

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Jede Tablette enthält 850 mg Metforminhydrochlorid, Saxagliptinhydrochlorid, entsprechend 2,5 mg Saxagliptin, und Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O, entsprechend 5 mg Dapagliflozin.

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Jede Tablette enthält 1.000 mg Metforminhydrochlorid, Saxagliptinhydrochlorid, entsprechend 2,5 mg Saxagliptin, und Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O, entsprechend 5 mg Dapagliflozin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 48 mg Lactose (wasserfrei).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Tablette).

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Beige, bikonvexe, 11 x 21 mm ovale Tablette mit der Prägung 3005 auf einer Seite.

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Grüne, bikonvexe, 11 x 21 mm ovale Tablette mit der Prägung 3002 auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Qtrilmet ist bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert:

- zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin mit oder ohne Sulfonylharnstoff (SU) und entweder Saxagliptin oder Dapagliflozin den Blutzucker unzureichend kontrollieren.
- wenn bereits eine Behandlung mit Metformin und Saxagliptin und Dapagliflozin erfolgt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Jede Tablette enthält eine fixe Dosis von Metformin, Saxagliptin und Dapagliflozin (siehe Abschnitt 2). Falls keine angemessene Stärke von Qtrilmet erhältlich ist, sollten die Einzelsubstanzen anstelle der Kombination mit veränderter Wirkstofffreisetzung angewendet werden.

Die empfohlene tägliche Maximaldosis von Qtrilmet beträgt Metformin 2.000 mg/Saxagliptin 5 mg/Dapagliflozin 10 mg.

Für Patienten, die mit einer Zweifach-Kombination aus entweder Saxagliptin oder Dapagliflozin und Metformin unzureichend kontrolliert sind

Die Patienten sollten eine Tagesgesamtdosis von Qtrilmet erhalten, die 5 mg Saxagliptin sowie 10 mg Dapagliflozin zuzüglich der Tagesgesamtdosis von Metformin oder der Dosis, die der therapeutisch angemessenen am nächsten kommt, die bereits eingenommen wird. Die Dosis sollte in Form von zwei Tabletten einmal täglich zur gleichen Tageszeit zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

Umstellung von separaten Metformin-, Saxagliptin- und Dapagliflozin-Tabletten

Patienten, die von separaten Tabletten mit Metformin, 5 mg Saxagliptin und 10 mg Dapagliflozin auf Qtrilmet umgestellt werden, sollten die gleiche Tagesdosis von Metformin, Saxagliptin und Dapagliflozin erhalten, die sie bereits einnehmen, bzw. die Metformin-Dosis, die der therapeutisch angemessenen am nächsten kommt. Die Dosis sollte in Form von zwei Tabletten einmal täglich zur gleichen Tageszeit zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

Umstellung von schnell-freigesetztem Metformin auf Metformin mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Patienten, die von schnell-freigesetztem Metformin auf Metformin mit veränderter Wirkstofffreisetzung umgestellt werden, sollten mit Qtrilmet die Metformindosis erhalten, die sie bereits einnehmen, oder die Metformindosis, die der therapeutisch angemessenen am nächsten kommt (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Vergessene Dosen

Wenn eine Tagesdosis ausgelassen wurde und es noch ≥ 12 Stunden bis zur nächsten Dosis sind, sollte die Dosis eingenommen werden. Wenn eine Tagesdosis ausgelassen wurde und es < 12 Stunden bis zur nächsten Dosis sind, sollte die ausgelassene Dosis übersprungen und die nächste Dosis zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Da ältere Patienten (≥ 65 Jahre) eher eine verminderte Nierenfunktion haben, muss dieses Arzneimittel mit zunehmendem Alter mit Vorsicht angewendet werden. Eine Überwachung der Nierenfunktion ist notwendig, insbesondere bei älteren Patienten, um einer Metformin-assoziierten Laktatazidose vorzubeugen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Das Risiko für einen Volumenmangel unter diesem Arzneimittel sollte ebenfalls beachtet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Aufgrund der begrenzten Therapieerfahrung mit diesem Arzneimittel bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter wird ein Therapiebeginn bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörungen

Für Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung, GFR 60-89 ml/min, wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Vor Beginn der Behandlung mit metforminhaltigen Arzneimitteln und danach mindestens einmal jährlich sollte die GFR ermittelt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer weiteren Progression der Nierenfunktionsstörung und bei älteren Patienten sollte die Nierenfunktion häufiger, z. B. alle 3-6 Monate, kontrolliert werden.

Dieses Arzneimittel sollte bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung nicht angewendet werden (Patienten mit GFR < 60 ml/min, siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2). Dieses Arzneimittel ist kontraindiziert bei Patienten mit GFR < 30 ml/min (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.8 und 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Qtrilmet-Dosis wird einmal täglich zur gleichen Tageszeit zu einer Mahlzeit eingenommen, um die mit Metformin verbundenen gastrointestinalen Nebenwirkungen zu vermindern. Jede Tablette muss als Ganzes geschluckt werden.

Gelegentlich werden die nicht wirksamen Bestandteile dieses Arzneimittels als weiche wasserhaltige Masse, die der Originaltablette ähneln kann, über die Faeces ausgeschieden.

4.3 Gegenanzeigen

Qtrilmet ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion in der Vorgeschichte, einschließlich anaphylaktischer Reaktion, anaphylaktischen Schocks und Angioödem, gegen irgendeinen Dipeptidylpeptidase-4-(DPP-4)-Inhibitor oder gegen irgendeinen Inhibitor des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT-2) (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 6.1);
- jeder Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8);
- diabetischem Präkoma) (siehe Abschnitt 4.4);
- schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2);
- akuten Erkrankungen, die potenziell die Nierenfunktion beeinflussen können, wie:
 - o Dehydratation,
 - o schwerer Infektion,
 - o Schock;
- einer akuten oder chronischen Erkrankung, die zu einer Gewebhypoxie führen kann, wie:
 - o Herz- oder Lungeninsuffizienz,
 - o kürzlich erlittenem Myokardinfarkt,
 - o Schock;
- Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2);
- akuter Alkoholvergiftung, Alkoholismus (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Laktatazidose

Laktatazidose, eine sehr seltene, aber schwerwiegende metabolische Komplikation, tritt am häufigsten bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion oder kardiorespiratorischer Erkrankung oder Sepsis auf. Bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zur Kumulation von Metformin, die das Risiko einer Laktatazidose erhöht.

In Fällen von Dehydratation (schwerer Diarrhö oder Erbrechen, Fieber oder verminderter Flüssigkeitsaufnahme) sollte Qtrilmet vorübergehend abgesetzt und möglichst Kontakt mit einem Arzt aufgenommen werden.

Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion akut beeinträchtigen können (wie z. B. Antihypertonika, Diuretika und nichtsteroidale Antirheumatika [NSARs]), sollte bei mit Metformin behandelten Patienten mit Vorsicht eingeleitet werden. Weitere Risikofaktoren für eine Laktatazidose sind übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung, schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, langes Fasten und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen sowie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Laktatazidose verursachen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten und/oder ihre Betreuer sollten auf das Risiko einer Laktatazidose hingewiesen werden. Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfe, Asthenie und Hypothermie, gefolgt von Koma. Bei vermuteten Symptomen muss der Patient die Einnahme von Qtrilmet beenden und umgehend einen Arzt aufsuchen. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes ($< 7,35$), erhöhte Laktatplasmaspiegel (> 5 mmol/l) sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten.

Diabetische Ketoazidose

Seltene Fälle von diabetischer Ketoazidose (DKA), einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Fälle, wurden bei Patienten berichtet, die eine Behandlung mit Inhibitoren des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT-2) einschließlich Dapagliflozin erhielten. In einer Reihe von Fällen zeigte sich ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel unter 14 mmol/l. Ob eine DKA mit größerer Wahrscheinlichkeit bei höheren Dosen von Dapagliflozin auftritt, ist nicht bekannt.

Das Risiko einer diabetischen Ketoazidose muss beim Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden. Unabhängig vom Blutzuckerspiegel sollten Patienten beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich auf eine Ketoazidose hin untersucht werden.

Bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine DKA besteht oder eine DKA diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit Qtrilmet sofort abzusetzen.

Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist die Behandlung zu unterbrechen. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Ketonkörperkonzentration empfohlen. Die Ermittlung der Ketonkörperkonzentration im Blut ist der Ermittlung der Konzentration im Urin vorzuziehen. Die Behandlung mit Qtrilmet kann fortgesetzt werden, wenn die Ketonkörperkonzentration normal ist und sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

Vor Beginn einer Behandlung mit Qtrilmet sind Faktoren in der Anamnese des Patienten, die ihn für eine Ketoazidose prädisponieren könnten, abzuwägen.

Zu den Patienten, für die ein erhöhtes Risiko einer DKA bestehen könnte, gehören Patienten mit einer geringen Funktionsreserve der Beta-Zellen (z. B. Patienten mit Typ-2-Diabetes und niedrigem C-Peptid oder latentem Autoimmundiabetes bei Erwachsenen [LADA] oder Patienten mit anamnestisch bekannter Pankreatitis), Patienten mit Erkrankungen, die zu eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydratation führen, Patienten, bei denen die Insulindosis herabgesetzt wird, und Patienten mit erhöhtem Insulinbedarf infolge einer akuten Krankheit, einer Operation oder Alkoholmissbrauchs. Bei diesen Patienten sind SGLT-2-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor zuvor eine DKA entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist bisher nicht belegt und Qtrilmet sollte nicht für die Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes eingesetzt werden. In Studien zu Typ-1-Diabetes mellitus mit Dapagliflozin wurde eine DKA häufig berichtet.

Überwachung der Nierenfunktion

Die Wirksamkeit von Dapagliflozin ist von der Nierenfunktion abhängig. Die Wirksamkeit ist bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung reduziert und bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus (siehe Abschnitt 4.2). Bei Personen mit moderater bis schwerer

Nierenfunktionsstörung (Patienten mit einer GFR < 60 ml/min) hatte ein höherer Anteil an mit Dapagliflozin behandelten Personen Nebenwirkungen im Sinne eines Anstiegs von Kreatinin, Phosphor, Parathormon (PTH) und Hypotonie im Vergleich zu Placebo. Daher sollte Qtrilmet bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung nicht angewendet werden (Patienten mit einer GFR < 60 ml/min). Die Anwendung dieses Arzneimittels wurde bei schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) nicht untersucht.

Metformin wird über die Nieren ausgeschieden, und eine moderate bis schwere Niereninsuffizienz erhöht das Risiko für eine Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4).

Die Nierenfunktion sollte überprüft werden:

- vor Beginn der Therapie mit diesem Arzneimittel und danach in regelmäßigen Abständen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2);
- vor Beginn einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, und danach in regelmäßigen Abständen (siehe Abschnitt 4.5);
- mindestens 2- bis 4-mal pro Jahr, wenn sich der GFR-Wert einer moderaten Nierenfunktionsstörung nähert und bei älteren Patienten. Wenn die Nierenfunktion unter eine GFR < 60 ml/min fällt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Metformin darf bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min nicht angewendet und sollte in Situationen, die die Nierenfunktion verändern, vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei älteren Patienten ist eine verminderte Nierenfunktion häufig und asymptomatisch. Besondere Vorsicht ist in Situationen geboten, in denen die Nierenfunktion beeinträchtigt werden kann, z. B. bei Beginn einer antihypertensiven oder diuretischen Therapie oder zu Beginn einer Behandlung mit einem NSAR.

Anwendung bei Patienten mit Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels, Hypotonie und/oder Störungen des Elektrolythaushalts

Aufgrund des Wirkmechanismus von Dapagliflozin steigert Qtrilmet die Diurese, verbunden mit einer mäßigen Blutdrucksenkung (siehe Abschnitt 5.1), die bei Patienten mit sehr hohem Blutzuckerspiegel ausgeprägter sein kann.

Dieses Arzneimittel wird nicht zur Anwendung bei Patienten empfohlen, bei denen ein Risiko für einen Volumenmangel besteht (z. B. durch die Einnahme von Schleifendiuretika) (siehe Abschnitt 4.5) oder die einen Volumenmangel haben, z. B. aufgrund einer akuten Erkrankung (wie einer Erkrankung des Magen-Darm-Trakts mit Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall).

Mit Vorsicht sollte bei Patienten vorgegangen werden, für die ein Dapagliflozin-induzierter Blutdruckabfall ein Risiko darstellen könnte, wie zum Beispiel bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, Patienten, die eine antihypertensive Behandlung erhalten mit einer Hypotonie in der Vorgeschichte, oder ältere Patienten.

Bei Patienten, die Qtrilmet erhalten, wird im Falle interkurrierender Erkrankungen, die zu einem Volumenmangel führen können, eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Messungen des Blutdrucks, Labortests einschließlich Hämatokrit) und der Elektrolyte empfohlen. Bei Patienten, die einen Volumenmangel entwickeln, wird ein zeitweiliges Absetzen der Behandlung mit diesem Arzneimittel empfohlen, bis der Volumenmangel korrigiert worden ist (siehe Abschnitt 4.8).

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von DPP-4-Inhibitoren wurde mit dem Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang gebracht. Die Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden: persistierende, starke Abdominalschmerzen. Besteht

Verdacht auf eine Pankreatitis, muss dieses Arzneimittel abgesetzt werden. Wenn eine akute Pankreatitis bestätigt wird, darf die Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht wiederaufgenommen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Im Rahmen der Erfahrungen nach Markteinführung von Saxagliptin sind Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden.

Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von nekrotisierender Fasziiitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten gemeldet, die SGLT2-Hemmer einnahmen (siehe Abschnitt 4.8). Hierbei handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert.

