

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg depottabletter
Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg depottabletter

Hver tablet indeholder 850 mg metforminhydrochlorid, saxagliptinhydrochlorid svarende til 2,5 mg saxagliptin og dapagliflozinpropandiolmonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin.

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg depottabletter

Hver tablet indeholder 1.000 mg metforminhydrochlorid, saxagliptinhydrochlorid svarende til 2,5 mg saxagliptin og dapagliflozinpropandiolmonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 48 mg lactose (som vandfri lactose).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottablet (tablet).

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg depottabletter

Beige, bikonveks, 11 x 21 mm oval tablet, præget med "3005" på den ene side.

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg depottabletter

Grøn, bikonveks, 11 x 21 mm oval tablet, præget med "3002" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Qtrilmet er indiceret til voksne på 18 år eller ældre med type 2-diabetes mellitus:

- for at forbedre den glykæmiske kontrol, når metformin med eller uden sulfonylurinstof (SU) og enten saxagliptin eller dapagliflozin ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.
- når patienten allerede er i behandling med metformin og saxagliptin og dapagliflozin.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Hver tablet indeholder en fastsat dosis af metformin, saxagliptin og dapagliflozin (se pkt. 2). Hvis en passende styrke af Qtrilmet ikke er tilgængelig, skal de enkelte monokomponenter anvendes i stedet for depottabletkombinationen.

Den maksimale anbefalede daglige dosis af Qtrilmet er 2.000 mg metformin/5 mg saxagliptin/10 mg dapagliflozin.

Til patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret på kombinationsbehandling med enten saxagliptin eller dapagliflozin og metformin

Patienterne bør have en samlet daglig dosis af Qtrilmet svarende til 5 mg saxagliptin, 10 mg dapagliflozin, plus den samlede daglige dosis metformin eller den nærmeste terapeutisk egnede dosis, der allerede tages. Dosis bør tages som to tabletter oralt, en gang dagligt på samme tidspunkt af dagen, med mad.

Skift fra separate metformin-, saxagliptin- og dapagliflozintabletter

Patienter, der skifter fra separate tabletter med metformin, saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg til Qtrilmet bør tage den samme daglige dosis af metformin, saxagliptin og dapagliflozin, der allerede tages, eller den nærmeste terapeutisk passende dosis af metformin. Dosis bør tages som to tabletter oralt, en gang dagligt på samme tidspunkt af dagen sammen med mad.

Skift fra metformin med umiddelbar frigivelse til metformin depottabletter

Hos patienter, der skifter fra metformin med umiddelbar frigivelse til metformin depottabletter, skal dosen af Qtrilmet give metformin ved den dosis, der allerede er taget, eller den nærmeste terapeutisk egnede dosis (se pkt. 5.1 og 5.2).

Glemte doser

Hvis en daglig dosis glemmes, og der er ≥ 12 timer til næste dosis, skal dosen tages. Hvis en daglig dosis glemmes, og der er < 12 timer til næste dosis, skal den glemte dosis springes over og næste dosis tages på det sædvanlige tidspunkt.

Særlige populationer

Ældre

Da ældre patienter (≥ 65 år) har større sandsynlighed for at få nedsat nyrefunktion, bør dette lægemiddel anvendes med forsigtighed efterhånden som alderen stiger. Monitorering af nyrefunktionen er nødvendig for at forhindre metformin-associeret laktacidose, specielt hos ældre patienter (se pkt. 4.3 og 4.4). Der bør også tages hensyn til risikoen for volumendepletering med dette lægemiddel (se pkt. 4.4 og 5.2). På grund af den begrænsede terapeutiske erfaring med dette lægemiddel til patienter på 75 år og derover, anbefales det ikke at initiere behandling i denne population.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering anbefales ikke for Qtrilmet hos patienter med let nedsat nyrefunktion, GFR 60-89 ml/min.

GFR skal bestemmes inden behandling med metforminholdige lægemidler iværksættes og derefter mindst én gang om året. Hos patienter med øget risiko for yderligere progression af nyreinsufficiens og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (patienter med GFR < 60 ml/min (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2). Dette lægemiddel er kontraindiceret til patienter med GFR < 30 ml/min (se pkt. 4.3, 4.4, 4.8 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dette lægemiddel må ikke anvendes til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af dette lægemiddel hos børn og unge i alderen 0 til < 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Qtrilmet dosis tages oralt én gang dagligt på samme tidspunkt af dagen sammen med måltider for at reducere de gastrointestinale bivirkninger, der er forbundet med metformin. Tabletten skal sluges hel.

Lejlighedsvis elimineres de inaktive ingredienser i dette lægemiddel i fæces som en blød, hydreret masse, der kan ligne den oprindelige tablet.

4.3 Kontraindikationer

Qtrilmet er kontraindiceret til patienter med:

- overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller tidligere alvorlig overfølsomhedsreaktion, herunder anafylaktisk reaktion, anafylaktisk shock eller angioødem, over for en dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hæmmer eller over for en natrium-glucose co-transporter 2 (SGLT2)-hæmmer (se pkt. 4.4, 4.8 og 6.1)
- enhver type af akut metabolisk acidose (såsom laktatacidose, diabetisk ketoacidose) (se pkt. 4.4 og 4.8)
- diabetisk prækoma (se pkt. 4.4)
- svær nyreinsufficiens ($GFR < 30$ ml/min) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2)
- akutte tilstande med potentiale til at ændre nyrefunktionen såsom:
 - o dehydrering
 - o svær infektion
 - o shock
- akut eller kronisk sygdom, som kan forårsage vævshypoksi såsom:
 - o hjerte- eller respirationssvigt
 - o nyligt overstået myokardieinfarkt
 - o shock
- nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2)
- akut alkoholintoksikation, alkoholisme (se pkt. 4.5)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Laktatacidose

Laktatacidose er en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation, som oftest indtræder ved akut forværring af nyrefunktionen eller ved kardiopulmonal sygdom eller sepsis. Ved akut forværring af nyrefunktionen akkumuleres metformin, hvilket øger risikoen for laktatacidose.

I tilfælde af dehydrering (alvorlig diarré eller opkastning, feber eller nedsat væskeindtagelse) skal Qtrilmet-behandlingen afbrydes midlertidigt, og det anbefales at kontakte en læge.

Lægemidler, som kan medføre akut nedsættelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og non-steroid antiinflammatoriske lægemidler [NSAID'er]), bør opstartes med forsigtighed hos patienter i behandling med metformin. Andre risikofaktorer for laktatacidose omfatter stort alkoholforbrug, leverinsufficiens, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand forbundet med hypoksi samt samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage laktatacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Patienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktatacidose. Laktatacidose er kendetegnet ved acidotisk dyspnø, abdominalsmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. Patienterne skal informeres om at stoppe med at tage Qtrilmet og øjeblikkeligt søge lægehjælp ved symptomer, der kan give mistanke om laktatacidose. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet ($< 7,35$), forhøjet laktatniveau i blodet på over 5 mmol/l samt øget anion-gap og laktat/pyruvat-ratio.

Diabetisk ketoacidose

Der er rapporteret sjældne tilfælde af diabetisk ketoacidose (DKA), herunder livstruende og dødelige tilfælde, hos patienter, som blev behandlet med SGLT2-hæmmere, herunder dapagliflozin. I et antal tilfælde fremstod tilstanden atypisk, idet der kun var moderat forhøjet blodglucose, under 14 mmol/liter. Det er ukendt, om der er højere risiko for DKA ved højere doser af dapagliflozin.

Risikoen for diabetisk ketoacidose skal overvejes i tilfælde af ikke-specifikke symptomer såsom kvalme, opkastning, anoreksi, abdominalsmerter, udtalt tørst, vejrtrækningsbesvær, konfusion, usædvanlig træthed eller søvnighed. Patienterne skal straks vurderes for ketoacidose, hvis disse symptomer opstår, uanset blodglucoseniveau.

Qtrilmet skal straks seponeres hos patienter med mistænkt eller diagnosticeret DKA.

Behandlingen bør afbrydes hos patienter, som hospitalsindlægges på grund af større operationer eller alvorlige akutte sygdomme. Det anbefales, at disse patienter overvåges for ketonstoffer. Niveaue af ketonstoffer bør måles i blodet snarere end i urinen. Behandlingen med Qtrilmet kan genoptages, når ketonstofværdierne er normale, og patientens tilstand er stabiliseret.

Inden behandlingen med Qtrilmet påbegyndes, skal faktorer i patientens anamnese, der kan prædisponere for ketoacidose, vurderes.

Patienter, der kan have en højere risiko for DKA, omfatter patienter med lav restfunktion af betaceller (f.eks. type 2-diabetespacienter med lavt C-peptid, latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller patienter med pankreatitis i anamnesen), patienter med tilstande, der medfører lav fødeindtagelse eller alvorlig dehydrering, patienter, hvis insulindosis er reduceret, samt patienter med øget behov for insulin på grund af akut sygdom, operation eller alkoholmisbrug. SGLT2-hæmmere bør anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Genstart af behandling med SGLT2-hæmmer hos patienter med fortilfælde af DKA under behandling med SGLT2-hæmmer frarådes, medmindre en anden klar medvirkende faktor identificeres og afklares.

Sikkerhed og virkning hos patienter med type 1-diabetes er ikke klarlagt, og Qtrilmet bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes. I type 1-diabetes mellitus-studier med dapagliflozin blev DKA rapporteret med hyppigheden "almindelig".

Monitorering af nyrefunktion

Effekten af dapagliflozin afhænger af nyrefunktionen, og effekten er reduceret hos patienter, som har moderat nedsat nyrefunktion, og udebliver sandsynligvis hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (patienter med GFR < 60 ml/min) oplevede en større andel af forsøgspersonerne, behandlet med dapagliflozin, bivirkninger i form af stigning i kreatinin, fosfat og parathyroideahormon (PTH) og hypotension sammenlignet med placebo. Qtrilmet bør derfor ikke anvendes til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min). Dette lægemiddel er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min) eller terminal nyresygdom (ESRD).

Metformin udskilles af nyrene, og moderat til svær nyreinsufficiens øger risikoen for laktatacidose (se pkt. 4.4).

Nyrefunktionen skal bestemmes:

- inden behandlingsstart med dette lægemiddel og regelmæssigt derefter (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2)
- før start på behandling med samtidige lægemidler, der kan nedsætte nyrefunktionen, og periodisk derefter (se pkt. 4.5)
- for nyrefunktion med GFR-niveauer, som nærmer sig moderat nyreinsufficiens, og for ældre patienter, mindst 2 til 4 gange om året. Hvis nyrefunktion falder til GFR < 60 ml/min, bør behandlingen seponeres.

Metformin er kontraindiceret hos patienter med GFR < 30 ml/min, og behandlingen skal afbrydes midlertidigt ved tilstedeværelse af tilstande, der påvirker nyrefunktionen (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion er hyppig og asymptomatisk hos ældre patienter. Der skal udvises særlig omhu i situationer, hvor nyrefunktionen kan blive nedsat, f.eks. ved initiering af antihypertensiv eller diuretisk behandling, eller ved start af behandling med et NSAID.

Anvendelse til patienter med risiko for volumendepletering, hypotension og/eller forstyrrelser i elektrolytbalancen

På grund af dapagliflozins virkningsmekanisme øger Qtrilmet diuresen, hvilket er forbundet med et moderat blodtryksfald (se pkt. 5.1), som kan være mere udtalt hos patienter med meget høje koncentrationer af glucose i blodet.

Det frarådes at anvende dette lægemiddel til patienter med risiko for volumendepletering (f.eks. patienter, som får loop-diuretika) (se pkt. 4.5), eller som er volumendepleterede, f.eks. på grund af akut sygdom (såsom akut gastrointestinal sygdom med kvalme, opkastning eller diarré).

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, hvor et dapagliflozin-udløst blodtryksfald kan udgøre en risiko, såsom patienter med kendt kardiovaskulær sygdom, patienter i antihypertensiv behandling med hypotension i anamnesen og ældre patienter.

Det anbefales, at patienter, som behandles med Qtrilmet, ved interkurrente lidelser, der kan medføre volumendepletering, monitoreres nøje for væskestatus (f.eks. fysisk undersøgelse, blodtryksmålinger, laboratorieprøver inklusive hæmatokrit) og elektrolytter. Midlertidig afbrydelse af behandlingen med dette lægemiddel anbefales hos patienter, som udvikler volumendepletering, indtil depleteringen er korrigeret (se pkt. 4.8).

Akut pankreatitis

Brug af DPP-4-hæmmere er blevet forbundet med en risiko for udvikling af akut pankreatitis. Patienterne skal informeres om de karakteristiske symptomer på akut pankreatitis: vedvarende, svære abdominalsmerter. Hvis der er mistanke om pankreatitis, skal dette lægemiddel seponeres. Hvis akut pankreatitis bliver bekræftet, må behandlingen ikke genoptages. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med pankreatitis i anamnesen.

Efter markedsføring af saxagliptin er akut pankreatitis blevet spontant rapporteret som bivirkning.

Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn)

Der er efter markedsføring rapporteret om tilfælde af nekrotiserende fasciitis i perineum (også kendt som Fourniers gangræn) hos kvindelige og mandlige patienter, der behandles med SGLT2-hæmmere (se pkt. 4.8). Dette er en sjælden, men alvorlig og potentielt livstruende hændelse, der kræver hurtig operation og antibiotisk behandling.

Patienterne skal have besked på at søge lægehjælp, hvis de oplever en kombination af smerter, ømhed, erytem eller hævelse i området omkring kønsdelene eller mellemkødet med feber eller utilpashed. Vær opmærksom på, at såvel urogenitale infektioner som abscesser i mellemkødet kan optræde før forekomst af nekrotiserende fasciitis. Hvis der er mistanke om Fourniers gangræn, bør Qtrilmet seponeres, og øjeblikkelig behandling (herunder antibiotika og kirurgisk debridement) bør iværksættes.

Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring af saxagliptin er følgende bivirkninger indberettet efter anvendelse af saxagliptin, herunder fra spontane rapporter og kliniske studier: alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktisk reaktion, anafylaktisk shock og angioødem. Ved mistanke om en alvorlig

overfølsomhedsreaktion skal Qtrilmet seponeres. Bivirkningen skal evalueres og alternativ diabetesbehandling indledes (se pkt. 4.8).

Urinvejsinfektioner

Behandling med SGLT2-hæmmere øger risikoen for urinvejsinfektioner (se pkt. 4.8). Patienter med tegn og symptomer på urinvejsinfektioner bør vurderes og straks behandles, hvis det er indiceret.

Efter markedsføring har der været rapporter om alvorlige urinvejsinfektioner, herunder urosepsis og pyelonefritis, som krævede hospitalsindlæggelse hos patienter, der fik dapagliflozin og andre SGLT2-hæmmere. Det bør overvejes midlertidigt at afbryde behandlingen under behandling af pyelonefritis eller urosepsis.

