatininu nebo močoviny (v kontrolních krevních testech)
- vyrážka na kůži, která může zahrnovat pupínky, podráždění kůže nebo svědění
- potíže s erekcí nebo udržením erekce (erektilní dysfunkce)
- plísňové infekce
- mírná alergická (hypersenzitivní) reakce (vyrážka)
- svědění v oblasti genitálií (svědění genitálu nebo vulvovaginální svědění) nebo nepříjemné pocity při močení

Velmi vzácné

- snížení hladiny vitamínu B₁₂ v krvi
- abnormální funkční jaterní testy, zánět jater (hepatitida)
- zčervenání kůže (erytém), svědění nebo svědivá vyrážka (kopřivka)

Není známo (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit)

- puchýře na pokožce (bulózní pemfigoid)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Qtrilmet uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru nebo krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

PVC/PCTFE/Al blistr:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

PA/Al/PVC/Al blistr:

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Qtrilmet obsahuje

- Léčivými látkami jsou metformini hydrochloridum, saxagliptinum a dapagliflozinum.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety s řízeným uvolňováním:

- Jedna tableta obsahuje metformini hydrochloridum 850 mg, saxagliptinum hydrochloridum odpovídající saxagliptinum 2,5 mg a dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablety s řízeným uvolňováním

- Jedna tableta obsahuje metformini hydrochloridum 1000 mg, saxagliptinum hydrochloridum odpovídající saxagliptinum 2,5 mg a dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg.

- Pomocné látky se známým účinkem:

- Jádru tablety: sodná sůl karmelózy (E466) (viz bod 2 „Obsah sodíku“); mikrokrytalická celulóza (E460i); krospovidon (E1202); hypromelosa (E464); laktóza (viz bod 2 „Přípravek Qtrilmet obsahuje laktózu“); magnesium-stearát (E470b); oxid křemičitý pro dentální použití (E551)

- Potahová vrstva:

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg s řízeným uvolňováním

Makrogol (E1521); polyvinylalkohol (E1203); oxid titaničitý (E171); mastek (E553b); žlutý oxid železitý (E172); červený oxid železitý (E172); černý oxid železitý (E172)

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg s řízeným uvolňováním

Makrogol (E1521); polyvinylalkohol (E1203); oxid titaničitý (E171); mastek (E553b); žlutý oxid železitý (E172); černý oxid železitý (E172)

Jak přípravek Qtrilmet vypadá a co obsahuje toto balení

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety s řízeným uvolňováním jsou béžové, bikonvexní oválné tablety o rozměrech 11 x 21 mm s vyraženým 3005 na jedné straně.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablety s řízeným uvolňováním jsou zelené, bikonvexní oválné tablety o rozměrech 11 x 21 mm s vyraženým 3002 na jedné straně.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tablety s řízeným uvolňováním a Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tablety s řízeným uvolňováním jsou dostupné v blistrech. Velikosti balení jsou 14, 28, 56 a 196 tablet s řízeným uvolňováním v kalendářních blistrech a 14, 28, 56, 60 a 196 tablet s řízeným uvolňováním v blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>