Den Patienten sollte empfohlen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn bei ihnen die Symptome Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Erythem oder Schwellungen im Bereich der Genitalien oder des Perineums gleichzeitig mit Fieber oder Unwohlsein auftreten. Beachten Sie, dass im Vorfeld einer nekrotisierenden Fasziiitis Infektionen des Urogenitaltrakts oder Perinealabszesse auftreten können. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist Qtrilmet abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung (u. a. die Gabe von Antibiotika und chirurgisches Debridement) einzuleiten.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Im Rahmen der Erfahrungen mit Saxagliptin seit Markteinführung, einschließlich Spontanberichten und klinischen Studien, wurden folgende Nebenwirkungen während der Anwendung von Saxagliptin gemeldet: schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktion, anaphylaktischem Schock und Angioödem. Wenn eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird, muss Qtrilmet abgesetzt werden. Andere potenzielle Ursachen für das Ereignis sind zu bewerten und eine alternative Diabetes-Behandlung ist einzuleiten (siehe Abschnitt 4.8).

Harnwegsinfektionen

Die Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren erhöht das Risiko für Harnwegsinfektionen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Anzeichen und Symptomen von Harnwegsinfektionen sollten untersucht und unverzüglich behandelt werden, sofern indiziert.

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die Dapagliflozin und andere SGLT-2-Inhibitoren erhielten, schwere Harnwegsinfektionen, einschließlich Urosepsis und Pyelonephritis berichtet, die eine Hospitalisierung erforderlich machten. Eine zeitweise Unterbrechung der Therapie sollte während der Behandlung von Pyelonephritis oder Urosepsis in Erwägung gezogen werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion wahrscheinlicher und das Risiko für einen Volumenmangel kann erhöht sein. Zudem ist bei älteren Patienten eine Behandlung mit Antihypertensiva [wie *angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACE-I) und Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker (ARB)], die einen Volumenmangel und/oder Veränderungen der Nierenfunktion bewirken können, wahrscheinlicher. Daher sollten die Nierenfunktion und das Risiko für einen Volumenmangel vor Behandlungsbeginn mit Qtrilmet berücksichtigt werden. Hinsichtlich der Überwachung der Nierenfunktion gelten für ältere Patienten die gleichen Empfehlungen wie für alle Patienten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1).

Bei den ≥ 65 -jährigen Personen war der Anteil an mit Dapagliflozin behandelten Personen, bei denen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Volumenmangel und einer Nierenfunktionsstörung oder einem Nierenversagen auftraten, höher verglichen mit Placebo (siehe Abschnitt 4.8).

Hauterkrankungen

In nichtklinischen toxikologischen Studien mit Saxagliptin wurden ulzerative und nekrotisierende Hautläsionen an Extremitäten von Affen berichtet (siehe Abschnitt 5.3). In klinischen Studien mit Saxagliptin wurde keine erhöhte Inzidenz von Hautläsionen beobachtet. Nach Markteinführung wurde Hautausschlag in der DPP-4-Inhibitor-Klasse beschrieben. Hautausschlag ist zudem als Nebenwirkung dieses Arzneimittels bekannt (siehe Abschnitt 4.8). Daher wird eine Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung, Ulzera und Hautausschlag empfohlen, wie es bei der Betreuung diabetischer Patienten Routine ist.

Bullöses Pemphigoid

Für die Anwendung von DPP-4-Inhibitoren, einschließlich Saxagliptin, wurden nach Markteinführung Fälle von bullösem Pemphigoid berichtet, die eine Hospitalisierung erforderlich machten. In den berichteten Fällen sprachen die Patienten typischerweise auf eine topische oder systemische immunsuppressive Behandlung sowie das Absetzen des DPP-4-Inhibitors an. Wenn ein Patient während der Behandlung mit Saxagliptin Blasen oder Erosionen entwickelt und ein bullöses Pemphigoid vermutet wird, sollte dieses Arzneimittel abgesetzt und erwogen werden, den Patienten für die Behandlung und Diagnose an einen Dermatologen zu überweisen (siehe Abschnitt 4.8).

Herzinsuffizienz

Erfahrungen mit Dapagliflozin bei Patienten mit NYHA-Klasse I-II sind begrenzt. Es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Dapagliflozin bei Patienten mit NYHA-Klasse III-IV vor. Erfahrungen mit Saxagliptin bei Patienten mit NYHA-Klasse III-IV sind begrenzt.

In der SAVOR-Studie wurde ein geringer Anstieg der Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz bei den mit Saxagliptin behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo beobachtet, obwohl ein kausaler Zusammenhang nicht festgestellt werden konnte (siehe Abschnitt 5.1). Eine Zusatzanalyse wies nicht auf einen unterschiedlichen Effekt bezüglich der NYHA-Klassen hin.

Vorsicht ist geboten, wenn Qtrilmet bei Patienten angewendet wird, die bekannte Risikofaktoren für eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz haben, wie zum Beispiel Herzinsuffizienz oder moderate bis schwere Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer Herzinsuffizienz informiert und angehalten werden, derartige Symptome umgehend zu berichten.

Arthralgie

In Bezug auf DPP-4-Inhibitoren wurde nach Markteinführung über Gelenkschmerzen berichtet, die auch stark sein können (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten verspürten eine Linderung der Symptome nach Absetzen des Arzneimittels und bei einigen Patienten traten die Symptome bei erneuter Einnahme desselben oder eines anderen DPP-4-Inhibitors wieder auf. Nach Beginn der Behandlung können die Symptome rasch oder erst nach einer längeren Behandlungsdauer einsetzen. Sollte sich ein Patient mit starken Gelenkschmerzen vorstellen, sollte die Weiterführung der Behandlung individuell beurteilt werden.

Immunsupprimierte Patienten

Immunsupprimierte Patienten, z. B. Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, oder Patienten, bei denen das humane Immunschwächesyndrom diagnostiziert wurde, wurden im klinischen Programm von Saxagliptin nicht untersucht. Daher sind die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile von Qtrilmet bei diesen Patienten nicht bekannt.

Amputationen der unteren Gliedmaßen

Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) ist in laufenden klinischen Langzeitstudien mit einem anderen SGLT-2-Inhibitor beobachtet worden. Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, ist nicht bekannt. Wie bei allen Diabetes-Patienten üblich, ist es wichtig, die Patienten hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten.

Anwendung mit Insulin oder Insulinsekretagoga, die bekanntermaßen Hypoglykämien auslösen

Sowohl Saxagliptin als auch Dapagliflozin können individuell das Risiko von Hypoglykämien erhöhen, wenn sie mit einem Insulin oder Insulinsekretagogum (Sulfonylharnstoff) kombiniert werden. Eine Hypoglykämie tritt nicht bei Patienten auf, die Metformin allein unter den üblichen Bedingungen einnehmen, könnte aber während der gleichzeitigen Behandlung mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln auftreten. Daher kann eine niedrigere Dosis eines Insulins oder eines insulinotropen Wirkstoffes erforderlich sein, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu verringern, wenn diese Arzneimittel zusammen mit Qtrilmet angewendet werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Chirurgische Eingriffe

Qtrilmet muss zur Zeit einer Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach der Operation oder nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nur dann wiederaufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat.