Ældre

Ældre patienter har større sandsynlighed for at få nedsat nyrefunktion og kan have en større risiko for volumendepletering. Derudover er der større sandsynlighed for, at ældre patienter er i behandling med antihypertensiva, der kan medføre volumendepletering og/eller ændringer i nyrefunktionen [f.eks. angiotensinkonverterende enzymhæmmere (ACE-hæmmere) og angiotensin II type 1-receptorblokkere (ARB)]. Derfor bør nyrefunktionen og risikoen for volumendepletering tages i betragtning inden start af behandling med Qtrilmet. De samme anbefalinger for monitorering af nyrefunktionen hos ældre patienter gør sig også gældende for alle andre patienter (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

En større andel af forsøgspersoner ≥ 65 år, der blev behandlet med dapagliflozin, havde bivirkninger relateret til volumendepletering og nedsat nyrefunktion eller nyresvigt ved sammenligning med placebo (se pkt. 4.8).

Hudlidelser

I non-kliniske toksikologi-studier med saxagliptin er der blevet rapporteret tilfælde af ulcerative og nekrotiske hudlæsioner på ekstremiteter hos aber (se pkt. 5.3). Der er ikke observeret en øget hyppighed af hudlæsioner i kliniske studier med saxagliptin. Efter markedsføring er udslæt indberettet i forbindelse med DPP-4-hæmmere (klasseeffekt). Udslæt er også anført som en bivirkning ved dette lægemiddel (se pkt. 4.8). Derfor anbefales det at monitorere for hudlidelser, f.eks. blærer, ulcerationer eller udslæt, i forbindelse med de normale kontroller af diabetespatienter.

Bulløs pemfigoid

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af bulløs pemfigoid, der krævede indlæggelse, ved brug af DPP4-hæmmer, inklusive saxagliptin. I de rapporterede tilfælde responderede patienterne typisk på topikal eller systemisk immunsuppressiv behandling og seponering af DPP4-hæmmeren. Hvis en patient udvikler blister eller erosioner, mens han/hun får saxagliptin, og der er mistanke om bulløs pemfigoid, skal dette lægemiddel seponeres, og det bør overvejes at henvise til en hudlæge med henblik på diagnose og passende behandling (se pkt. 4.8).

Hjertesvigt

Der er begrænset erfaring med dapagliflozin hos patienter med NYHA-klasse I-II. Der er ingen erfaring fra kliniske studier med dapagliflozin for NYHA-klasse III-IV. Erfaring med NYHA-klasse III-IV er begrænset for saxagliptin.

SAVOR-studiet viste en let øget forekomst af indlæggelser for hjertesvigt hos saxagliptin-behandlede patienter sammenlignet med placebo; en årsagssammenhæng er dog ikke fastslået (se pkt. 5.1). Yderligere analyse viste ikke nogen forskel på effekt mellem NYHA-klasser.

Forsigtighed tilrådes, hvis Qtrilmet anvendes til patienter, som har kendte risikofaktorer for

hospitalsindlæggelse for hjertesvigt, såsom en anamnese med hjertesvigt eller moderat til svært nedsat nyrefunktion. Patienterne skal informeres om de karakteristiske symptomer på hjertesvigt og om straks at indberette sådanne symptomer.

Artralgi

Der er rapporteret om ledsmerter, som kan være svære, i postmarketingsrapporter for DPP-4-hæmmere (se pkt. 4.8). Patienterne oplevede lindring af symptomerne efter seponering af lægemidlet, og nogle oplevede, at symptomerne vendte tilbage, når behandling med den samme eller en anden DPP-4-hæmmer blev genoptaget. Symptomdebut kan opstå hurtigt efter behandlingsstart eller efter længere behandlingsperioder. Hvis en patient oplever svære ledsmerter, skal det vurderes individuelt, om behandlingen kan fortsætte.

Immunkompromitterede patienter

Immunkompromitterede patienter, såsom patienter, der har gennemgået en organtransplantation, eller patienter, der er diagnosticeret med human immundefektsyndrom, er ikke blevet undersøgt i det kliniske program med saxagliptin. Qtrilmets effekt og sikkerhedsprofil er ikke klarlagt hos disse patienter.

Amputation af underekstremitet

Der er blevet observeret en stigning i antallet af amputationer af en underekstremitet (primært af en tå) i igangværende kliniske langtidsstudier med en anden SGLT2-hæmmer. Det er ukendt, om dette er en klasseeffekt. Som det gælder for alle diabetespatienter, at det er vigtigt at informere patienterne om rutinemæssig forebyggende fodpleje.

Anvendelse sammen med insulin eller insulinsekretionsfremmende midler kendt for at forårsage hypoglykæmi

Både saxagliptin og dapagliflozin kan hver for sig øge risikoen for hypoglykæmi, når de kombineres med insulin eller et insulinsekretionsfremmende middel (sulfonylurinstof). Hypoglykæmi forekommer ikke hos patienter, der behandles med metformin alene under normale omstændigheder for brug, men kan forekomme under samtidig brug med andre glucosesænkende midler. Det kan derfor være nødvendigt at reducere dosis af insulin eller insulinsekretionsfremmende middel, når disse anvendes i kombination med Qtrilmet, for at minimere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.5 og 4.8).

Kirurgi

Behandling med Qtrilmet skal afbrydes på tidspunktet for kirurgi under generel, spinal eller epidural anæstesi. Behandling må tidligst genoptages 48 timer efter kirurgi eller genoptagelse af oral ernæring og under forudsætning af, at nyrefunktionen er blevet genvurderet og fundet stabil.

Administration af iodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administration af iodholdige kontrastmidler kan medføre kontrastinduceret nefropati, resulterende i akkumulation af metformin og en øget risiko for laktatacidose. Behandling med Qtrilmet skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for en billeddiagnostisk procedure og først genoptages efter mindst 48 timer, forudsat at nyrefunktionen er blevet genvurderet og fundet stabil (se pkt. 4.2 og 4.5).

Forhøjet hæmatokrit

Der er blevet observeret forhøjet hæmatokrit i forbindelse med behandling med dapagliflozin (se pkt. 4.8), og der skal derfor udvises forsigtighed hos patienter med forhøjet hæmatokrit.

Laboratorieanalyser af urinprøver

På grund af dets virkningsmekanisme vil patienter, der tager dapagliflozin, få et positivt analyseresultat for glucose i urinen.

Patienter i behandling med pioglitazon

Selv om det er usandsynligt, at der er en årsagssammenhæng mellem dapagliflozin og blærekræft (se pkt. 4.8 og 5.3), bør Qtrilmet af forsigtighedsmæssige hensyn ikke anvendes til patienter, der er i samtidig behandling med pioglitazon. De foreliggende epidemiologiske data for pioglitazon tyder på en lille øget risiko for blærekræft hos patienter med diabetes, der får pioglitazon.

Anvendelse sammen med potente CYP3A4-induktorer

CYP3A4-induktorer såsom glukokortikoider, beta-2 agonister, diuretika, carbamazepin, dexamethason, phenobarbital, phenytoin og rifampicin kan reducere Qtrilmets glucosesænkende effekt. Den glykæmiske kontrol bør vurderes, særligt i begyndelsen, når Qtrilmet anvendes sammen med en potent CYP3A4/5-induktor (se pkt. 4.5).

Interferens med 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) assay

Overvågning af glykæmisk kontrol med 1,5-AG-analyse anbefales ikke, da målinger af 1,5-AG er upålidelige ved vurdering af glykæmisk kontrol hos patienter, der tager SGLT2-hæmmere. Det anbefales at anvende alternative metoder til overvågning af glykæmisk kontrol.

Lactose

Tabletterne indeholder lactose. Patienter med sjælden, arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er udført interaktionsstudier med de enkelte aktive stoffer i Qtrilmet.

Farmakodynamiske interaktioner

Samtidig brug anbefales ikke

Alkohol

Alkoholforgiftning er forbundet med en øget risiko for laktatacidose, især i tilfælde af faste, underernæring eller nedsat leverfunktion på grund af dette lægemiddels aktive stof metformin (se pkt. 4.4). Forbrug af alkohol og lægemidler indeholdende alkohol bør undgås.

Ioderede kontrastmidler

Intravaskulær administration af ioderede kontrastmidler kan føre til kontrastinduceret nefropati, hvilket fører til akkumulering af metformin og øget risiko for laktatacidose. Qtrilmet skal seponeres før eller på tidspunktet for skanning og ikke genstartes før mindst 48 timer efter, forudsat at nyrefunktionen er blevet genvurderet og fundet stabil (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kombinationer, der kræver særlig forsigtighed

Glukokortikoider (givet systemisk og lokalt), beta2-agonister og diuretika har egen hyperglykæmisk aktivitet. Patienten skal informeres, og der skal udføres hyppigere blodglucosemonitorering, især ved behandlingens initiering med sådanne lægemidler, og observeres for manglende blodglucosekontrol eller hypoglykæmi. Om nødvendigt skal dosis af glucosesænkende lægemiddel justeres under behandling med det andet lægemiddel og ved seponering.

Nogle lægemidler kan påvirke nyrefunktionen negativt, hvilket kan øge risikoen for laktacidose, f.eks. NSAID'er, herunder selektive cyclooxygenase- (COX) II-hæmmere, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, især loopdiuretika. Når behandlingen initieres eller ved fortsat brug af disse lægemidler i kombination med metformin, er nøje overvågning af nyrefunktionen nødvendig.

Diuretika

Dapagliflozin kan tilføje til den diuretiske virkning af thiazid og loop diuretika og kan øge risikoen for dehydrering og hypotension (se pkt. 4.4).

Anvendelse med lægemidler, der vides at forårsage hypoglykæmi

Saxagliptin og dapagliflozin kan individuelt øge risikoen for hypoglykæmi, når de kombineres med insulin eller en insulinsekretagog. Hypoglykæmi forekommer ikke hos patienter, der behandles med metformin alene under normale forhold, men kan forekomme under samtidig brug med andre glucosesænkende midler. Derfor kan en lavere dosis insulin eller insulinsekretagog være nødvendig for at reducere risikoen for hypoglykæmi, når disse midler anvendes i kombination med Qtrilmet (se pkt. 4.4 og 4.8).

Farmakokinetiske interaktioner

Metformin

Metformin udskilles uændret i urinen. Der er ikke identificeret nogen metabolitter hos mennesker.

Saxagliptin

Metabolismen af saxagliptin medieres primært af cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozin

Metabolismen af dapagliflozin forekommer primært via glucuronidkonjugering medieret af uridindiphosphat (UDP) glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

Virkning af andre lægemidler på metformin, saxagliptin eller dapagliflozin

Metformin

Ingen klinisk relevant interaktion er identificeret.

Saxagliptin

Samtidig administration af saxagliptin og CYP3A4/5-induktorer, bortset fra rifampicin (såsom carbamazepin, dexamethason, phenobarbital og phenytoin), er ikke undersøgt og kan resultere i nedsat plasmakonzentration af saxagliptin og øget koncentration af dets hovedmetabolit. Glykæmisk kontrol bør vurderes omhyggeligt, når saxagliptin anvendes sammen med en potent CYP3A4/5-induktor.

Samtidig administration af saxagliptin og den kraftige CYP3A4/5-induktor rifampicin reducerede $C_{\max}$ og AUC for saxagliptin med henholdsvis 53 % og 76 %. Eksponeringen af den aktive metabolit og plasma DPP 4-aktivitetsinhibering over et dosisinterval blev ikke påvirket af rifampicin (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af saxagliptin med moderat hæmmer af CYP3A4/5 diltiazem, øgede $C_{\max}$ og AUC for saxagliptin med henholdsvis 63 % og 2,1 gange, og de tilsvarende værdier for den aktive metabolit blev reduceret med henholdsvis 44 % og 34 %. Disse farmakokinetiske virkninger er ikke klinisk betydningsfulde og kræver ikke dosisjustering.

Samtidig administration af saxagliptin med den stærke inhibitor af CYP3A4/5 ketoconazol øgedes $C_{\max}$ og AUC for saxagliptin med henholdsvis 62 % og 2,5 gange, og de tilsvarende værdier for den aktive metabolit blev reduceret med henholdsvis 95 % og 88 %. Disse farmakokinetiske virkninger er ikke klinisk betydningsfulde og kræver ikke dosisjustering.

I studier med raske forsøgspersoner blev hverken farmakokinetikken af saxagliptin eller dets hovedmetabolit ændret meningsfuldt af dapagliflozin, metformin, glibenclamid, pioglitazon, digoxin, diltiazem, simvastatin, omeprazol, antacida eller famotidin.

Dapagliflozin

Efter samtidig administration af dapagliflozin og rifampicin (en induktor af uridin 5'-diphospho-glucuronosyltransferase [UGT] og CYP3A4/5) observeredes et 22 % fald i systemisk eksponering af dapagliflozin (AUC), men uden klinisk meningsfuld effekt på 24-timers glucoseudskillelse i urinen. Der anbefales ikke nogen dosisjustering. En klinisk relevant effekt med andre induktorer (f.eks. carbamazepin, phenytoin og phenobarbital) forventes ikke.

Efter samtidig administration af dapagliflozin og mefenaminsyre (en hæmmer af UGT 1A9) blev en 55 % stigning i dapagliflozin systemisk eksponering set, men uden klinisk meningsfuld effekt på 24-timers glucoseudskillelse i urin.

Farmakokinetikken af dapagliflozin blev ikke meningsfuldt ændret af saxagliptin, metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, voglibose, hydrochlorthiazid, bumetanid, valsartan eller simvastatin.

Virkning af metformin, saxagliptin eller dapagliflozin på andre lægemidler

Metformin

Organiske kationstransportører (OCT)

Metformin er et substrat af både transportøren OCT1 og OCT2.

Samtidig administration af metformin med

- OCT1-hæmmere (såsom verapamil) kan reducere metformins effekt.
- inducere af OCT1 (såsom rifampicin) kan øge den gastrointestinale absorption og metformins effekt.
- OCT2-hæmmere (såsom cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kan reducere den renale udskillelse af metformin og dermed medføre en stigning i metforminkoncentrationen i plasma.
- hæmmere af både OCT1 og OCT2 (såsom crizotinib, olaparib) kan ændre effekt og renal udskillelse af metformin.

Der bør derfor udvises forsigtighed, særligt hos patienter med nedsat nyrefunktion ved samtidig administration af disse lægemidler og metformin, da metforminkoncentrationen i plasma kan stige (se pkt. 4.4).

Saxagliptin

Saxagliptin ændrede ikke betydeligt farmakokinetikken for dapagliflozin, metformin, glibenclamid (et CYP2C9-substrat), pioglitazon (et CYP2C8-substrat [større] og CYP3A4-substrat [mindre]), digoxin (et P-gp-substrat), simvastatin (et CYP3A4-substrat), de aktive komponenter i kombineret oral antikonception (ethinylestradiol og norgestimat), diltiazem eller ketoconazol.

Dapagliflozin:

I interaktionsstudier udført hos raske forsøgspersoner med hovedsageligt et enkeltdosis-design ændrede dapagliflozin ikke farmakokinetikken af saxagliptin, metformin, pioglitazon (et CYP2C8-substrat [større] og CYP3A4-substrat [mindre]), sitagliptin, glimepirid (et CYP2C9-substrat), hydrochlorthiazid, bumetanid, valsartan, digoxin (et P-gp-substrat) eller warfarin (S-warfarin, et CYP2C9-substrat) eller de antikoagulerende virkninger af warfarin målt ved INR.

Kombination af en enkelt dosis dapagliflozin 20 mg og simvastatin (et CYP3A4-substrat) resulterede i en stigning på 19 % i simvastatin AUC og en stigning på 31 % i simvastatinsyre AUC. Øgningen af simvastatin- og simvastatinsyreeksponeringer anses ikke for klinisk relevant.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Brug af dette lægemiddel eller dets komponenter (metforminhydrochlorid, saxagliptin og dapagliflozin) er ikke undersøgt hos gravide kvinder. Dyreforsøg med saxagliptin har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3). Undersøgelser af dapagliflozin hos rotter har vist toksicitet for den udviklende nyre i den periode, der svarer til anden og tredje trimester af human graviditet (se pkt. 5.3). En begrænset mængde data fra brugen af metformin hos gravide indikerer ikke en øget risiko for medfødte misdannelser. Dyreforsøg med metformin indikerer ikke skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryonal eller føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

Qtrilmet bør ikke anvendes under graviditeten. Hvis graviditet opdages, skal behandlingen med dette lægemiddel seponeres.

Når patienten planlægger at blive gravid og under graviditet anbefales det, at diabetes ikke behandles med dette lægemiddel, men at insulin anvendes til at opretholde blodglucoseniveauer så tæt på det normale som muligt for at reducere faren for misdannelser hos fosteret forbundet med unormale blodglucoseniveauer.

Amning

Metformin udskilles i human mælk i små mængder. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det er ukendt om saxagliptin og dapagliflozin og/eller deres metabolitter udskilles i human mælk. Dyreforsøg har vist udskillelse af saxagliptin og/eller metabolitten i mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at dapagliflozin/metabolitter udskilles i mælk samt farmakologisk medierede effekter hos diende afkom (se pkt. 5.3).

Dette lægemiddel må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Virkningen af dette lægemiddel eller dets komponenter (metforminhydrochlorid, saxagliptin og dapagliflozin) på fertilitet hos mennesker er ikke undersøgt. Effekter på fertilitet blev observeret under anvendelse af saxagliptin hos han- og hunrotter ved høje doser, der viste åbenbare tegn på toksicitet (se pkt. 5.3). Hos han- og hunrotter viste dapagliflozin ingen virkninger på fertiliteten ved nogen testet dosis. For metformin har dyreforsøg ikke påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Qtrilmet påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Ved kørsel eller ved brug af maskiner skal det tages i betragtning, at svimmelhed er blevet rapporteret i studier med saxagliptin. Derudover skal patienterne være opmærksomme på risikoen for hypoglykæmi, når dette lægemiddel anvendes i kombination med andre glucosesænkende lægemidler, der vides at forårsage hypoglykæmi (for eksempel insulin og sulfonylurinstoffer).

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger, der blev forbundet med Qtrilmet er øvre respirationsinfektioner (meget almindelig), hypoglykæmi ved anvendelse sammen med SU (sulfonylurinstof) (meget almindelig), gastrointestinale symptomer (meget almindelig) og urinvejsinfektioner (almindelig). Diabetisk ketoacidose forekommer sjældent, og laktatacidose forekommer meget sjældent (se pkt. 4.4).

Sikkerhedsprofilen af kombinationen metformin, saxagliptin og dapagliflozin er sammenlignelig med de bivirkninger, der blev identificeret for de respektive stoffer alene.

Bivirkninger i tabelform

Sikkerhedsprofilen er baseret på en samlet analyse af tre kliniske placebokontrollerede fase 3-studier med 1.169 patienter i op til 52 uger, hvoraf 492 patienter fik en kombination af saxagliptin 5 mg, dapagliflozin 10 mg plus metformin (se pkt. 5.1). Yderligere sikkerhedsdata omfatter kliniske studier, sikkerhedsstudier efter godkendelse og post-marketing erfaring med monokomponenterne. De bivirkninger, der er forbundet med Qtrilmet er angivet i tabel 1. Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse (SOC) og hyppighed. Hyppighedskategorierne er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($\geq 1/100.000$ til $< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke beregnes ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1. Sammenfatning af rapporterede bivirkninger for Qtrilmet

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig ^A	Ikke almindelig ^B	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	Øvre luftvejsinfektion ^{¶1}	Urinvejsinfektion ^{¶2} , vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner ^{¶3} , gastroenteritis ^{¶D}	Svampeinfektion [#]		Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn) ^{#C,7}	
Immunsystemet			Overfølsomhedsreaktioner ^{¶C}	Anafylaktiske reaktioner inklusive anafylaktisk shock ^{¶C}		
Metabolisme og ernæring	Hypoglykæmi ^{D¶I} (ved anvendelse sammen med SU)	Dyslipidæmi [#]	Volumendeplettering ^{#F} , tørst [#]	Diabetisk ketoacidose ^{#H7}	Laktatacidose [§] Vitamin B ₁₂ -mangel ^{§G}	
Nervesystemet		Hovedpine [¶] , svimmelhed [¶]				
Mave-tarmkanalen	Gastrointestinale symptomer ^{§F}	Dyspepsi ^D , gastritis ^D , smagsforstyrrelser [§]	Obstipation [#] , mundtørhed [#] , pankreatitis ^{¶C}			
Lever og galdeveje					Leverfuncti nsforstyrrelse r [§] , hepatitis [§]	
Nyrer og urinveje		Dysuri [#] , polyuri ^{#D,5}	Nykturi [#] , nedsat nyrefunktion [#]			
Hud og subkutane væv		Udslæt ^{¶¶6}	Dermatitis ^{¶C} , pruritus ^{¶C} , urticaria ^{¶C}	Angioødem ^{¶C}	Erytem [§]	Bulløspemfigoid ^{C,7}
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi [¶] , rygsmerter [#] , myalgi ^{D¶}				

Det reproduktive system og mammae			Erektile dysfunktion [□] , genital pruritus [#] , vulvovaginal pruritus [#]			
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed ^{¶D} , perifert ødem ^{¶D}				
Undersøgelser		Nedsat kreatininclearance [#] , forhøjet hæmatokrit ^{#E}	Forhøjet blodkreatinin [#] forhøjet urinstof i blodet [#] , vægttab [#]			

Bivirkninger rapporteret for dapagliflozin.

¶ Bivirkninger rapporteret for saxagliptin.

§ Bivirkninger rapporteret for metformin.

□ Bivirkninger rapporteret for kombinationen saxagliptin og metformin.

A Bivirkninger, undtagen smagsforstyrrelser, rapporteret hos $\geq 2\%$ af forsøgspersonerne, der blev behandlet med kombinationen saxagliptin + dapagliflozin + metformin i den samlede sikkerhedsanalyse, eller baseret på data for enkeltstofferne, hvis de blev rapporteret hos $< 2\%$ i den samlede sikkerhedsanalyse.

B Hyppigheden for alle ikke almindelige bivirkninger er baseret på data for enkeltstofferne.

C Bivirkningen stammer fra overvågningsdata for saxagliptin eller dapagliflozin efter markedsføringen.

D Bivirkningerne blev rapporteret hos $\geq 2\%$ af forsøgspersonerne med enten det ene eller andet enkeltstof og $\geq 1\%$ højere end placebo, men ikke i den samlede analyse.

E Hæmatokritværdier $> 55\%$ blev rapporteret hos $1,3\%$ af de forsøgspersoner, der blev behandlet med dapagliflozin 10 mg, *versus* hos $0,4\%$ af de forsøgspersoner, der fik placebo.

F Gastrointestinale symptomer (omfatter kvalme, opkastning, diarré, abdominalsmerter og appetitløshed) forekommer hyppigst under initiering af behandling og løses spontant i de fleste tilfælde.

G Langsigtet behandling med metformin har været forbundet med et fald i absorption af vitamin B₁₂, hvilket meget sjældent kan resultere i klinisk signifikant vitamin B₁₂-mangel. Behandling af sådan ætiologi anbefales, hvis en patient præsenterer megaloblastær anæmi.

H Rapporteret i studiet med kardiovaskulære endepunkter hos patienter med type 2-diabetes. Hyppigheden er baseret på den årlige rate.

¹ Øvre luftvejsinfektion inkluderer følgende foretrukne termer: nasofaryngit, influenza, øvre luftvejsinfektion, faryngitis, rhinitis, sinusitis, bakteriel faryngitis, tonsillitis, akut tonsillitis, laryngitis, viral faryngitis og viral øvre luftvejsinfektion.

² Urinvejsinfektion inkluderer følgende foretrukne termer: urinvejsinfektion, urinvejsinfektion forårsaget af *Escherichia*, pyelonefritis og prostatitis.

³ Vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner inkluderer følgende foretrukne termer: vulvovaginal svampeinfektion, balanopostitis, genital svampeinfektion, vaginalinfektion og vulvovaginitis.

⁴ Dyslipidæmi inkluderer følgende foretrukne termer: dyslipidæmi, hyperlipidæmi, hyperkolesterolæmi og hypertriglyceridæmi.

⁵ Polyuri inkluderer følgende foretrukne termer: polyuri og pollakisuri.

⁶ Efter markedsføring af saxagliptin og dapagliflozin blev udslæt rapporteret som bivirkning. De foretrukne termer i kliniske studier med dapagliflozin inkluderer efter hyppighed: udslæt, generaliseret udslæt, kløende udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, pustuløst udslæt, vesikulært udslæt og erytematøst udslæt.

⁷ Se pkt. 4.4.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypoglykæmi

I den samlede sikkerhedsanalyse var den samlede forekomst af hypoglykæmi (alle rapporterede hændelser inklusive dem med central laboratorie FPG $\leq 3,9$ mmol/l) 2,0 % hos patienter behandlet med dapagliflozin 10 mg og saxagliptin 5 mg plus metformin (kombinationsbehandling), 0,6 % i saxagliptin plus metformin-gruppen og 2,3 % i dapagliflozin plus metformin-gruppen.

I en 24-ugers undersøgelse, der sammenlignede kombinationen af saxagliptin og dapagliflozin plus metformin med eller uden SU, med insulin plus metformin med eller uden SU var den samlede incidensrate for hypoglykæmi hos patienter uden baggrundsbehandling med SU 12,7 % for kombinationen sammenlignet med 33,1 % for insulin. Den samlede forekomst af hypoglykæmi i to 52-ugers undersøgelser, der sammenlignede kombinationsbehandling med glimepirid (SU), var: For den første undersøgelse 4,2 % for kombinationsbehandling versus 27,9 % for glimepirid plus metformin versus 2,9 % for dapagliflozin plus metformin; for den anden undersøgelse 18,5 % for kombinationsbehandling versus 43,1 % for glimepirid plus metformin.

Volumendepletering

I den samlede sikkerhedsanalyse afspejlede hændelser relateret til volumendepletering (hypotension, dehydrering og hypovolæmi) bivirkninger ved dapagliflozin og blev rapporteret hos 2 forsøgspersoner (0,4 %) i saxagliptin plus dapagliflozin-gruppen (en alvorlig bivirkning i form af synkope og en bivirkning i form af nedsat urinproduktion), og hos 3 forsøgspersoner (0,9 %) i dapagliflozin plus metformin-gruppen (2 bivirkninger i form af synkope og 1 i form af hypotension).

Nedsat nyrefunktion

Metformin/saxagliptin/dapagliflozin-kombination: I den samlede sikkerhedsanalyse for Qtrilmet forekom bivirkninger, relateret til nedsat nyrefunktion, hos 2,0 % af forsøgspersonerne i saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin-gruppen, hos 1,8 % af forsøgspersonerne i saxagliptin plus metformin-gruppen og hos 0,6 % af forsøgspersonerne i dapagliflozin plus metformin-gruppen. Forsøgspersoner med bivirkninger i form af nedsat nyrefunktion havde lavere gennemsnitlige eGFR-værdier på 61,8 ml/min/1,73 m² ved *baseline* sammenlignet med 93,6 ml/min/1,73 m² i den samlede population. Størstedelen af bivirkningerne blev vurderet til ikke-alvorlige, lette eller moderate i sværhedsgrad og ophørte igen. Ændringen i gennemsnitlig eGFR fra *baseline* til uge 24 var -1,17 ml/min/1,73 m² i saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin-gruppen, -0,46 ml/min/1,73 m² i saxagliptin plus metformin-gruppen og 0,81 ml/min/1,73 m² i dapagliflozin plus metformin-gruppen.

Dapagliflozin: Der er rapporteret bivirkninger relateret til forhøjet kreatinin for dapagliflozin som monokomponent. Stigningerne i kreatinin var generelt forbigående ved kontinuerlig behandling eller reversible efter seponering af behandlingen.

Vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner

De rapporterede bivirkninger i form af vulvovaginitis, balanitis og relaterede genitale infektioner fra den samlede sikkerhedsanalyse afspejlede sikkerhedsprofilen for dapagliflozin. Bivirkninger i form af genital infektion blev rapporteret hos 3,0 % i saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin-gruppen, hos 0,9 % i saxagliptin plus metformin-gruppen og hos 5,9 % af forsøgspersonerne i dapagliflozin plus metformin-gruppen. De fleste af bivirkningerne med genital infektion blev rapporteret hos kvinder (84 % af forsøgspersonerne med genital infektion); de var lette eller moderate i sværhedsgrad, forekom som enkeltstående tilfælde, og de fleste patienter fortsatte behandlingen.

Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn)

Der blev rapporteret tilfælde af Fourniers gangræn efter markedsføring hos patienter, der tog SGLT2-hæmmere, herunder dapagliflozin (se pkt. 4.4).

I studiet med kardiovaskulære endepunkter, som inkluderede 17.160 patienter med type 2-diabetes mellitus og en median eksponeringstid på 48 måneder, blev der rapporteret i alt 6 tilfælde af Fourniers gangræn, et i den dapagliflozin-behandlede gruppe og 5 i placebogruppen.

Diabetisk ketoacidose

I studiet med kardiovaskulære endepunkter, med en median eksponeringstid på 48 måneder, blev der rapporteret om bivirkninger i form af DKA hos 27 patienter i gruppen, som fik dapagliflozin 10 mg og hos 12 patienter i placebogruppen. Bivirkningerne forekom ligeligt fordelt over studieperioden. Af de 27 patienter med DKA-bivirkninger i dapagliflozingrouppen fik 22 insulinbehandling samtidig med bivirkningens opståen. Fremskydende faktorer for DKA var som forventet i type 2-diabetes mellitus-populationen (se pkt. 4.4).

Urinvejsinfektioner

I den samlede sikkerhedsanalyse var der omtrent lige mange tilfælde af urinvejsinfektioner (UTI) i de 3 behandlingsgrupper: 5,7 % i saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin-gruppen, 7,4 % i saxagliptin plus metformin-gruppen og 5,6 % i dapagliflozin plus metformin-gruppen. Én patient i saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin-gruppen oplevede en alvorlig bivirkning i form af pyelonefritis og afbrød behandlingen. De fleste af bivirkningerne med urinvejsinfektion blev rapporteret hos kvinder (81 % af forsøgspersoner med UTI), de var lette eller moderate i sværhedsgrad, forekom som enkeltstående tilfælde, og de fleste patienter fortsatte behandlingen.

Maligniteter

Saxagliptin/dapagliflozin-kombination: Maligne og uspecificerede tumorer blev rapporteret hos 3 forsøgspersoner i de samlede sikkerhedsdata. De inkluderede bivirkningerne gastrisk neoplasme, pankreascancer med levermetastaser og invasivt duktalt brystkarcinom i saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin-gruppen. På grund af den korte latensperiode mellem første eksponering for lægemidlet og tumordiagnose anses en kausal sammenhæng med en specifik tumortype for værende usandsynlig.