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravasculäre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel kann zu einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie führen. Dies kann eine Metformin-Kumulation zur Folge haben und das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Die Behandlung mit Qtrilmet muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wiederaufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Erhöhter Hämatokrit

Bei der Behandlung mit Dapagliflozin wurde ein Anstieg des Hämatokrits beobachtet (siehe Abschnitt 4.8); daher ist bei Patienten mit bereits erhöhtem Hämatokrit Vorsicht geboten.

Urin-Laborauswertungen

Aufgrund des Wirkmechanismus fällt der Test auf Glucose im Harn bei Patienten, die Dapagliflozin einnehmen, positiv aus.

Anwendung bei Patienten, die mit Pioglitazon behandelt werden

Obwohl ein kausaler Zusammenhang zwischen Dapagliflozin und Blasenkrebs unwahrscheinlich ist (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3), wird die Anwendung von Qtrilmet bei Patienten, die gleichzeitig mit Pioglitazon behandelt werden, vorsichtshalber nicht empfohlen. Vorhandene epidemiologische Daten für Pioglitazon deuten auf ein geringfügig erhöhtes Risiko für Blasenkrebs bei mit Pioglitazon behandelten Diabetes-Patienten hin.

Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren

Die Anwendung von CYP3A4-Induktoren wie Glukokortikoiden, Beta-2-Agonisten, Diuretika, Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin und Rifampicin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Qtrilmet reduzieren. Die Blutzuckerkontrolle sollte insbesondere anfangs bewertet

werden, wenn es gleichzeitig mit starken CYP3A4/5-Induktoren angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

Störung des 1,5-Anhydroglucitol-(1,5-AG)-Assays

Die Überwachung der glykämischen Kontrolle mit einem 1,5-AG-Assay wird nicht empfohlen, da 1,5-AG-Messungen bei Patienten, die SGLT-2-Inhibitoren einnehmen, für die Bewertung der glykämischen Kontrolle nicht zuverlässig sind. Es wird geraten, andere Methoden zur Überwachung der glykämischen Kontrolle zu verwenden.

Lactose

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden mit den Einzelwirkstoffen von Qtrilmet durchgeführt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Alkohol

Alkoholvergiftung ist durch den Wirkstoff Metformin in diesem Arzneimittel mit einem erhöhten Risiko für eine Laktatazidose assoziiert, insbesondere in Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4). Der Konsum von Alkohol und alkoholhaltigen Arzneimitteln sollte vermieden werden.

Jodhaltige Kontrastmittel

Die intravasculäre Anwendung von jodierten Kontrastmitteln kann zu kontrastmittelinduzierter Nephropathie führen, aus der sich eine Metformin-Akkumulation und ein erhöhtes Risiko für eine Laktatazidose ergeben können. Die Behandlung mit Qtrilmet muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wiederaufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist

Glukokortikoide (systemisch und lokal angewendet), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Aktivität. Der Patient sollte darüber informiert, und häufigere Blutzuckermessungen sollten vorgenommen werden, vor allem zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln, und der Patient sollte im Hinblick auf einen Verlust der Blutzuckerkontrolle bzw. auf eine Hypoglykämie beobachtet werden. Falls erforderlich, sollte die Dosis des blutzuckersenkenden Arzneimittels während der Therapie mit dem anderen Arzneimittel sowie nach dessen Absetzen angepasst werden.

Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko einer Laktatazidose erhöhen, wie z. B. NSARs einschließlich selektiver Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika. Zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln oder bei ihrer Anwendung in Kombination mit Metformin ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Diuretika

Dapagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko für eine Dehydrierung und eine Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen Hypoglykämien auslösen

Sowohl Saxagliptin als auch Dapagliflozin können individuell das Risiko von Hypoglykämien erhöhen, wenn sie mit einem Insulin oder einem insulinotropen Wirkstoff kombiniert werden. Eine Hypoglykämie tritt nicht bei Patienten auf, die Metformin allein unter den üblichen Bedingungen einnehmen, könnte aber während der gleichzeitigen Behandlung mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln auftreten. Daher kann eine niedrigere Dosis eines Insulins oder eines insulinotropen Wirkstoffes erforderlich sein, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu verringern, wenn diese Arzneimittel zusammen mit Qtrilmet angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Metformin

Metformin wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Bisher wurden keine Metabolite beim Menschen identifiziert.

Saxagliptin

Die Metabolisierung von Saxagliptin erfolgt hauptsächlich über Cytochrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozin

Die Metabolisierung von Dapagliflozin erfolgt hauptsächlich über Glucuronid-Konjugation, vermittelt über die UDP-Glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Metformin, Saxagliptin oder Dapagliflozin

Metformin

Es wurde bisher keine klinisch relevante Wechselwirkung identifiziert.

Saxagliptin

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin und CYP3A4/5-Induktoren wurde mit Ausnahme von Rifampicin (wie Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital und Phenytoin) nicht untersucht und kann zu verringerten Plasmakonzentrationen von Saxagliptin und einer erhöhten Konzentration seines Hauptmetaboliten führen. Die Blutzuckerkontrolle sollte sorgfältig bewertet werden, wenn Saxagliptin gleichzeitig mit starken CYP3A4/5-Induktoren angewendet wird.

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin mit dem starken CYP3A4/5-Induktor Rifampicin reduzierte die C_{max} von Saxagliptin um 53 % bzw. die AUC um 76 %. Der Anteil des aktiven Metaboliten und die Hemmung der Plasma-DPP-4-Aktivität wurden innerhalb des Dosierungsintervalls durch Rifampicin nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin mit dem mäßigen CYP3A4/5-Inhibitor Diltiazem erhöhte die C_{max} von Saxagliptin um 63 % bzw. die AUC um das 2,1-Fache. Die entsprechenden Werte für den aktiven Metaboliten wurden dabei um 44 % bzw. 34 % gesenkt. Diese pharmakokinetischen Effekte sind nicht klinisch relevant und bedürfen keiner Dosisanpassung.

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin und dem starken CYP3A4/5-Inhibitor Ketoconazol erhöhte die C_{max} von Saxagliptin um 62 % bzw. die AUC um das 2,5-Fache. Die entsprechenden Werte

für den aktiven Metaboliten wurden dabei um 95 % bzw. 88 % gesenkt. Diese pharmakokinetischen Effekte sind nicht klinisch relevant und bedürfen keiner Dosisanpassung.

In Studien mit gesunden Probanden wurde weder die Pharmakokinetik von Saxagliptin noch die seines Hauptmetaboliten durch Dapagliflozin, Metformin, Glibenclamid, Pioglitazon, Digoxin, Diltiazem, Simvastatin, Omeprazol, Antazida oder Famotidin signifikant verändert.

Dapagliflozin

Nach gleichzeitiger Anwendung von Dapagliflozin und Rifampicin (einem Induktor der Uridin-5'-Diphospho-glucuronosyl-Transferase [UGT]) und CYP3A4/5) wurde eine 22%ige Abnahme der systemischen Exposition (AUC) gegenüber Dapagliflozin beobachtet, jedoch ohne klinisch bedeutsame Auswirkungen auf die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn über 24 Stunden. Es wird keine Dosisanpassung empfohlen. Ein klinisch relevanter Effekt mit anderen Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital) ist nicht zu erwarten.