Dapagliflozin: I en pulje med 21 aktiv/placebokontrollerede studier var den samlede andel af forsøgspersoner med maligne eller uspecificerede tumorer sammenlignelig hos dem, der blev behandlet med dapagliflozin (1,50 %) og placebo/komparator (1,50 %), og der var ingen tegn på karcinogenicitet eller mutagenicitet i dyredata (se pkt. 5.3). Når tilfældene, der forekom i de forskellige organsystemer, blev vurderet, var den relative risiko associeret med dapagliflozin over 1 for nogle tumorer (blære, prostata, bryst) og under 1 for andre (f.eks. blod og lymfesystemet, ovarier, urinveje), og resulterede ikke i en samlet øget tumorrisiko for dapagliflozin. Den øgede/reducerede risiko var ikke statistisk signifikant i nogen af organsystemerne. Under hensyntagen til de manglende tumorfund i non-kliniske studier samt den korte latensperiode mellem første eksponering for lægemidlet og tumordiagnose, anses en kausal sammenhæng for værende usandsynlig. Den numeriske ubalance for bryst-, blære- og prostatatumorer skal tolkes med varsomhed; den vil blive undersøgt nærmere i postmarketingstudier.

Laboratoriefund

Nedsat antal lymfocytter

Saxagliptin: På tværs af kliniske studier i saxagliptinprogrammet blev der observeret et lille fald i absolut lymfocytal, ca. 100 celler/mikroliter i forhold til placebo. Det gennemsnitlige absolutte lymfocytal forblev stabilt ved daglig dosering i op til 102 uger. Dette fald i gennemsnitligt absolut lymfocytal var ikke associeret med klinisk relevante bivirkninger.

Lipider

Data fra saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin-behandlingsarmene i de tre individuelle studier i den samlede analyse viste en tendens med gennemsnitlige procentvise stigninger i forhold til *baseline* (oprundet til nærmeste tier) i total-kolesterol (total-C), (fra 0,4 % til 3,8 %), LDL-C (fra 2,1 % til 6,9 %) og HDL-C (fra 2,3 % til 5,2 %) sammen med gennemsnitlige procentvise fald i forhold til *baseline* i triglycerider (fra -3,0 % til -10,8 %).

Særlige populationer

Ældre

Af de 1.169 forsøgspersoner, som indgik i de samlede sikkerhedsdata fra de 3 kliniske studier, var 1.007 forsøgspersoner (86,1 %) < 65 år, 162 forsøgspersoner (13,9 %) var ≥ 65 år, og 9 forsøgspersoner (0,8 %) var ≥ 75 år. Generelt var de hyppigst rapporterede bivirkninger hos forsøgspersoner ≥ 65 år de samme som hos forsøgspersoner < 65 år. Den terapeutiske erfaring hos patienter ≥ 65 år er begrænset og meget begrænset hos patienter ≥ 75 år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af en overdosis skal passende understøttende behandling i henhold til patientens kliniske status indledes. Saxagliptin og dets hovedmetabolit fjernes ved hæmodialyse (23 % af dosen i løbet af fire timer). Fjernelse af dapagliflozin ved hæmodialyse er ikke undersøgt. Høj overdosering eller samtidig risiko for metformin kan medføre laktacidose. Laktacidose er en alvorlig tilstand, som skal behandles på et hospital. Den mest effektive metode til at fjerne laktat og metformin er hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, kombinationer af orale blodglucosesænkende lægemidler, ATC-kode: A10BD25.

Virkningsmekanisme

Qtrilmet kombinerer tre antihyperglykæmiske lægemidler med forskellige og komplementære virkningsmekanismer til forbedring af glykæmisk kontrol hos patienter med type 2-diabetes: metforminhydrochlorid, som er medlem af biguanidklassen, saxagliptin, en DPP-4-hæmmer, og dapagliflozin, en SGLT2-hæmmer.

Metformin er et biguanid med antihyperglykæmiske virkninger, hvilket sænker både basal og postprandial plasmaglukose. Det stimulerer ikke insulinsekretionen og fremmer derfor ikke hypoglykæmi. Metformin kan virke via tre mekanismer; ved en reduktion af hepatisk glucoseproduktion ved at hæmme gluconeogenese og glycogenolyse ved svagt at øge insulinfølsomheden, forbedre perifer glucoseoptagelse og udnyttelse i musklerne og ved at forsinke intestinal glucoseabsorption. Metformin stimulerer den intracellulære glycogensyntese ved at virke på glycogensyntasen. Metformin øger transportkapaciteten af specifikke typer af membranglucosetransportører (GLUT-1 og GLUT-4).

Saxagliptin er en meget potent (K_i : 1,3 nM) selektiv, reversibel og kompetitiv hæmmer af DPP-4, et enzym, der er ansvarligt for nedbrydningen af inkretinhormoner. Dette resulterer i en glucoseafhængig stigning i insulinsekretion, hvilket reducerer faste- og postprandial-blodglucosekoncentrationerne.

Dapagliflozin er en meget potent (K_i : 0,55 nM) selektiv og reversibel hæmmer af natrium-glucose co-transporter 2 (SGLT2). Dapagliflozin blokerer reabsorption af filtreret glucose fra S1-segmentet af de renale tubuli, hvilket effektivt sænker blodglucose på en glucoseafhængig og insulinafhængig måde. Dapagliflozin forbedrer både faste- og postprandial plasmaglutose ved at reducere renal glucosereabsorption, hvilket fører til udskillelse af glucose i urinen. Den øgede glucoseudskillelse i urinen forårsaget af SGLT2-hæmning medfører osmotisk diurese og kan resultere i et fald i systolisk blodtryk.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerhed og virkning af fastdosis-kombinationen med metformin/saxagliptin/dapagliflozin blev evalueret i fem randomiserede, dobbeltblinde, aktiv/placebokontrollerede kliniske studier med voksne forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus. To studier med tillægsbehandling, som tilføjede enten dapagliflozin til saxagliptin plus metformin eller saxagliptin til dapagliflozin plus metformin, blev udført i 24 uger efterfulgt af en forlænget behandlingsperiode på 28 uger. I et studie, der varede i 24 uger, blev saxagliptin og dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin sammenlignet med saxagliptin eller dapagliflozin som tillægsbehandling til metformin. I et af to støttende studier blev behandling med saxagliptin og dapagliflozin sammenlignet med glimepirid hos patienter uden tilstrækkelig kontrol med metformin. I det andet studie blev behandling med saxagliptin og dapagliflozin sammenlignet med insulin glargin hos patienter uden tilstrækkelig kontrol med metformin med eller uden et sulfonylurinstof.

Glykæmisk kontrol

Tillægsbehandling med dapagliflozin til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på saxagliptin plus metformin

Et 24 ugers randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret studie med en 28 ugers forlængelse sammenlignede den sekventielle tilføjelse af 10 mg dapagliflozin til 5 mg saxagliptin og metformin med placebo til 5 mg saxagliptin (DPP-4 hæmmer) og metformin hos patienter med type 2-diabetes mellitus og utilstrækkelig glykæmisk kontrol ($HbA_{1c} \geq 7\%$ og $\leq 10,5\%$). 320 patienter blev randomiseret ligeligt til enten dapagliflozin i tillæg til saxagliptin plus metformin-behandlingsgruppen eller placebo plus saxagliptin plus metformin-behandlingsgruppen. Behandlingsgrupperne var forholdsmæssigt velafbalancerede med hensyn til demografi, patientkarakteristika, sygdomsbeskrivelse og anamnese. Den gennemsnitlige alder var 55,1 år, og 54,4 % af patienterne var kvinder. Den gennemsnitlige varighed af T2DM ved indgåelse i studiet var 7,6 år, og den gennemsnitlige *baseline* HbA_{1c} var 8,2 %. Alle patienterne havde fået en stabil dosis metformin (1.500 mg eller mere dagligt) i mindst 8 uger før screeningbesøget. 101 patienter havde fået en maksimal dosis af DPP4-hæmmer i mindst 8 uger før screeningbesøget og derefter skiftet til saxagliptin 5 mg i 8 uger forud for studiestart. De resterende 219 patienter begyndte at tage 5 mg saxagliptin 16 uger før studiestart.

Gruppen med dapagliflozin tilføjet successivt til saxagliptin og metformin opnåede statistisk signifikant (p -værdi $<0,0001$) større reduktioner i HbA_{1c} *versus* gruppen med placebo sekventielt tilføjet til saxagliptin plus metformin-gruppen ved uge 24 (se tabel 2). Effekten i HbA_{1c} observeret ved uge 24 blev opretholdt ved uge 52. De justerede middelværdier fra *baseline* i HbA_{1c} for dapagliflozin og saxagliptin plus metformin og placebo og saxagliptin plus metformin-grupperne var henholdsvis -0,74 % (95 % CI: -0,90, -0,57) og 0,07 % (95 % CI: -0,13, 0,27). Forskellen i den justerede gennemsnitlige ændring fra *baseline* til uge 52 mellem behandlingsgrupperne var -0,81 % (95 % CI: -1,06, -0,55).

Tillægsbehandling med saxagliptin til patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret på dapagliflozin plus metformin

Et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 24 ugers varighed udført hos patienter med type 2-diabetes mellitus og utilstrækkelig glykæmisk kontrol ($\text{HbA1c} \geq 7\%$ og $\leq 10,5\%$) på metformin og dapagliflozin alene sammenlignede den sekventielle tilføjelse af 5 mg saxagliptin til 10 mg dapagliflozin og metformin med tilføjelse af placebo til 10 mg dapagliflozin og metformin. 153 patienter blev randomiseret til behandlingsgruppen med saxagliptin som tilføjelse til dapagliflozin plus metformin, og 162 patienter blev randomiseret til behandlingsgruppen med placebo som tillæg til dapagliflozin plus metformin. Behandlingsgrupperne var forholdsmæssigt velafbalancerede med hensyn til demografi, patientkarakteristika, sygdomsbeskrivelse og anamnese. Den gennemsnitlige alder var 54,6 år og 52,7 % af patienterne var kvinder. Den gennemsnitlige varighed af T2DM ved indgåelse i studiet var 7,7 år, gennemsnitlig *baseline* HbA1c på 7,9 %. Patienterne havde fået en stabil dosis metformin (1.500 mg eller mere dagligt) i mindst 8 uger før screeningsbesøg og blev derefter behandlet med metformin og dapagliflozin 10 mg i 10 uger forud for studiestart.

Gruppen med saxagliptin 5 mg i sekventielt tillæg til dapagliflozin 10 mg og metformin opnåede statistisk signifikant ($p\text{-værdi} < 0,0001$) større reduktion i HbA1c *versus* gruppen med placebo med sekventiel tilføjelse af dapagliflozin plus metformin ved uge 24 (se tabel 2). Virkningen på HbA1c observeret ved uge 24 blev opretholdt til uge 52. Ved uge 52 var de justerede gennemsnitlige ændringer fra *baseline* i HbA1c i saxagliptin og dapagliflozin plus metformin- og placebo og dapagliflozin plus metformin-gruppen henholdsvis -0,38% (95% CI: -0,53, -0,22) og 0,05% (95% CI: -0,11, 0,20). Forskellen i den justerede gennemsnitsændring fra *baseline* til uge 52 mellem behandlingsgrupperne var -0,42 % [95 % CI: -0,64, -0,20].

Tabel 2. HbA1c-ændring fra *baseline* ved uge 24, eksklusive data efter nødmedicin for randomiserede forsøgspersoner - studie MB102129 og CV181168

Effekt-parameter	Sekventiel tillægsbehandling i kliniske studier			
	Studie MB102129		Studie CV181168	
	Dapagliflozin 10 mg i tillæg til saxagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†]	Placebo + saxagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†]	Saxagliptin 5 mg i tillæg til dapagliflozin 10 mg + metformin (N=153) [†]	Placebo + dapagliflozin 10 mg + metformin (N=162) [†]
HbA1c (%) ved uge 24*				
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,24	8,16	7,95	7,85
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret gennemsnit [‡]) (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)
Forskel i HbA1c-effekt Justeret gennemsnit (95 % CI) p-værdi	-0,72 (-0,91; -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52; -0,18) < 0,0001	

* LRM = Longitudinalt gentagne målinger (ved brug af værdier før nødmedicin).

[†] N er antallet af randomiserede og behandlede patienter med *baseline* og mindst 1 post-*baseline* effektmåling.

[‡] Mindste kvadrater gennemsnit justeret for *baseline*-værdi.

Andel af patienter, der opnåede HbA1c < 7 % i *studiet MB102129* og *studiet CV181168*

Andelen af patienter, der opnåede HbA1c < 7,0 % ved uge 24 i tillægsbehandling med dapagliflozin 10 mg til saxagliptin 5 mg plus metformin var højere i dapagliflozin 10 mg og saxagliptin 5 mg plus

metformin-gruppen 38,0 % (95 % CI [30,9, 45,1]) sammenlignet med placebo plus saxagliptin 5 mg plus metformin-gruppen 12,4 % (95 % CI [7,0, 17,9]). Effekten i HbA1c observeret i uge 24 blev opretholdt i uge 52. Den justerede procent af forsøgspersoner med HbA1c <7,0 % i uge 52 var 29,4 % i gruppen dapagliflozin og saxagliptin plus metformin og 12,6 % i placebo og saxagliptin plus metformin-gruppen. Den justerede procentvise forskel i uge 52 mellem behandlingsgrupperne var 16,8 %.

Andelen af patienter, der opnåede HbA1c <7 % i uge 24 for tillægsbehandling med saxagliptin 5 mg til dapagliflozin 10 mg plus metformin var højere i saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg plus metformin-gruppen 35,3 % (95 % CI [28,2, 42,2]) sammenlignet med placebo plus dapagliflozin 10 mg plus metformin-gruppen 23,1 % (95 % CI [16,9, 29,3]). Effekten i HbA1c observeret i uge 24 blev opretholdt i uge 52. Den justerede procent af forsøgspersoner med HbA1c <7,0 % i uge 52 var 29,3 % i gruppen af saxagliptin og dapagliflozin plus metformin og 13,1 % i placebo og dapagliflozin plus metformin-gruppen. Den justerede forskel i procent ved uge 52 mellem behandlingsgrupperne var 16,2 %.

Behandling med saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg til patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med metformin

I alt 534 voksne patienter med type 2-diabetes mellitus og utilstrækkelig glykæmisk kontrol på monoterapi med metformin (HbA1c $\geq$ 8 % og $\leq$ 12 %) deltog i dette randomiserede, dobbeltblindede superioritetsstudie med aktiv komparator kontrol af 24 ugers varighed, som sammenlignede kombinationen med saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg som tillægsbehandling til metformin *versus* saxagliptin 5 mg (DPP-4-hæmmer) eller dapagliflozin 10 mg (SGLT2-hæmmer) som tillægsbehandling til metformin. Behandlingsgrupperne var forholdsmæssigt velafbalancerede med hensyn til demografi, patientkarakteristika, sygdomsbeskrivelse og anamnese. Den gennemsnitlige alder var 53,8 år, og 49,8 % af patienterne var kvinder. Den gennemsnitlige varighed af T2DM ved indgåelse i studiet var 7,6 år, gennemsnitlig *baseline* HbA1c på 8,94 %, og patienterne havde været på en stabil dosis af metformin (1.500 mg eller mere dagligt) i mindst 8 uger før screeningbesøget. Patienterne blev randomiseret til en af tre dobbeltblindede behandlingsgrupper, hvor de fik saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg som tillægsbehandling til metformin, saxagliptin 5 mg og placebo som tillægsbehandling til metformin eller dapagliflozin 10 mg og placebo som tillægsbehandling til metformin.