Nach gleichzeitiger Anwendung von Dapagliflozin und Mefenaminsäure (einem UGT1A9-Inhibitor) wurde eine 55%ige Zunahme der systemischen Exposition gegenüber Dapagliflozin beobachtet, jedoch ohne klinisch bedeutsame Auswirkungen auf die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn über 24 Stunden.

Die Pharmakokinetik von Dapagliflozin wurde durch Saxagliptin, Metformin, Pioglitazon, Sitagliptin, Glimepirid, Voglibose, Hydrochlorothiazid, Bumetanid, Valsartan oder Simvastatin nicht bedeutsam verändert.

Auswirkungen von Metformin, Saxagliptin oder Dapagliflozin auf andere Arzneimittel

Metformin

Organische Kationentransporter (OCT)

Metformin ist ein Substrat der beiden Transporter OCT1 und OCT2.

Die gleichzeitige Anwendung von Metformin mit:

- OCT1-Inhibitoren (z. B. Verapamil) kann die Wirksamkeit von Metformin reduzieren;
- OCT1-Induktoren (z. B. Rifampicin) kann die gastrointestinale Resorption und Wirksamkeit von Metformin erhöhen;
- OCT2-Inhibitoren (z. B. Cimetidin, Dolutegravir, Ranolazin, Trimethoprim, Vandetanib, Isavuconazol) kann die renale Elimination von Metformin verringern und so zu einer Erhöhung der Metformin-Plasmakonzentration führen;
- Inhibitoren von sowohl OCT1- als auch OCT2 (z. B. Crizotinib, Olaparib) können die Wirksamkeit und die renale Elimination von Metformin verändern.

Daher ist Vorsicht geboten, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit Metformin angewendet werden, da die Metformin-Plasmakonzentration ansteigen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Saxagliptin

Saxagliptin veränderte die Pharmakokinetik von Dapagliflozin, Metformin, Glibenclamid (einem CYP2C9-Substrat), Pioglitazon (einem [Haupt-] CYP2C8- und einem [Neben-] CYP3A4-Substrat), Digoxin (einem P-gp-Substrat), Simvastatin (einem CYP3A4-Substrat), wirksamen Bestandteilen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums (Ethinylestradiol und Norgestimat), Diltiazem oder Ketoconazol nicht bedeutsam.

Dapagliflozin

In Wechselwirkungsstudien mit gesunden Probanden, in denen hauptsächlich ein Einzeldosis-Design angewendet wurde, veränderte Dapagliflozin nicht die Pharmakokinetik von Saxagliptin, Metformin, Pioglitazon (einem [Haupt-] CYP2C8- und einem [Neben-] CYP3A4-Substrat), Sitagliptin, Glimepirid (einem CYP2C9-Substrat), Hydrochlorothiazid, Bumetanid, Valsartan, Digoxin (einem P-gp-Substrat) oder Warfarin (S-Warfarin, einem CYP2C9-Substrat) oder die blutgerinnungshemmenden Wirkungen

von Warfarin gemäß INR-Messung. Die Kombination einer Dapagliflozin-Einzeldosis von 20 mg und Simvastatin (einem CYP3A4-Substrat) führte zu einem 19%igen Anstieg der AUC von Simvastatin und zu einem 31%igen Anstieg der AUC von Simvastatinsäure. Die Erhöhung der Expositionen gegenüber Simvastatin und Simvastatinsäure wird nicht als klinisch relevant erachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung dieses Arzneimittels oder seiner Bestandteile (Metforminhydrochlorid, Saxagliptin und Dapagliflozin) wurde bei Schwangeren nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien mit Saxagliptin haben bei hohen Dosen Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Studien an Ratten, die mit Dapagliflozin behandelt wurden, haben eine Toxizität bezüglich der Nierenausbildung während des Zeitraums gezeigt, der dem zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel beim Menschen entspricht (siehe Abschnitt 5.3). Eine begrenzte Datenmenge deutet nicht darauf hin, dass die Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen mit einem erhöhten Risiko für angeborene Missbildungen verbunden ist. Tierstudien mit Metformin weisen nicht auf schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale oder fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung hin (siehe Abschnitt 5.3).

Qtrilmet sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit diesem Arzneimittel abgebrochen werden.

Wenn eine Patientin eine Schwangerschaft plant sowie während der Schwangerschaft, wird empfohlen, den Diabetes nicht mit diesem Arzneimittel zu behandeln, sondern Insulin anzuwenden, um den Blutzuckerspiegel so nah wie möglich am Normalwert zu halten, um das Risiko für Missbildungen des Fötus im Zusammenhang mit abnormen Blutzuckerspiegeln zu senken.

Stillzeit

Metformin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Ein Risiko für die Neugeborenen/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Ob Saxagliptin und Dapagliflozin und/oder ihre Metaboliten in die Muttermilch übertreten, ist nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien haben eine Ausscheidung von Saxagliptin und/oder Metabolit in die Milch gezeigt. Vorhandene pharmakodynamische/toxikologische Daten aus tierexperimentellen Studien haben eine Ausscheidung von Dapagliflozin/Metaboliten in die Milch gezeigt, ebenso wie pharmakologisch vermittelte Wirkungen bei den gesäugten Nachkommen (siehe Abschnitt 5.3).

Dieses Arzneimittel sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Wirkung dieses Arzneimittels oder seiner Bestandteile (Metformin, Saxagliptin und Dapagliflozin) auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Wirkungen auf die Fertilität wurden an männlichen und weiblichen Ratten bei Anwendung hoher Saxagliptin-Dosen, die zu offensichtlichen Anzeichen von Toxizität führten, beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Bei männlichen und weiblichen Ratten zeigte Dapagliflozin bei keiner der untersuchten Dosen Auswirkungen auf die Fertilität. In Bezug auf Metformin haben tierexperimentelle Studien keine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Qtrilmet hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Beim Fahren oder beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass in Studien mit Saxagliptin über Schwindel berichtet wurde. Bei Anwendung in Kombination mit anderen Antidiabetika, die bekanntermaßen eine Hypoglykämie verursachen können (z. B. Insulin und Sulfonylharnstoffe), sollten Patienten darüber hinaus auf das Risiko einer Hypoglykämie aufmerksam gemacht werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Qtrilmet sind Infektionen der oberen Atemwege (sehr häufig), Hypoglykämie bei Anwendung mit SU (sehr häufig), gastrointestinale Symptome (sehr häufig) und Harnwegsinfektionen (häufig). Diabetische Ketoazidose kann selten auftreten und Laktatazidose kann sehr selten auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Das Sicherheitsprofil der kombinierten Anwendung von Metformin, Saxagliptin und Dapagliflozin ist vergleichbar mit den Nebenwirkungen, die bei den jeweiligen Einzelkomponenten identifiziert wurden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil basiert auf der gepoolten Analyse von drei Placebo-kontrollierten, klinischen Phase-3-Studien über bis zu 52 Wochen mit 1.169 Patienten, von denen 492 Patienten eine Kombination aus Saxagliptin 5 mg, Dapagliflozin 10 mg plus Metformin erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Zusätzliche Sicherheitsdaten schließen klinische Studien, nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung und Erfahrungen nach Markteinführung der Einzelkomponenten ein. Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Qtrilmet sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($\geq 1/100.000$, $< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1. Zusammenstellung der berichteten Nebenwirkungen für Qtrilmet