Saxagliptin og dapagliflozin-gruppen opnåede betydeligt større reduktion i HbA1c *versus* både saxagliptin-gruppen og dapagliflozin-gruppen efter 24 uger (se tabel 3).

Tabel 3. HbA1c ved uge 24 i det aktivt kontrollerede studie, der sammenlignede kombinationen af saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg som tillægsbehandling til metformin med enten saxagliptin 5 mg eller dapagliflozin 10 mg som tillægsbehandling til metformin

Effektparameter	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 [†]	Saxagliptin 5 mg + metformin N=176 [†]	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 [†]
HbA1c (%) ved uge 24*			
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,93	9,03	8,87
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret gennemsnit [‡]) (95 % konfidensinterval [CI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)

Forskel fra saxagliptin + metformin (justeret gennemsnit [‡]) (95 % CI)	-0,59 [§] (-0,81; -0,37)	-	-
Forskel fra dapagliflozin + metformin (justeret gennemsnit [‡]) (95 % CI)	-0,27 [¶] (-0,48; -0,05)	-	-

* LRM = Longitudinalt gentagne målinger under anvendelse af værdier før behandling med nødmedicin.

† Randomiserede og behandlede patienter.

‡ Mindste kvadraters gennemsnit justeret for *baseline*-værdi.

§ p-værdi <0,0001.

¶ p-værdi = 0,0166.

Størstedelen af patienterne i dette studie havde *baseline* HbA1c > 8 % (se tabel 4). Kombinationen af saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg i tillæg til metformin udviste konsekvent større reduktioner i HbA1c uanset *baseline* HbA1c i sammenligning med saxagliptin 5 mg eller dapagliflozin 10 mg alene i tillæg til metformin. I en separat præspecificeret subgruppeanalyse var de gennemsnitlige reduktioner i HbA1c i forhold til *baseline* generelt større for patienter med højere HbA1c-værdier ved *baseline*.

Tabel 4. HbA1c-subgruppeanalyse ved uge 24 med randomiserede forsøgspersoner ved *baseline* HbA1c

Behandling	Justeret gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> HbA1c		
	< 8,0 %	≥ 8 % til < 9,0 %	≥ 9,0 %
Saxagliptin + dapagliflozin + metformin Justeret gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (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 Justeret gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (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 Justeret gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (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 = antal forsøgspersoner med alle *baseline*-værdier og en uge 24-værdi.

Andel af patienter, der opnåede HbA1c < 7 %

41,4 % (95 % CI: 34,5,48,2) af patienterne i saxagliptin 5 mg og dapagliflozin

10 mg-kombinationsgruppen opnåede HbA1c-niveauer under 7 % sammenlignet med 18,3 % (95 % CI: 13,0,23,5) patienter i saxagliptin 5 mg-gruppen og 22,2 % (95 % CI: 16,1,28,3) i dapagliflozin 10 mg-gruppen i uge 24.

Behandling med saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg i sammenligning med glimepirid hos patienter, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på metformin

Et 52 ugers randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret, parallelgruppestudie med en blindet 104 ugers forlængelse sammenlignede én gang dagligt saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg plus metformin med glimepirid (et sulfonylurinstof) optitreret 1-6 mg plus placebo med metformin hos T2DM-patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol ($HbA1c \geq 7,5\%$ og $\leq 10,5\%$) alene på metformin. Patienterne på glimepirid/placebo-dosis blev optitreret startende med 1 mg dagligt over 12 uger til optimal glykæmisk effekt (FPG $<6,1$ mmol/l) eller den højest tålelige dosis. Derefter blev glimepirid/placebo-dosis holdt konstant, bortset fra nedtitrering for at forhindre hypoglykæmi.

I uge 52 var den justerede middelhændring i $HbA1c$ fra *baseline* $-1,35\%$ for gruppen med saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg plus metformin (N=218) sammenlignet med $-0,98\%$ for gruppen med glimepirid plus metformin (N=212) (forskelle $-0,37\%$, 95 % CI $[-0,57, -0,18]$, $p < 0,001$).

Behandling med saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg sammenlignet med insulin glargin hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på metformin med eller uden sulfonylurinstof

Et 24-ugers randomiseret, open-label, aktivt kontrolleret, parallelgruppestudie med en 28 ugers forlængelse sammenlignede oral saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg + metformin én gang dagligt med eller uden et sulfonylurinstof med titreret, subkutan insulin glargin plus metformin med eller uden et sulfonylurinstof hos T2DM-patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol ($HbA1c \geq 8,0\%$ og $\leq 12,0\%$).

I uge 24 var den justerede middelhændring i $HbA1c$ fra *baseline* $-1,67\%$ for gruppen med saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg plus metformin med eller uden SU (N=319), hvilket var lige så godt i forhold til ændringen på $-1,54\%$ i gruppen med insulin glargin plus metformin med eller uden SU (N=312) (forskelle $-0,13\%$, 95 % CI $[-0,30, 0,03]$).

Legemsvægt

Kombinationsbehandling med saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg sammenlignet med glimepirid hos T2DM-patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol med metformin alene resulterede i signifikant forskel i den gennemsnitlige ændring af kropsvægt ved uge 52. Den justerede gennemsnitlige ændring fra *baseline* var $-3,11$ kg (95 % CI $[-3,65, -2,57]$) for saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg plus metformin-gruppen og $0,95$ kg (95 % CI $[0,38, 1,51]$) for glimepirid plus metformin-gruppen. Forskellen i gennemsnitlig legemsvægt mellem behandlingsgrupperne var $-4,06$ kg (95 % CI $[-4,84, -3,28]$ $p < 0,001$) i uge 52.

Kombinationen af saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg plus metformin, med eller uden et sulfonylurinstof, sammenlignet med behandling med insulin glargin og metformin, med eller uden et SU, resulterede i signifikant forskel i ændring af kropsvægt ved uge 24. Den gennemsnitlige ændring fra *baseline* var $-1,50$ kg (95 % CI $[-1,89, -1,11]$) for saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg, plus metformin-gruppen, mod $2,14$ kg (95 % CI $[1,75, 2,54]$) i insulin glargin plus metformin-gruppen. Forskellen i gennemsnitlig legemsvægt mellem behandlingsgrupperne var $-3,64$ kg (95 % CI $[-4,20, -3,09]$ $p < 0,001$).

I studiet af samtidig tilføjelse af saxagliptin og dapagliflozin var den justerede gennemsnitlige ændring fra *baseline* i legemsvægt ved uge 24 (undtagen data efter nødbehandling) $-2,05$ kg (95 % CI $[-2,52, -1,58]$) i saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg plus metformin-gruppen og $-2,39$ kg (95 % CI $[-2,87, -1,91]$) i dapagliflozin 10 mg plus metformin-gruppen, mens saxagliptin 5 mg plus metformin-gruppen ikke havde nogen ændring ($0,00$ kg) (95 % CI $[-0,48, 0,49]$).

Blodtryk

I studiet MB102129 og studiet CV181168 medførte behandling med Qtrilmet ændringer fra *baseline* systolisk blodtryk i intervallet fra $-1,3$ til $-2,2$ mmHg og i diastolisk blodtryk i intervallet fra $-0,5$ til $-1,2$ mmHg, forårsaget af Qtrilmets lette diuretiske virkning. Den beskedne blodtryksænkende virkning var konsistent over tid, og det samme antal forsøgspersoner havde systolisk blodtryk < 130 mmHg eller diastolisk blodtryk < 80 mmHg i uge 24 på tværs af behandlingsgrupperne.

I studiet sammenlignes samtidig behandling med saxagliptin og dapagliflozin med glimepirid hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på metformin alene. Faldet i systolisk blodtryk ved uge 52 i saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg plus metformin-gruppen (-2,6 mmHg 95 % CI [-4,4, -0,8]) var større end i glimepirid plus metformin-gruppen (1,0 mmHg 95 % CI [-0,9, 2,9]). Forskellen i gennemsnitlig systolisk blodtryk mellem behandlingsgrupperne var -3,6 mmHg (95 % CI [-6,3, -1,0] p = 0,007).

Kardiovaskulær sikkerhed

I den samlede sikkerhedsanalyse blev kardiovaskulære (CV) hændelser, der blev vurderet og bekræftet som værende CV-bivirkninger, rapporteret hos i alt 1,0 % af forsøgspersonerne i saxagliptin plus dapagliflozin plus metformin-gruppen, hos 0,6 % i saxagliptin plus metformin-gruppen og hos 0,9 % i dapagliflozin plus metformin-gruppen.

Metformin

Det prospektive randomiserede studie (UKPDS) har etableret den langsigtede fordel ved intensiv blodglucosekontrol i type 2-diabetes. Analyse af resultaterne for overvægtige patienter behandlet med metformin efter fejlslagen diæt alene viste:

- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for diabetesrelateret komplikation i metformin-gruppen (29,8 hændelser/1.000 patientår) *versus* diæt alene (43,3 hændelser/1.000 patientår), p = 0,0023, og *versus* kombinationen sulfonylurinstof og insulin monoterapi-grupperne (40,1 hændelser/1.000 patientår), p = 0,0034
- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for diabetesrelateret dødelighed: metformin 7,5 hændelser/1.000 patientår, diæt alene 12,7 hændelser/1.000 patientår, p = 0,017
- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for total dødelighed: metformin 13,5 hændelser/1.000 patientår *versus* diæt alene 20,6 hændelser/1.000 patientår (p = 0,011) og *versus* kombinationen sulfonylurinstof og insulin monoterapi-grupperne 18,9 hændelser/1.000 patientår (p = 0,021)
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for myokardieinfarkt: metformin 11 hændelser/1.000 patientår, diæt alene 18 hændelser/1.000 patientår (p = 0,01).

Saxagliptin – vurdering af vaskulære resultater registreret hos patienter med diabetes mellitus – trombolys ved myokardieinfarkt (SAVOR)-studiet

SAVOR var et studie af kardiovaskulære resultater hos 16.492 patienter med HbA1c $\geq$ 6,5 % og $<$ 12 % (12.959 med diagnosticeret kardiovaskulær sygdom; 3.533 kun med multiple risikofaktorer), som blev randomiseret til saxagliptin (n=8.280) eller placebo (n=8.212) som tillæg til regional standardbehandling af HbA1c og kardiovaskulære risikofaktorer. Studiepopulationen inkluderede patienter $\geq$ 65 år (n=8.561) og $\geq$ 75 år (n=2.330) med normal eller let nedsat nyrefunktion (n=13.916) samt moderat (n=2.240) eller svært (n=336) nedsat nyrefunktion.

De primære endepunkter for sikkerhed (non-inferioritet) og virkning (superioritet) var et sammensat endepunkt bestående af tiden til første forekomst af en af følgende alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (MACE): kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt eller ikke-dødelig iskæmisk apopleksi.

Efter en gennemsnitlig opfølgning på 2 år opfyldte studiet sit primære endepunkt for sikkerhed, idet det påviste, at saxagliptin ikke øger den kardiovaskulære risiko hos patienter med type 2-diabetes sammenlignet med placebo, når det føjes til eksisterende baggrundsbehandling.

Der blev ikke observeret nogen fordele for MACE eller totalmortalitet.

En komponent i det sekundære sammensatte endepunkt, hospitalsindlæggelse for hjertesvigt, forekom hyppigere i saxagliptin-gruppen (3,5 %) sammenlignet med placebo-gruppen (2,8 %), med nominel statistisk signifikans til fordel for placebo [HR = 1,27; (95 % CI: 1,07,1,51); p = 0,007]. Klinisk relevante faktorer, der er prædiktive for øget relativ risiko med saxagliptinbehandling, kunne ikke med sikkerhed identificeres. Forsøgspersoner med højere risiko for hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt

kunne uanset tildeling af behandling identificeres ved kendte risikofaktorer for hjertesvigt såsom *baseline*-anamnese med hjertesvigt eller nedsat nyrefunktion. Forsøgspersoner i saxagliptin-gruppen, som havde hjertesvigt eller nedsat nyrefunktion i anamnesen ved *baseline*, havde imidlertid ikke en øget risiko i forhold til placebo for de primære og sekundære sammensatte endepunkter eller totalmortalitet.

Et andet sekundært endepunkt, totalmortalitet, blev nået af 5,1 % i saxagliptin-gruppen og af 4,6 % i placebo-gruppen. Kardiovaskulær død var jævnt fordelt i behandlingsgrupperne. Der var en numerisk ulighed i ikke-kardiovaskulære dødsfald med flere hændelser i saxagliptin-gruppen (1,8 %) end i placebo-gruppen (1,4 %) [HR=1,27; (95 % CI: 1,00-1,62); p = 0,051].

Dapagliflozin

Der blev udført en klinisk metaanalyse af kardiovaskulære hændelser. I det kliniske program havde 34,4 % af patienterne en hjerte-kar-sygdom i anamnesen (foruden hypertension) ved *baseline* og 67,9 % havde hypertension. Hazard ratio ved sammenligning af dapagliflozin og komparator var 0,79 (95 % CI: 0,58, 1,07), hvilket indikerer, at dapagliflozin i denne analyse ikke er forbundet med en stigning i kardiovaskulær risiko hos patienter med type 2-diabetes mellitus. Kardiovaskulær død, MI og slagtilfælde blev observeret med en hazard ratio på 0,77 (95 % CI: 0,54, 1,10).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Qtrilmet i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af type 2-diabetes (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der er bekræftet bioækvivalens mellem Qtrilmet tabletter og de enkelte komponenter (metformin, modificeret frigivelse, saxagliptin og dapagliflozin) hos raske forsøgspersoner, når de gives sammen med mad.

Absorption

Metformin: Efter en enkelt oral dosis af metformin tablet med forlænget frigivelse, opnås C_{max} med en medianværdi på 7 timer og et interval på 4 til 8 timer. Omfanget af absorption (målt ved AUC) af metformin tabletter med forlænget frigivelse steg med ca. 50 %, når det blev givet sammen med mad. Der var ingen effekt af mad på C_{max} og T_{max} af metformin.

Saxagliptin: Saxagliptin absorberes hurtigt efter oral administration ved faste, og maksimale plasmakoncentrationer (C_{max}) af saxagliptin og hovedmetabolitten opnås inden for henholdsvis 2 og 4 timer (T_{max}). C_{max} og AUC for saxagliptin og hovedmetabolitten øges proportionalt med stigningen i saxagliptin-dosis, og dosis-proportionalitet blev observeret ved doser på op til 400 mg. Efter en enkelt 5 mg oral dosis saxagliptin hos raske forsøgspersoner var den gennemsnitlige plasma-AUC for saxagliptin og hovedmetabolitten henholdsvis 78 ng t/ml og 214 ng t/ml. Den tilsvarende plasma- C_{max} var henholdsvis 24 ng/ml og 47 ng/ml. Den intraindividuelle variationskoefficient for saxagliptin C_{max} og AUC var mindre end 12 %.

Dapagliflozin: Dapagliflozin absorberes hurtigt og godt efter oral indgivelse. Den maksimale plasmakoncentration af dapagliflozin (C_{max}) opnås som regel inden for 2 timer efter indgivelse ved faste. Geometrisk gennemsnitlig C_{max} og AUC_{τ} ved *steady state* for dapagliflozin efter én daglig 10 mg dosis dapagliflozin var henholdsvis 158 ng/ml og 628 ng t/ml. Den absolutte orale biotilgængelighed af dapagliflozin efter indgivelse af en dosis på 10 mg er 78 %. Fødevarer har relativt beskedne virkninger på farmakokinetikken af dapagliflozin hos raske forsøgspersoner. Administration med et fedtholdigt måltid nedsætter dapagliflozin C_{max} med op til 50 % og forlænget T_{max} med ca. 1 time, men ændrer ikke AUC sammenlignet med fastende tilstand. Disse ændringer anses ikke for at være af nogen klinisk betydning.

Fordeling

Metformin: Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin fordeler sig til erythrocytterne. Blodpeak er lavere end plasmapeak og vises omtrent på samme tid. De røde blodlegemer repræsenterer sandsynligvis et sekundært fordelingsrum. Den gennemsnitlige V_d lå mellem 63-276 l.

Saxagliptin: *In vitro*-proteinbinding af saxagliptin og dets hovedmetabolit i humant serum er ubetydelig. Derfor forventes ændringer i blodproteinniveauer ved forskellige sygdomstilstande (f.eks. nedsat nyre- eller leverfunktion) ikke at ændre fordelingen af saxagliptin. Fordelingsvolumen af saxagliptin var 205 l.

Dapagliflozin: Dapagliflozin er ca. 91 % proteinbundet. Proteinbindingen blev ikke ændret ved forskellige sygdomstilstande (f.eks. nedsat nyre- eller leverfunktion). Den gennemsnitlige fordelingsvolumen for dapagliflozin ved *steady state* er 118 l.

Biotransformation

Metformin: Metformin udskilles uændret i urinen. Ingen metabolitter er blevet identificeret hos mennesker.

Saxagliptin: Biotransformationen af saxagliptin medieres primært af cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Saxagliptins aktive hovedmetabolit, 5-OH-saxagliptin, er også en selektiv, reversibel, kompetitiv DPP-4-hæmmer, halvt så potent som saxagliptin.

I *in vitro*-studier hverken hæmmede saxagliptin og dens hovedmetabolit hverken CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4 eller inducerede CYP1A2, 2B6, 2C9 eller 3A4.

Dapagliflozin: Dapagliflozin metaboliseres i udstrakt grad, primært til dapagliflozin-3-O-glukuronid, som er en inaktiv metabolit. Dapagliflozin-3-O-glukuronid eller andre metabolitter bidrager ikke til den glucosesænkende virkning. Dannelse af dapagliflozin 3-O-glukuronid medieres af UGT1A9, et enzym, der findes i lever og nyrer, og CYP-medieret metabolisme var en mindre vigtig metaboliseringsvej hos mennesker.

I *in vitro*-studier hverken hæmmede dapagliflozin cytochrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 eller inducerede CYP1A2, CYP2B6 eller CYP2A4. Derfor forventes dapagliflozin ikke at ændre den metaboliske clearance af co-administrerede lægemidler, der metaboliseres af disse enzymer.

Elimination

Metformin: Renal clearance af metformin er > 400 ml/min, hvilket indikerer at metformin elimineres ved glomerulær filtrering og tubulær sekretion. Efter en oral dosis er den tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid ca. 6,5 timer.

Saxagliptin: De gennemsnitlige terminale plasmahalveringstider ($t_{1/2}$) for saxagliptin og dets hovedmetabolit er henholdsvis 2,5 timer og 3,1 timer, og gennemsnitlig $t_{1/2}$ for plasma-DPP-4-hæmning er 26,9 timer. Saxagliptin elimineres både via nyrer og lever. Efter en enkeltdosis på 50 mg ^{14}C -saxagliptin blev henholdsvis 24 %, 36 % og 75 % af dosis udskilt i urinen som saxagliptin, hovedmetabolit, og total radioaktivitet. Den gennemsnitlige renale clearance af saxagliptin (~230 ml/min) var højere end den gennemsnitlige estimerede glomerulære filtrationshastighed (~120 ml/min), hvilket tyder på en vis aktiv renal udskillelse.

Dapagliflozin: Den gennemsnitlige terminale halveringstid i plasma ($t_{1/2}$) for dapagliflozin var 12,9 timer efter en enkelt oral dosis af dapagliflozin 10 mg til raske forsøgspersoner. Den gennemsnitlige totale systemiske clearance af dapagliflozin indgivet intravenøst var 207 ml/min. Dapagliflozin og relaterede metabolitter elimineres primært via udskillelse i urinen med mindre end 2 % som uomdannet dapagliflozin.

Linearitet

Metformin: Ved steady state er AUC og $C_{\max}$ mindre end dosisproportionale for metformin med forlænget frigivelse i intervallet 500 til 2.000 mg administreret én gang dagligt.

Saxagliptin: $C_{\max}$ og AUC for saxagliptin og hovedmetabolitten stiger proportionalt med saxagliptindosis. Der er ikke observeret betydelig akkumulering af hverken saxagliptin eller hovedmetabolitten ved gentagne doseringer én gang dagligt på noget dosisniveau. Der blev ikke observeret dosis- eller tidsafhængighed i clearance af saxagliptin eller hovedmetabolitten i løbet af 14 dages dosering én gang dagligt af saxagliptin i doser fra 2,5 mg til 400 mg.

Dapagliflozin: Eksponeringen for dapagliflozin øgedes proportionalt med stigningen i dapagliflozindosis over intervallet fra 0,1 til 500 mg, og dets farmakokinetik ændredes ikke over tid ved gentagen daglig dosis i op til 24 uger.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Metformin: De tilgængelige data hos personer med moderat nedsat nyrefunktion er begrænsede, og der kan ikke laves nogen pålidelig estimering af den systemiske eksponering for metformin i denne undergruppe sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Hos patienter med nedsat nyrefunktion forlænges halveringstiden for metformin i plasma og blod, og den renale clearance reduceres, hvilket fører til øgede niveauer af metformin i plasma (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Saxagliptin: Efter en enkelt saxagliptin-dosis til forsøgspersoner med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (eller ESRD), klassificeret på baggrund af kreatininclearance, var den gennemsnitlige AUC for saxagliptin henholdsvis 1,2 og op til 2,1 og 4,5 gange højere end AUC hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion. AUC for 5-OH-saxagliptin var også øget. Graden af nyrefunktionsnedsættelse havde ingen indvirkning på $C_{\max}$ for saxagliptin eller hovedmetabolitten.

Dapagliflozin: Ved steady state (20 mg dapagliflozin én gang dagligt i 7 dage) havde forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus og let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (bestemt ved iohexol-plasmaclearance) gennemsnitlige systemiske eksponeringer for dapagliflozin, der var henholdsvis 32 %, 60 % og 87 % højere end hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus og normal nyrefunktion. Udskillelsen af glucose i urinen over 24 timer ved steady state var stærkt afhængig af nyrefunktionen, og der blev udskilt 85, 52, 18 og 11 g glucose/dag af forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus og normal nyrefunktion eller henholdsvis let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Indvirkningen af hæmodialyse på eksponering for dapagliflozin er ukendt.

Nedsat leverfunktion

Metforminhydrochlorid: Der er ikke udført farmakokinetiske studier af metformin hos patienter med nedsat leverfunktion.

Saxagliptin: Hos patienter med let (Child-Pugh klasse A), moderat (Child-Pugh klasse B) eller svært (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion var eksponeringen af saxagliptin henholdsvis 1,1, 1,4 og 1,8 gange højere, og eksponeringen af BMS-510849 (saxagliptinmetabolit) var henholdsvis 22 %, 7 % og 33 % lavere, end observeret hos raske personer.

Dapagliflozin: Hos forsøgspersoner med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B) var den gennemsnitlige $C_{\max}$ og AUC for dapagliflozin op til henholdsvis 12 % og 36 % højere sammenlignet med tilsvarende raske kontrolpersoner. Disse forskelle blev ikke betragtet som klinisk relevante. Hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) var den gennemsnitlige $C_{\max}$ og AUC for dapagliflozin henholdsvis 40 % og 67 % højere end hos tilsvarende raske kontrolpersoner.

Ældre

Metforminhydrochlorid: Begrænsede data fra kontrollerede farmakokinetiske studier af metformin hos raske, ældre forsøgspersoner tyder på, at total plasma clearance af metformin er nedsat, halveringstiden forlænget, og $C_{\max}$ er forøget sammenlignet med raske unge forsøgspersoner. Ud fra disse data ser det ud til, at ændringen i metformins farmakokinetik med alderen primært skyldes ændring i nyrefunktionen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Saxagliptin: Ældre patienter (65-80 år) har omkring 60 % højere saxagliptin-AUC end yngre patienter (18-40 år). Dette anses ikke som klinisk relevant.

Dapagliflozin: Der er ingen klinisk relevant stigning i eksponeringen baseret på alder alene hos forsøgspersoner op til 70 år. Der kan dog forventes en øget eksponering på grund af den aldersrelaterede reduktion i nyrefunktionen. Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at drage konklusioner vedrørende eksponeringen hos patienter > 70 år.

Køn

Metforminhydrochlorid: Metformins farmakokinetiske parametre varierede ikke signifikant mellem raske personer og patienter med type 2-diabetes, når de blev analyseret efter køn (mænd = 19, kvinder = 16). Tilsvarende var den anti-hyperglykæmiske virkning af metformin sammenlignelig hos mænd og kvinder i kontrollerede kliniske undersøgelser hos patienter med type 2-diabetes.

Saxagliptin: Kvinder havde ca. 25 % højere systemisk eksponering for saxagliptin. Der blev ikke observeret klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for saxagliptin mellem kvinder og mænd.

Dapagliflozin: Det gennemsnitlige dapagliflozin-AUC₀₋₂₄ hos kvinder blev vurderet til at være ca. 22 % højere end hos mænd.

Race

Metforminhydrochlorid: Der er ikke foretaget undersøgelser af metformins farmakokinetiske parametre efter race.

Saxagliptin: Race blev ikke identificeret som en statistisk signifikant kovariat for den tilsyneladende clearance af saxagliptin eller metabolitten.

Dapagliflozin: Der var ingen klinisk relevante forskelle i systemiske eksponeringer mellem den hvide, sorte eller asiatiske race.

Legemsvægt

Saxagliptin: Legemsvægt havde en lille indfyldelse på saxagliptineksponeringen uden klinisk relevans. Kvinder havde ca. 25 % højere værdier for systemisk eksponering for saxagliptin; denne forskel anses ikke for klinisk relevant.

Dapagliflozin: Det er vist, at eksponeringen for dapagliflozin falder med øget vægt. Som følge heraf kan patienter med lav vægt have en noget højere eksponering og patienter med høj vægt en noget lavere eksponering. Forskellene i eksponering blev dog ikke betragtet som klinisk relevante.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Hverken non-kliniske studier af metformin, saxagliptin eller dapagliflozin viser nogen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogenicitet.

Saxagliptin: Saxagliptin medførte reversible hudlæsioner (sårskorper, ulcerationer og nekrose) på ekstremiteterne (hale, fingre/tæer, skrotum og/eller næse) hos cynomolgusaber. Nul-effekts-dosis (NOEL) for læsionerne er 1 og 2 gange den humane eksponering af henholdsvis saxagliptin og hovedmetabolitten ved den anbefalede humane dosis (RHD) på 5 mg/dag. Den kliniske relevans af hudlæsionerne kendes ikke, og der er ikke observeret hudlæsioner hos mennesker.

Immunrelaterede fund af minimal, ikke-progressiv, lymfoid hyperplasi i milt, lymfeknuder og knoglemarv uden negative følgevirkninger er rapporteret hos alle arter testet ved eksponeringer begyndende ved 7 gange RHD.

Saxagliptin forårsagede gastrointestinal toksicitet hos hunde, inklusive blodig/slimet afføring og enteropati ved højere doser med NOEL 4 og 2 gange den humane eksponering for henholdsvis saxagliptin og hovedmetabolitten ved RHD. Effekten på afkommets legemsvægt blev observeret indtil dag 92 og 120 postnalt hos henholdsvis hun- og hanrotter.

Der er ikke udført non-kliniske studier med kombinationen metformin/saxagliptin/dapagliflozin.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Metformin: Dyrestudier med metformin indikerer ikke skadelige virkninger med hensyn til graviditet, embryonal eller føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling.

Saxagliptin: Saxagliptin påvirkede fertiliteten hos han- og hunrotter ved høje doser, som frembragte åbenlyse tegn på toksicitet. Saxagliptin var ikke teratogent hos rotter eller kaniner i nogen af de doser, som blev undersøgt. Hos rotter forårsagede høje doser saxagliptin en nedsat ossifikation (en udviklingsforsinkelse) af det føtale pelvis og nedsat føtalvægt (ved maternel toksicitet) med NOEL 303 og 30 gange den humane eksponering for henholdsvis saxagliptin og hovedmetabolitten ved RHD. Hos kaniner var effekten af saxagliptin begrænset til mindre skeletale ændringer, som udelukkende blev observeret ved maternelt toksiske doser (NOEL 158 og 224 gange den humane eksponering for henholdsvis saxagliptin og hovedmetabolitten ved RHD). I præ- og postnatale udviklingsstudier hos rotter medførte saxagliptin nedsat fødselsvægt ved maternelt toksiske doser, med NOEL 488 og 45 gange den humane eksponering for henholdsvis saxagliptin og hovedmetabolitten ved RHD. Virkningen på afkommets legemsvægt blev observeret indtil dag 92 og 120 postnalt hos henholdsvis hun- og hanrotter.

Dapagliflozin: Direkte indgivelse af dapagliflozin til unge rotter under afvænning og indirekte eksponering i den sene drægtighed (svarende til andet og tredje trimester af graviditeten hos mennesker hvad angår nyreudviklingen) og under diegivning er hver især forbundet med øget forekomst og/eller øget sværhedsgrad af dilatation af nyrebækken og -tubuli hos afkommet.

I et studie med unge dyr, hvor dapagliflozin blev doseret direkte til unge rotter fra dag 21 postnalt til dag 90, blev der rapporteret dilatation af nyrebækken og -tubuli (med en dosisrelateret stigning i nyrevægt og makroskopisk forstørrede nyrer) ved alle dosisniveauer. Ungernes eksponering ved den lavest testede dosis var ≥ 15 gange den maksimalt anbefalede humane dosis. Dilatation af nyrebækken og -tubuli observeret hos unge dyr var ikke fuldt reversibel inden for en restitutionperiode på ca. 1 måned.