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig ^A	Gelegent- lich ^B	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der oberen Atem- wege ¹	Harnwegs- infektionen ^{#,2} , Vulvovagini- tis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genital- bereichs ^{#3} , Gastro- enteritis ^{1D}	Pilzin- fektionen [#]		Nekrotisie- rende Fasziitis des Perineums (Fournier- Gangrän) ^{#,C,7}	
Erkrankungen des Immun- systems			Über- empfind- lichkeits- reak- tionen ^{1C}	Anaphy- laktische Reaktio- nen einschließ- lich anaphy- laktischen Schocks ^{1C}		

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig ^A	Gelegent- lich ^B	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	Hypogly- kämie ^{D#¶} (bei Anwen- dung mit SU)	Dyslipid- ämie ^{#4}	Volumen- mangel [#] , Durst [#]	Diabeti- sche Keto- azidose ^{#,H,7}	Laktat- azidose [§] , Vitamin- B ₁₂ - Mangel ^{§G}	
Erkrankungen des Nerven- systems		Kopfschmer- zen [¶] , Schwindel [¶]				
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Gastro- intestinale Symp- tome ^{§F}	Dyspepsie ^{D□} , Gastritis ^{D□} , Geschmacks- störungen [§]	Verstop- fung [#] , Mund- trocken- heit [#] , Pankreati- tis ^{†C}			
Leber- und Gallenerkran- kungen					Leber- funktions- störungen [§] , Hepatitis [§]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie [#] , Polyurie ^{#D5}	Nykturie [#] , Nieren- funktions- störung [#]			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Hautaus- schlag ^{¶¶6}	Derma- titis ^{†C} , Pruritus ^{†C} , Urtikaria ^{†C}	Angio- ödem ^{†C}	Erythem [§]	Bullöses Pemphi- goid ^{C,7}
Skelettmusku- latur-, Bindegewebs- und Knochenerkran- kungen		Arthralgie [□] , Rücken- schmerzen [#] , Muskel- schmerzen ^{D□}				
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse			Erektile Dysfunk- tion [□] , Pruritus genitalis [#] , Pruritus vulvo- vaginalis [#]			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort		Müdigkeit ^{¶D} , periphere Ödeme ^{¶D}				
Untersuchungen		Verminderte renale Kreatinin- clearance [#] , erhöhter Hämatokrit ^{#E}	Erhöhtes Kreatinin im Blut [#] , erhöhter Harnstoff im Blut [#] ,			

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig ^A	Gelegent- lich ^B	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
			Gewichts- reduktion [#]			

Nebenwirkung berichtet für Dapagliflozin.

¶ Nebenwirkung berichtet für Saxagliptin.

§ Nebenwirkung berichtet für Metformin.

▫ Nebenwirkung berichtet für Saxagliptin in Kombination mit Metformin.

^A Nebenwirkungen, außer Geschmacksstörungen, die bei $\geq 2\%$ der mit der Kombination aus Saxagliptin + Dapagliflozin + Metformin behandelten Patienten in der gepoolten Sicherheitsanalyse berichtet wurden, oder falls diese in der gepoolten Sicherheitsanalyse bei $< 2\%$ angegeben wurden, beruhen auf den Daten für die jeweiligen Einzelkomponenten.

^B Die Häufigkeitsangaben für alle gelegentlichen Nebenwirkungen beruhen auf den Daten für die jeweiligen Einzelkomponenten.

^C Die Nebenwirkung stammt aus den Daten von Saxagliptin bzw. Dapagliflozin im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung.

^D Die Nebenwirkungen wurden für eine der Einzelkomponenten bei $\geq 2\%$ der Patienten berichtet und $\geq 1\%$ häufiger als unter Placebo, aber nicht in der gepoolten Analyse.

^E Hämatokrit-Werte $> 55\%$ wurden bei $1,3\%$ der mit Dapagliflozin 10 mg behandelten Personen berichtet versus $0,4\%$ der Personen, die Placebo erhielten.

^F Gastrointestinale Symptome (zusammengefasste Begriffe beinhalteten Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen und Appetitlosigkeit) treten meist zu Therapiebeginn auf und bilden sich in den meisten Fällen spontan zurück.

^G Die Langzeittherapie mit Metformin wurde mit einer verminderten Resorption von Vitamin B12 in Verbindung gebracht, die in sehr seltenen Fällen zu einem klinisch signifikanten Vitamin-B12-Mangel führen kann. Es wird empfohlen, eine derartige Ätiologie in Betracht zu ziehen, wenn sich ein Patient mit megaloblastärer Anämie vorstellt.

^H Berichtet in der kardiovaskulären Dapagliflozin-*Outcome*-Studie mit Typ-2-Diabetes-Patienten. Die Häufigkeit basiert auf der jährlichen Rate.

¹ Infektionen der oberen Atemwege schließen die folgenden Standardbegriffe ein: Nasopharyngitis, Influenza, Infektion der oberen Atemwege, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, bakterielle Pharyngitis, Tonsillitis, akute Tonsillitis, Laryngitis, virale Pharyngitis und Virusinfektion der oberen Atemwege.

² Harnwegsinfektionen schließen die folgenden Standardbegriffe ein: Harnwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen mit *Escherichia*, Pyelonephritis und Prostatitis.

³ Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs schließen die folgenden Standardbegriffe ein: vulvovaginale Pilzinfektion, Balanoposthitis, genitale Pilzinfektion, vaginale Infektion und Vulvovaginitis.

⁴ Dyslipidämie schließt die folgenden Standardbegriffe ein: Dyslipidämie, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie.

⁵ Polyurie schließt die folgenden gemeldeten Standardbegriffe ein: Polyurie und Pollakisurie.

⁶ Hautausschlag wurde im Rahmen der Anwendung von Saxagliptin und Dapagliflozin nach Markteinführung identifiziert. Standardbegriffe, berichtet in klinischen Studien mit Dapagliflozin, in der Reihenfolge der Häufigkeit beinhalten: Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, juckender Hautausschlag, makulärer Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, pustulöser Hautausschlag, vesikulärer Hautausschlag und erythematöser Hautausschlag.

⁷ siehe Abschnitt 4.4.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

In der gepoolten Sicherheitsanalyse betrug die Gesamthäufigkeit der Hypoglykämiefälle (alle gemeldeten Ereignisse einschließlich derer mit einem Nüchternblutzucker (*fasting plasma glucose*, FPG) von $\leq 3,9$ mmol/l aus dem Zentrallabor) $2,0\%$ bei den mit 10 mg Dapagliflozin und 5 mg Saxagliptin plus Metformin (Kombinationstherapie) behandelten Patienten, $0,6\%$ in der Saxagliptin-plus-Metformin-Gruppe und $2,3\%$ in der Dapagliflozin-plus-Metformin-Gruppe.

In einer 24-wöchigen Studie, in der die Kombination von Saxagliptin und Dapagliflozin plus Metformin mit oder ohne SU mit Insulin plus Metformin mit oder ohne SU verglichen wurde, betrug

die Gesamthäufigkeit der Hypoglykämiefälle bei Patienten ohne eine Hintergrundtherapie mit SU 12,7 % für die Kombinationstherapie im Vergleich zu 33,1 % für Insulin. Die Gesamthäufigkeit der Hypoglykämiefälle in zwei Studien über jeweils 52 Wochen, in der die Kombinationstherapie mit Glimperid (SU) verglichen wurde, betrug: in der ersten Studie 4,2 % für die Kombinationstherapie im Vergleich zu 27,9 % für Glimperid plus Metformin im Vergleich zu 2,9 % für Dapagliflozin plus Metformin; in der zweiten Studie betrug die Gesamthäufigkeit der Hypoglykämiefälle 18,5 % für die Kombinationstherapie im Vergleich zu 43,1 % für Glimperid plus Metformin.

Volumenmangel

In der gepoolten Sicherheitsanalyse reflektierten Ereignisse im Zusammenhang mit einem Volumenmangel (Hypotonie, Dehydrierung und Hypovolämie) die unerwünschten Ereignisse bei Dapagliflozin und wurden bei zwei Personen (0,4 %) in der Saxagliptin-plus-Dapagliflozin-plus-Metformin-Gruppe gemeldet (ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis [SUE], Synkope und ein UE, verringerte Urinausscheidung) sowie bei 3 Personen (0,9 %) in der Dapagliflozin-plus-Metformin-Gruppe (2 UEs Synkope und 1 Hypotonie).

Verminderte Nierenfunktion

Metformin/Saxagliptin/Dapagliflozin-Kombination: In der gepoolten Sicherheitsanalyse für Qtrilmet betrug die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit verminderter Nierenfunktion 2,0 % bei Patienten in der Saxagliptin-plus-Dapagliflozin-plus-Metformin-Gruppe, 1,8 % bei Patienten in der Saxagliptin-plus-Metformin-Gruppe und 0,6 % bei Patienten in der Dapagliflozin-plus-Metformin-Gruppe. Patienten mit unerwünschten Ereignissen von beeinträchtigter Nierenfunktion hatten zu Beginn niedrigere mittlere eGFR-Werte: 61,8 ml/min/1,73 m² im Vergleich zu 93,6 ml/min/1,73 m² in der Gesamtpopulation. Die meisten Ereignisse wurden als nicht schwerwiegend bewertet, waren von leichter bis moderater Intensität und bildeten sich zurück. Die Veränderung der mittleren eGFR gegenüber dem Ausgangswert betrug in Woche 24 -1,17 ml/min/1,73 m² in der Saxagliptin-plus-Dapagliflozin-plus-Metformin-Gruppe, -0,46 ml/min/1,73 m² in der Saxagliptin-plus-Metformin-Gruppe und 0,81 ml/min/1,73 m² in der Dapagliflozin-plus-Metformin Gruppe.

Dapagliflozin: Für die Einzelsubstanz Dapagliflozin sind Nebenwirkungen im Zusammenhang mit erhöhtem Kreatinin berichtet worden. Die Kreatininanstiege waren in der Regel während der Dauer der Behandlung vorübergehend oder nach Behandlungsabbruch reversibel.

Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs

Die berichteten Nebenwirkungen Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs aus der gepoolten Sicherheitsanalyse reflektierten das Sicherheitsprofil von Dapagliflozin. Nebenwirkungen einer Genitalinfektion wurden bei 3,0 % der Patienten in der Saxagliptin-plus-Dapagliflozin-plus-Metformin-Gruppe berichtet, bei 0,9 % der Patienten in der Saxagliptin-plus-Metformin-Gruppe und bei 5,9 % der Patienten in der Dapagliflozin-plus-Metformin-Gruppe. Die Mehrzahl der durch eine Genitalinfektion bedingten Nebenwirkungen wurde bei Frauen berichtet (84 % der Personen mit einer Genitalinfektion), waren von leichter oder mäßiger Intensität, traten einmalig auf und die meisten Patienten setzten die Therapie fort.

Nekrotisierende Faszitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle einer Fournier-Gangrän bei Patienten gemeldet, die SGLT-2-Hemmer einschließlich Dapagliflozin einnahmen (siehe Abschnitt 4.4).

In der kardiovaskulären *Outcome*-Studie mit Dapagliflozin mit 17.160 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einer medianen Expositionszeit von 48 Monaten wurden insgesamt 6 Fälle einer Fournier-Gangrän berichtet, einer in der Dapagliflozin-Behandlungsgruppe und 5 in der Placebogruppe.

Diabetische Ketoazidose

In der kardiovaskulären *Outcome*-Studie mit Dapagliflozin mit einer medianen Expositionszeit von 48 Monaten wurden DKA-Ereignisse bei 27 Patienten in der Dapagliflozin-10-mg-Gruppe und bei 12 Patienten in der Placebogruppe berichtet. Die Fälle traten über den Studienzeitraum gleichmäßig verteilt auf. Von den 27 Patienten mit DKA-Ereignis in der Dapagliflozingruppe erhielten 22 zum Zeitpunkt des Ereignisses gleichzeitig eine Behandlung mit Insulin. Auslösende Faktoren für die DKA waren so, wie für eine Population mit Typ-2-Diabetes erwartet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Harnwegsinfektionen

In der gepoolten Sicherheitsanalyse waren Harnwegsinfektionen (HI) über die 3 Behandlungsgruppen hinweg ausgewogen: 5,7 % in der Saxagliptin-plus-Dapagliflozin-plus-Metformin-Gruppe, 7,4 % in der Saxagliptin-plus-Metformin-Gruppe und 5,6 % in der Dapagliflozin-plus-Metformin-Gruppe. Ein Patient in der Saxagliptin-plus-Dapagliflozin-plus-Metformin-Gruppe hatte ein SUE, Pyelonephritis, und brach die Behandlung ab. Die Mehrzahl der durch eine Harnwegsinfektion bedingten UEs trat bei Frauen auf (81 % der Patienten mit HI), waren von leichter oder mäßiger Intensität, traten einmalig auf und die meisten Patienten setzten die Therapie fort.

Malignität

Saxagliptin/Dapagliflozin-Kombination: Maligne und unspezifische Neoplasmen wurden bei 3 Patienten berichtet, die in die gepoolten Sicherheitsdaten eingeschlossen waren. Dazu zählten die unerwünschten Ereignisse gastrisches Neoplasma, Pankreaskarzinom mit Lebermetastasen und invasives duktales Mammakarzinom in der Saxagliptin-plus-Dapagliflozin-plus-Metformin-Gruppe. In Anbetracht der kurzen Latenzzeit zwischen der ersten Wirkstoff-Exposition und der Tumordiagnose wird ein Kausalzusammenhang mit einer spezifischen Tumorart als unwahrscheinlich erachtet.