Dapagliflozin blev doseret til moderrotter fra gestationsdag 6 til og med dag 21 postnalt, og unger blev indirekte eksponeret *in utero* og igennem hele dieperioden. Der blev observeret øget forekomst eller sværhedsgrad af dilatation af nyrebækkenet hos voksent afkom af behandlede moderdyr, dog kun ved den højeste testede dosis (ved eksponeringer for dapagliflozin hos moderdyr og unger på henholdsvis 1.415 gange og 137 gange de humane værdier ved den maksimale anbefalede humane dosis [MRHD]). Yderligere udviklingstoksicitet var begrænset til dosisrelateret reduktion af ungeres legemsvægt og blev kun observeret ved doser ≥ 15 mg/kg/dag (forbundet med eksponeringer af ungerne på ≥ 29 gange de humane værdier ved MRHD). Maternel toksicitet blev kun påvist ved den højeste testede dosis og var begrænset til forbigående reduktion i legemsvægt og foderindtagelse ved dosering. NOAEL for udviklingstoksicitet er forbundet med en maternel systemisk eksponering, som

er 19 gange den humane værdi ved MRHD.

I studier af embryo-føtal udvikling hos kaniner medførte dapagliflozin hverken maternal eller udviklingsmæssig toksicitet ved nogen af de testede doser; den højeste testede dosis svarede til en systemisk eksponering på 1.191 gange MRHD. Hos rotter var dapagliflozin hverken embryoletalt eller teratogent ved eksponeringer op til 1.441 gange de humane værdier ved MRHD.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Carmellosenatrium (E466)
Crospovidon (E1202)
Hypromellose (E464)
Lactose
Magnesiumstearat (E470b)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460i)
Silica, dental (E551)

Filmovertæk

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg depottabletter:

Macrogol (E1521)
Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Talcum (E553b)
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg depottabletter:

Macrogol (E1521)
Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Talcum (E553b)
Sort jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

PVC/PCTFE/alublister
Holdbarhed: 2 år

PA/alu/PVC/alublister
Holdbarhed: 30 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

PVC/PCTFE/alublister
Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

PA/alu/PVC/alublister

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PCTFE/alublister

Pakningsstørrelse med 14, 28, 56 og 196 depottabletter i kalenderblister.

Pakningsstørrelse med 14, 28, 56, 60 og 196 depottabletter i kalenderblister.

PA/alu/PVC/alublister

Pakningsstørrelse med 14, 28, 56, 60 og 196 depottabletter i blister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg depottabletter

PVC/PCTFE/alublister

EU/1/19/1401/001 14 depottabletter

EU/1/19/1401/002 28 depottabletter

EU/1/19/1401/003 56 depottabletter

EU/1/19/1401/004 60 depottabletter

EU/1/19/1401/005 196 depottabletter

EU/1/19/1401/006 14 depottabletter (kalenderblister)

EU/1/19/1401/007 28 depottabletter (kalenderblister)

EU/1/19/1401/008 56 depottabletter (kalenderblister)

EU/1/19/1401/009 196 depottabletter (kalenderblister)

PA/alu/PVC/alublister

EU/1/19/1401/010 14 depottabletter

EU/1/19/1401/011 28 depottabletter

EU/1/19/1401/012 56 depottabletter

EU/1/19/1401/013 60 depottabletter

EU/1/19/1401/014 196 depottabletter

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg depottabletter

PVC/PCTFE/alublister

EU/1/19/1401/015 14 depottabletter

EU/1/19/1401/016 28 depottabletter

EU/1/19/1401/017 56 depottabletter

EU/1/19/1401/018 60 depottabletter

EU/1/19/1401/019 196 depottabletter

EU/1/19/1401/020 14 depottabletter (kalenderblister)
EU/1/19/1401/021 28 depottabletter (kalenderblister)
EU/1/19/1401/022 56 depottabletter (kalenderblister)
EU/1/19/1401/023 196 depottabletter (kalenderblister)

PA/alu/PVC/alublister

EU/1/19/1401/024 14 depottabletter
EU/1/19/1401/025 28 depottabletter
EU/1/19/1401/026 56 depottabletter
EU/1/19/1401/027 60 depottabletter
EU/1/19/1401/028 196 depottabletter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. november 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg depottabletter
metforminhydrochlorid/saxagliptin/dapagliflozin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 850 mg metforminhydrochlorid, saxagliptinhydrochlorid svarende til 2,5 mg saxagliptin og dapagliflozinpropandiolmonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**Depottabletter**

14 depottabletter
28 depottabletter
56 depottabletter
60 depottabletter
196 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

PVC/PCTFE/alublister:

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

PVC/PCTFE/alublister:

EU/1/19/1401/001 14 depottabletter
EU/1/19/1401/002 28 depottabletter
EU/1/19/1401/003 56 depottabletter
EU/1/19/1401/004 60 depottabletter
EU/1/19/1401/005 196 depottabletter
EU/1/19/1401/006 14 depottabletter (kalenderblister)
EU/1/19/1401/007 28 depottabletter (kalenderblister)
EU/1/19/1401/008 56 depottabletter (kalenderblister)
EU/1/19/1401/009 196 depottabletter (kalenderblister)

PA/alu/PVC/alublister:

EU/1/19/1401/010 14 depottabletter
EU/1/19/1401/011 28 depottabletter
EU/1/19/1401/012 56 depottabletter
EU/1/19/1401/013 60 depottabletter
EU/1/19/1401/014 196 depottabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter
metformin HCl/saxagliptin/dapagliflozin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**KALENDERBLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter
metformin HCl/saxagliptin/dapagliflozin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man. Tirs. Ons. Tors. Fre. Lør. Søn.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg depottabletter
metforminhydrochlorid/saxagliptin/dapagliflozin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 1.000 mg metforminhydrochlorid, saxagliptinhydrochlorid svarende til 2,5 mg saxagliptin og dapagliflozinpropandiolmonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**Depottabletter**

14 depottabletter
28 depottabletter
56 depottabletter
60 depottabletter
196 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

PVC/PCTFE/alublister:

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

PVC/PCTFE/alublister:

EU/1/19/1401/015 14 depottabletter
EU/1/19/1401/016 28 depottabletter
EU/1/19/1401/017 56 depottabletter
EU/1/19/1401/018 60 depottabletter
EU/1/19/1401/019 196 depottabletter
EU/1/19/1401/020 14 depottabletter (kalenderblister)
EU/1/19/1401/021 28 depottabletter (kalenderblister)
EU/1/19/1401/022 56 depottabletter (kalenderblister)
EU/1/19/1401/023 196 depottabletter (kalenderblister)

PA/alu/PVC/alublister:

EU/1/19/1401/024 14 depottabletter
EU/1/19/1401/025 28 depottabletter
EU/1/19/1401/026 56 depottabletter
EU/1/19/1401/027 60 depottabletter
EU/1/19/1401/028 196 depottabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter
metformin HCl/saxagliptin/dapagliflozin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**KALENDERBLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter
metforminHCl/saxagliptin/dapagliflozin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man. Tirs. Ons. Tors. Fre. Lør. Søn.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg depottabletter
Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg depottabletter
metforminhydrochlorid/saxagliptin/dapagliflozin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Qtrilmet
3. Sådan skal du tage Qtrilmet
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Qtrilmet indeholder de aktive stoffer metformin, saxagliptin og dapagliflozin. De tilhører alle en gruppe lægemidler, der kaldes "orale antidiabetika". Dette lægemiddel tages gennem munden til behandling af diabetes (sukkersyge), og alle de aktive stoffer virker på hver sin måde i behandlingen af sygdommen.

Dette lægemiddel er til en type diabetes, der kaldes "type 2-diabetes". Hvis du har type 2-diabetes, producerer din bugspytkirtel ikke nok insulin, eller kroppen kan ikke udnytte den insulin, som den producerer, godt nok. Det fører til forhøjet blodsukker (glucose). De tre lægemidler i Qtrilmet nedsætter mængden af blodsukker ved at få det til at blive optaget i cellerne eller ført ud af kroppen med urinen.

Qtrilmet gives kun til voksne på 18 år og derover. Det anvendes, hvis din diabetes ikke kan kontrolleres godt nok med andre lægemidler mod diabetes til indtagelse gennem munden, sammen med diæt og motion. Det tages alene, eller det kan kombineres med en anden type lægemiddel mod diabetes, som kaldes sulfonylurinstof.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Qtrilmet

Tag ikke Qtrilmet:

- hvis du er allergisk over for metformin, saxagliptin, dapagliflozin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du har haft en alvorlig allergisk reaktion over for nogle andre lægemidler, som du har taget for at kontrollere dit blodsukker, nemlig:
 - o "gliptiner" (eller DPP-4-hæmmere) – såsom alogliptin, linagliptin og sitagliptin eller
 - o "glifloziner" (eller SGLT2-hæmmere) – såsom canagliflozin og empagliflozin.
- hvis du har dårligt kontrolleret diabetes med:
 - o alvorlig hyperglykæmi (meget højt blodsukker)
 - o kvalme, opkastning, diarré, hurtigt vægttab

- laktatacidose (se ”Risiko for laktatacidose” nedenfor)
- ketoacidose, hvor såkaldte "ketonstoffer" ophobes i blodet, hvilket kan føre til diabetisk prækoma. Symptomerne omfatter mavesmerter, hurtig og dyb vejrtrækning, søvnighed, eller din ånde kan få en usædvanlig frugtagtig lugt.
- hvis du nogensinde har haft diabetisk koma.
- hvis du har alvorligt nedsat nyrefunktion.
- hvis du har en alvorlig infektion.
- hvis du har mistet meget væske fra kroppen (dehydrering) – på grund af langvarig eller alvorlig diarre, eller hvis du har kastet op flere gange i træk (se "Advarsler og forsigtighedsregler" nedenfor).
- hvis du for nylig har haft et hjerteanfald, eller hvis du har hjertesvigt eller alvorlige problemer med kredsløbet eller vejrtrækningsbesvær.
- hvis du har problemer med din lever.
- hvis du indtager større mængder alkohol, enten hver dag eller kun ind imellem (se afsnittet "Brug af Qtrilmet sammen med alkohol").

Tag ikke Qtrilmet, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Qtrilmet, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Qtrilmet og under behandling:

- hvis du oplever opkast, mavesmerter (abdominale smerter), muskelkramper, en generel følelse af utilpashed med usædvanlig træthed, vejrtrækningsproblemer, nedsat kropstemperatur eller langsom hjerterytme. Dette kan være symptomer på en meget sjælden, men meget alvorlig bivirkning, som kaldes **laktatacidose**, der kan opstå med Qtrilmet, især hvis dine nyrer ikke fungerer korrekt. Risikoen for laktatacidose er også forhøjet ved dårligt kontrolleret diabetes, alvorlige infektioner, længerevarende faste eller alkoholindtagelse, dehydrering (væskemangel) (se yderligere oplysninger nedenfor), leverproblemer og tilstande med nedsat iltforsyning til en legemsdel (såsom akut alvorlig hjertesygdom). **Stop med at tage Qtrilmet og kontakt omgående læge eller nærmeste hospital, hvis du oplever symptomer på laktatacidose**, da denne tilstand er en medicinsk nødsituation, som kan føre til koma.
- hvis du oplever hurtigt vægttab, kvalme, opkastning, mavesmerter, udtalt tørst, hurtig og dyb vejrtrækning, forvirring, usædvanlig søvnighed eller træthed, at din ånde lugter sødligt, en sød eller metallisk smag i munden eller en forandret lugt af din urin eller sved. Dette kan være symptomer på en anden sjælden, men meget alvorlig og til tider livstruende, tilstand, der kaldes **diabetisk ketoacidose**. Ved denne tilstand stiger niveauet af nogle stoffer, som kaldes "ketonstoffer" i urinen eller blodet, og dette kan ses i laboratorieanalyser. Risikoen for at udvikle diabetisk ketoacidose kan være øget ved længerevarende faste, overdreven alkoholindtagelse, væskemangel (dehydrering), pludselig nedsættelse af insulindosis eller større operationer eller alvorlig sygdom (som øger kroppens behov for insulin). **Stop med at tage Qtrilmet, og kontakt omgående læge eller nærmeste hospital, hvis du oplever nogle af symptomerne på laktatacidose, da denne tilstand er en medicinsk nødsituation.**
- hvis du mister meget kropsvæske, såsom ved alvorlig opkastning, diarré, feber, kvalme, hvis du sveder mere på grund af varme eller du ikke er i stand til at spise eller drikke. **Stop med at tage Qtrilmet i en kort periode, hvis du har en tilstand, som fører til væskemangel (dehydrering)**, og tal med lægen om, hvad du skal gøre, og hvornår du kan begynde at tage Qtrilmet igen.
- hvis du har type 1-diabetes, må Qtrilmet ikke bruges til behandling af denne sygdom
- hvis du har eller har haft en sygdom i bugspytkirtlen
- hvis du har nedsat nyrefunktion eller leverproblemer
- hvis din krops evne til at bekæmpe infektioner (immunitet) er nedsat, såsom ved en sygdom som aids, eller hvis du tager medicin efter en organtransplantation
- hvis du har eller tidligere har haft en alvorlig allergisk reaktion, eller hvis lægen har fortalt dig, at du måske har haft én
- hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom

- hvis du har risikofaktorer for at udvikle hjertesvigt, såsom nyreproblemer. Lægen vil fortælle dig om tegn og symptomer på hjertesvigt. Symptomerne kan omfatte åndenød, hurtig vægtstigning og hævede ankler eller fødder (ødemer i fødderne). Hold øje med disse symptomer, og kontakt straks lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får nogen af dem.
- hvis du har eller har haft lavt blodtryk (hypotension)
- hvis du har meget høje niveauer af sukker i blodet, så du taber for meget kropsvæske (dehydrering). Mulige tegn på dehydrering er anført i punkt 4. Fortæl det til lægen, før du begynder at tage Qtrilmet, hvis du har nogen af disse symptomer.
- hvis du ofte får infektioner i urinvejene, eller hvis du har en alvorlig urinvejsinfektion, herunder urosepsis eller pyelonefritis, som kan forårsage feber, kuldegysninger, en brændende fornemmelse, når du lader vandet, blod i urinen eller smerter i ryggen eller siden. Du skal straks kontakte lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får nogen af disse symptomer.
- hvis du har alvorlige ledsmerter
- hvis du tager pioglitazon for at nedsætte dit blodsukker, kan Qtrilmet måske ikke anbefales til dig
- hvis du tager nogen af følgende lægemidler: glucokortikoider, beta-2-agonister, vanddrivende lægemidler (diuretika), carbamazepin, dexamethason, phenobarbital, phenytoin og rifampicin, da de kan nedsætte virkningen af Qtrilmet (se "Brug af anden medicin sammen med Qtrilmet")
- hvis du er 75 år eller ældre
- hvis blodprøver viser, at mængden af røde blodlegemer i dit blod er for høj.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Qtrilmet, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl).

Kirurgi og operationer

Hvis du skal have en større operation, skal du stoppe med at tage Qtrilmet under indgrebet og i nogen tid efter operationen. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Qtrilmet, og hvornår du kan genoptage den igen.

Diabetiske hud- og fodproblemer

Hudlæsioner såsom sår er en almindelig komplikation ved diabetes. Udslæt kan opstå med både saxagliptin og dapagliflozin (se punkt 4). Følg de anbefalinger for hudpleje, som din læge eller sygeplejerske har givet dig. Kontakt din læge, hvis du får blærer på huden, da det kan være et tegn på en tilstand, der kaldes pemfigoid. Din læge kan bede dig om at stoppe Qtrilmet.

Det er vigtigt, at du får kontrolleret din fødder regelmæssigt, og at du overholder rådgivningen om fodpleje, som du har fået af lægen eller sygeplejersken.

Kontakt øjeblikkeligt lægen, hvis du oplever en kombination af smerter, ømhed, rødme eller hævelse af kønsdelene eller området mellem kønsdelene og anus med feber eller generel utilpashed. Disse symptomer kan være tegn på en sjælden, men alvorlig og muligvis livstruende infektion (såkaldt nekrotiserende fasciitis i mellemkødet eller Fourniers gangræn (koldbrand)), der ødelægger vævet under huden. Fourniers gangræn skal behandles straks.

Nyrefunktion

Du skal have taget en blodprøve for at undersøge, hvor godt dine nyrer fungerer, før du starter med at tage denne medicin, og mens du er i behandling. Din nyrefunktion vil blive kontrolleret mindst en gang om året eller hyppigere, hvis du er ældre, eller hvis din nyrefunktion bliver dårligere.

Urinprøver

På grund af den måde, hvorpå Qtrilmet virker, vil en urinprøve være positiv for sukker, mens du får denne medicin.

Børn og unge

Qtrilmet frarådes til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt hos disse patienter.

Brug af anden medicin sammen med Qtrilmet

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Det er især vigtigt, at du taler med din læge, inden du tager Qtrilmet, hvis du tager nogle af følgende lægemidler:

- lægemidler, der nedsætter blodtrykket, f.eks. ACE-hæmmere (såsom enalapril eller ramipril) og angiotensin II-receptorantagonister (såsom losartan eller candesartan)
- insulin, "sulfonylurinstof" (såsom glimepiride) eller pioglitazon for at sænke sukkerindholdet i blodet.
- vanddrivende lægemidler, som øger urindannelsen og sænker blodtrykket (diuretika). Lægen kan bede dig om at stoppe med at tage Qtrilmet. Mulige tegn på for stort væsketab fra kroppen er anført i punkt 4.
- lægemidler, der kan påvirke mængden af metformin i blodet, især hvis du har nedsat nyrefunktion (såsom verapamil, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol, crizotinib eller olaparib).
- hvis du tager lægemidler, som indeholder et af følgende aktive stoffer:
 - o beta-2 agonister – bruges til behandling af astma
 - o carbamazepin, phenobarbital eller phenytoin – lægemidler til forebyggelse af krampeanfald (epilepsi) eller nogle typer kroniske smerter
 - o cimetidin – bruges til behandling af maveproblemer
 - o kortikosteroider såsom dexamethason – bruges til behandling af betændelseslignende tilstande ved sygdomme som astma og leddegigt
 - o diltiazem – bruges til behandling af angina (brystsmerter) og til at sænke blodtrykket
 - o ketoconazoltabletter – bruges til at behandle Cushings syndrom (når kroppen producerer for meget cortisol)
 - o rifampicin, der er et antibiotikum til behandling af infektioner såsom tuberkulose
 - o non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) såsom ibuprofen og celecoxib (en "COX-2-hæmmer") – bruges til behandling af smerter og betændelseslignende tilstande.

Tal med lægen, før du tager Qtrilmet, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl).

Hvis du skal have sprøjtet et kontrastmiddel, som indeholder jod, ind i dit blod, for eksempel i forbindelse med en røntgenundersøgelse eller scanning, skal du stoppe med at tage Qtrilmet forud for eller på tidspunktet for injektionen. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Qtrilmet, og hvornår du kan genoptage den igen.

Brug af Qtrilmet sammen med alkohol

Du skal undgå at indtage store mængder alkohol, mens du er i behandling med Qtrilmet, da det kan øge risikoen for laktatacidose (se afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler" og "Tag ikke Qtrilmet").

Graviditet og amning

Qtrilmet frarådes under graviditet, og lægen vil bede dig om at stoppe med at tage denne medicin, hvis du bliver gravid eller planlægger at blive gravid. Tal med lægen om den bedste måde at kontrollere dit blodsukker på, mens du er gravid.

Du må ikke tage Qtrilmet, hvis du ammer eller planlægger at amme. Metformin passerer over i modermælk i små mængder. Det vides ikke, om saxagliptin og dapagliflozin går over i modermælken. Tal med din læge, før du tager dette lægemiddel, hvis du ammer eller ønsker at amme dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Qtrilmet forventes ikke at påvirke din evne til at køre bil eller benytte værktøj eller maskiner. Men hvis du føler dig svimmel, mens du tager Qtrilmet, må du ikke køre eller bruge værktøj eller maskiner. Det kan også være farligt at køre bil eller benytte maskiner, hvis dit blodsukker bliver for lavt (hypoglykæmi), hvilket kan give rysten, sveden, hurtig hjerterytme, synsændringer, hovedpine og forvirring.

Qtrilmet indeholder lactose

Qtrilmet indeholder lactose (mælkesukker). Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Qtrilmet indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Qtrilmet

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Så meget skal du tage

Lægen vil udskrive en passende dosis Qtrilmet, der afhænger af dit blodsukkerniveau og den diabetesmedicin, du tog tidligere. Den anbefalede dosis er to tabletter én gang dagligt.

Den maksimale anbefalede daglige dosis af Qtrilmet er 2.000 mg metformin, 5 mg saxagliptin og 10 mg dapagliflozin.

Skift til Qtrilmet

Hvis du allerede tager metformin, saxagliptin og dapagliflozin som særskilte tabletter eller saxagliptin og dapagliflozin som en kombination sammen med metformin, kan lægen bede dig om at skifte til dette lægemiddel, så du kun behøver at tage én tablet. For at undgå en overdosis, må du ikke fortsætte med at tage disse lægemidler som særskilte tabletter samtidig med, at du tager Qtrilmet.

Sådan tager du medicinen

- Synk tabletten hel med et halvt glas vand.
- Tag tabletterne sammen med mad. Dette skal du gøre for at nedsætte risikoen for bivirkninger i maven.
- Tag tabletterne på omtrent samme tid hver dag.

Du kan måske se rester af tablettens skal i din afføring. Dette er normalt, og det er det, som er tilbage af tabletten efter al medicinen er blevet frigivet.

Lægen kan udskrive anden medicin for at nedsætte mængden af sukker i blodet. Husk at tage din anden medicin, som lægen har anvist. Dette vil give de bedste resultater for dit helbred.

Kost og motion

For at kontrollere din diabetes skal du følge lægens råd om kost og motion, også selvom du tager denne medicin. Især hvis du følger en diabetesdiæt med vægtkontrol, skal du fortsat følge denne, mens du tager Qtrilmet.

Hvis du har taget for meget Qtrilmet

Hvis du har taget flere Qtrilmet-tabletter, end du skulle, skal du straks tale med lægen eller tage på skadestuen. Tag medicinpakningen med. En høj overdosis kan føre til laktatacidose (se punkt 2 og 4).

Hvis du har glemt at tage Qtrilmet

Sådan skal du gøre, hvis du glemmer at tage Qtrilmet til tiden:

- Hvis det er under 12 timer siden, du skulle have taget din daglige dosis, skal du tage en Qtrilmet dosis så snart, du kommer i tanke om det. Tag derefter din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- Hvis det er mere end 12 timer siden, du skulle have taget din daglige dosis, skal du springe den glemte dosis over. Tag derefter din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis af Qtrilmet som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Qtrilmet

Du må ikke stoppe med at tage Qtrilmet uden først at tale med lægen. Dit blodsukker kan stige uden denne medicin.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle symptomer kræver øjeblikkelig lægehjælp:

Stop med at tage Qtrilmet og opsøg hurtigst muligt en læge, hvis du får nogen af følgende alvorlige bivirkninger:

- **Alvorlig allergisk reaktion (overfølsomhed)**, ses sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)
Symptomer på alvorlig allergisk reaktion:
 - udslæt
 - hævede røde pletter/plamager på huden (nældefeber)
 - hævelse af ansigt, læber, tunge og svælg, som kan forårsage vejrtræknings- eller synkebesvær.Lægen kan udskrive medicin til behandling af din allergiske reaktion og ændre din diabetesmedicin.
- **Laktatacidose**, ses meget sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer).
Qtrilmet kan forårsage en meget sjælden, men meget alvorlig bivirkning, der kaldes laktatacidose.
Symptomer på laktatacidose inkluderer:
 - opkastning
 - mavesmerter (abdominalsmarter)
 - muskelkramper
 - generel følelse af utilpashed med udtalt træthed
 - vejrtrækningsbesvær
 - nedsat kropstemperatur og langsom hjerterytmeHvis dette sker for dig, skal du **omgående stoppe med at tage Qtrilmet og kontakte lægen eller nærmeste skadestue**, da laktatacidose kan føre til koma.
- **Betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis)**, ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)
Tegn på pancreatitis:
 - svære og vedvarende smerter i maveområdet (abdomen), som kan stråle ud til ryggen
 - kvalme og opkastning.
- **Dehydrering, (tab af for meget væske fra kroppen)**, ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)
Tegn på dehydration:
 - meget tør eller klæbrig mund, udpræget tørst
 - udpræget søvnighed eller træthedsfølelse
 - meget lille eller ingen vandladning (urin)
 - hurtig hjerterytme.
- **Urinvejsinfektion**, almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
Tegn på alvorlig infektion i urinvejene omfatter:
 - feber, kuldegysninger
 - en brændende fornemmelse, når du lader vandet (urinerer)

- ændret hyppighed af vandladning, herunder et trængende behov for at lade vandet oftere
 - lugtende urin eller grumset udseende af urin
 - smerter i ryggen eller siden.
- **Diabetisk ketoacidose**, ses sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)
Tegn på diabetisk ketoacidose (se også punkt 2 "Advarsler og forsigtighedsregler"):
- forhøjet niveau af "ketonstoffer", der ses i urin- eller blodprøver
 - hurtigt vægttab
 - kvalme eller opkastning
 - mavesmerter
 - udtalt tørst
 - hurtig og dyb vejrtrækning
 - forvirring
 - usædvanlig søvnighed eller træthed
 - din ånde lugter sødligt, du har en sød eller metallisk smag i munden eller en forandret lugt af din urin eller sved.
- Dette kan forekomme uanset blodsukker-niveau. Lægen kan beslutte at stoppe behandlingen med Qtrilmet midlertidigt eller permanent.

Stop med at tage Qtrilmet og kontakt straks en læge, hvis du får nogen af de alvorlige bivirkninger ovenfor.

Kontakt straks en læge eller det nærmeste hospital, hvis du får en af følgende bivirkninger:

- **Nekrotiserende fasciitis i mellemkødet** (Fourniers gangræn (koldbrand)), en alvorlig bløddelsinfektion i kønsdelene eller området mellem kønsdelene og anus, som ses meget sjældent (se punkt 2 "Diabetiske hud- og fodproblemer").

Kontakt lægen hurtigst muligt, hvis du får en af følgende bivirkninger:

- **Lavt blodsukker (hypoglykæmi)**, meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer), hvis medicinen anvendes sammen med andre diabeteslægemidler, som vides at forårsage hypoglykæmi.
Tegn på lavt blodsukker:
 - rysten, svedtendens, stærk angstfølelse, hurtig hjerterytme
 - sultfornemmelse, hovedpine, synsforstyrrelser
 - humørsvingninger eller forvirring.
 Lægen vil fortælle dig, hvordan du skal behandle lavt blodsukker, og hvad du skal gøre, hvis du får nogen af ovenstående symptomer.

Andre bivirkninger, når du tager Qtrilmet omfatter:

Meget almindelig

- kvalme, opkastning
- diarré eller mavepine
- appetitløshed
- infektion i de øvre luftveje, herunder:
 - infektion i det øvre bryst eller lunger
 - infektion i bihulerne med følelse af smerte og fylde bag dine kinder og øjne (bihulebetændelse)
 - betændt næse eller hals (nasopharyngitis) (tegn på dette kan omfatte forkølelse eller ondt i halsen)

Almindelig

- svampeinfektion (trøske) på penis eller i skeden (tegn på dette kan være irritation, kløe, usædvanlig udflåd eller lugt)
- rygsmerter
- vandladning af større mængder urin end sædvanligt eller hyppigere vandladningstrang

- svimmelhed
- træthed
- svære ledsmerter (artragi)
- mavepine og fordøjelsesbesvær (dyspepsi)
- opkastning, betændelse i maven (mavekatar)
- betændelse i mave eller tarme, der normalt skyldes en infektion (gastroenteritis)
- hovedpine, muskelsmerter (myalgi)
- ændringer i blodprøver (ændringer i mængden af kolesterol eller fedt i dit blod, stigninger i mængden af røde blodlegemer i dit blod eller nedsat udskillelse af kreatinin fra nyrerne)
- udslæt
- smagsændringer
- hævelse af hænder, ankler eller fødder (perifert ødem)

Ikke almindelig

- tørst
- forstoppelse
- natlig opvågning for at lade vandet
- tør mund
- vægttab
- nedsat nyrefunktion, forhøjet kreatinin eller urea (viser sig i blodprøver)
- udslæt på huden, der kan omfatte hævede områder, irriteret hud eller kløe
- vanskeligheder med at få eller opretholde erektion (impotens)
- svampeinfektion
- mild allergisk (overfølsomheds) reaktion (udslæt)
- kløe ved kønsorganerne (genital kløe eller vulvovaginal kløe) eller ubehag, når du lader vandet.

Meget sjælden

- nedsatte vitamin B12-niveauer i bloder
- abnormiteter i leverfunktionstests, leverbetændelse (hepatitis)
- rødme af huden (erytem), kløe eller kløende udslæt (nældefeber)

Ikke kendt (kan ikke beregnes ud fra forhåndenværende data)

- blærer på huden (bulløs pemfigoid)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

PVC/PCTFE/alublister:

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

PA/alu/PVC/alublister:

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Qtrilmet indeholder:

- Aktive stoffer: metformin, saxagliptin og dapagliflozin.
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg depottabletter:
 - o Hver tablet indeholder 850 mg metforminhydrochlorid, saxagliptinhydrochlorid svarende til 2,5 mg saxagliptin og dapagliflozinpropandiolmonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin.*Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg depottabletter:*
 - o Hver tablet indeholder 1.000 mg metforminhydrochlorid, saxagliptinhydrochlorid svarende til 2,5 mg saxagliptin og dapagliflozinpropandiolmonohydrat svarende til 5 mg dapagliflozin.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - o tabletterne: carmellosenatrium (E466) (se punkt 2 "Qtrilmet indeholder natrium"), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460i), crospovidon (E1202), hypromellose (E464), lactose (se punkt 2 "Qtrilmet indeholder lactose"), magnesiumstearat (E470b), silica, dental (E551)
 - o filmovestræk:
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg depottabletter:
Macrogol (E1521), polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), talcum (E553b), gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172), sort jernoxid (E172).
Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg depottabletter:
Macrogol (E1521), polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), talcum (E553b), gul jernoxid (E172), sort jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg depottabletter er beige, bikonvekse, 11 x 21 mm ovale tabletter, præget med 3005 på den ene side.

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg depottabletter er grønne, bikonvekse, 11 x 21 mm ovale tabletter, præget med 3002 på den ene side.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg depottabletter og Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg depottabletter fås i blisterpakninger. Pakningsstørrelserne er 14, 28, 56 og 196 depottabletter i kalenderblister og 14, 28, 56, 60 og 196 depottabletter i blistere.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Fremstiller

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183

22880 Wedel
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>