Dapagliflozin: In dem Pool aus 21 aktiv- und Placebo-kontrollierten Studien war der Gesamtanteil an Personen mit malignen oder unklassifizierten Tumoren bei jenen, die mit Dapagliflozin (1,50 %) behandelt wurden, und jenen, die mit Placebo/Komparator (1,50 %) behandelt wurden, ähnlich. Aus den tierexperimentellen Daten ergab sich kein Hinweis auf Karzinogenität oder Mutagenität (siehe Abschnitt 5.3). Bei Betrachtung der Tumorfälle in den verschiedenen Organsystemen war das bei Dapagliflozin beobachtete relative Risiko für einige Tumore größer als 1 (Blase, Prostata, Brust) und für andere kleiner als 1 (z. B. Blut- und Lymphsystem, Eierstock, Nieren), ohne dass sich ein insgesamt erhöhtes Tumorrisiko im Zusammenhang mit Dapagliflozin ergab. Das erhöhte/verringerte Risiko war für keines der Organsysteme statistisch signifikant. Unter Berücksichtigung der fehlenden Tumorbefunde in den nichtklinischen Studien und der kurzen Latenzzeit zwischen Wirkstoff-Exposition und Tumordiagnose wird ein Kausalzusammenhang als unwahrscheinlich erachtet. Das numerische Ungleichgewicht von Brust-, Blasen- und Prostatatumoren muss mit Vorsicht betrachtet werden; es wird in Studien nach Markteinführung weiter untersucht werden.

Laborbefunde

Abnahme der Lymphozytenzahl

Saxagliptin: Über die klinischen Studien im Saxagliptin-Programm hinweg wurde gegenüber Placebo eine leichte Abnahme der absoluten Lymphozytenzahl beobachtet, ca. 100 Zellen/Mikroliter. Die mittlere absolute Lymphozytenzahl blieb bei einer täglichen Dosierung über einen Zeitraum von 102 Wochen stabil. Dieser Rückgang in der mittleren absoluten Lymphozytenzahl wurde nicht mit klinisch relevanten unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang gebracht.

Lipide

Daten aus den Behandlungsarmen mit Saxagliptin plus Dapagliflozin plus Metformin in der gepoolten Analyse der drei einzelnen Studien zeigten Tendenzen einer mittleren prozentualen Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert (auf das nächste Zehntel gerundet) bei Gesamtcholesterin (Total C) (zwischen 0,4 % und 3,8 %), LDL-C (zwischen 2,1 % und 6,9 %) und HDL-C (zwischen 2,3 % und

5,2 %), einhergehend mit einer mittleren prozentualen Verringerung gegenüber dem Ausgangswert bei den Triglyceriden (zwischen -3,0 % und -10,8 %).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Von den 1.169 Patienten, die in den gepoolten Sicherheitsdaten aus den 3 klinischen Prüfungen behandelt wurden, waren 1.007 Patienten (86,1 %) im Alter von < 65 Jahren, 162 Patienten (13,9 %) waren ≥ 65 Jahre alt und 9 Patienten (0,8 %) waren ≥ 75 Jahre alt. Im Allgemeinen ähnelten die am häufigsten vorkommenden unerwünschten Ereignisse, die für Patienten ≥ 65 Jahre berichtet wurden, denen der Patienten < 65 Jahre. Die therapeutische Erfahrung ist begrenzt bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter und sehr begrenzt bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollte in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten eine angemessene supportive Behandlung erfolgen. Saxagliptin und dessen Hauptmetabolit werden mittels Hämodialyse abgebaut (23 % der Dosis über vier Stunden). Die Elimination von Dapagliflozin mittels Hämodialyse wurde nicht untersucht. Eine starke Überdosierung oder die begleitenden Risiken von Metformin können zu einer Laktatazidose führen. Eine Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und muss im Krankenhaus behandelt werden. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Metformin und Laktat ist die Hämodialyse.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombinationen oraler Antidiabetika, ATC-Code: A10BD25.

Wirkmechanismus

Qtrilmet kombiniert drei Antidiabetika mit unterschiedlichen und sich ergänzenden Wirkmechanismen, um die Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu verbessern: Metforminhydrochlorid, einen Vertreter der Klasse der Biguanide, Saxagliptin, einen DPP-4-Inhibitor, und Dapagliflozin, einen SGLT-2-Inhibitor.

Metformin ist ein Biguanid mit antihyperglykämischen Effekten, das sowohl den basalen als auch den postprandialen Blutzuckerspiegel senkt. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und erzeugt daher keine Hypoglykämie. Metformin kann über drei Mechanismen wirken; durch Verminderung der hepatischen Glucoseproduktion mittels Hemmung der Gluconeogenese und der Glycogenolyse, durch maßvolle Erhöhung der Insulinsensitivität, Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -verwertung in der Muskulatur und durch Verzögerung der intestinalen Glucoseresorption. Metformin stimuliert die intrazelluläre Glycogensynthese durch seine Wirkung auf die Glycogensynthese. Metformin erhöht die Transportkapazität von spezifischen Arten membranständiger Glucosetransporter (GLUT-1 und GLUT-4).

Saxagliptin ist ein hoch potenter (K_i : 1,3 nM), selektiver, reversibler und kompetitiver Inhibitor von DPP-4, einem Enzym, das für den Abbau von Inkretinhormonen verantwortlich ist. Dies führt zu einem glucoseabhängigen Anstieg der Insulinsekretion und somit zu einer Verminderung der Nüchtern- und postprandialen Blut-Glucosekonzentrationen.

Dapagliflozin ist ein hoch potenter (K_i : 0,55 nM), selektiver und reversibler Inhibitor des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT-2). Dapagliflozin blockiert die Rückresorption von filtrierter Glucose aus dem S1-Segment des Nierentubulus und senkt so effektiv den Blutzucker auf Glucose-abhängige und Insulin-unabhängige Weise. Dapagliflozin verbessert sowohl die Nüchtern- als auch die postprandialen Plasma-Glucosespiegel, indem es die renale Glucose-Rückresorption senkt und zur Glucose-Ausscheidung mit dem Harn führt. Die erhöhte Glucose-Ausscheidung mit dem Harn durch SGLT-2-Inhibition ruft eine osmotische Diurese hervor und kann zu einer Reduktion des systolischen Blutdrucks führen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Metformin/Saxagliptin/Dapagliflozin in fixer Kombination wurde in fünf randomisierten, doppelblinden, aktiv-/Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus bewertet. Zwei *Add-on*-Therapiestudien, in denen entweder Dapagliflozin zu Saxagliptin plus Metformin oder Saxagliptin zu Dapagliflozin plus Metformin hinzugegeben wurden, wurden über 24 Wochen durchgeführt, gefolgt von einer 28-wöchigen Verlängerungsphase der Behandlung. In einer Studie über 24 Wochen wurden Saxagliptin und Dapagliflozin in Ergänzung zu Metformin verglichen mit Saxagliptin oder Dapagliflozin in Ergänzung zu Metformin. In einer von zwei supportiven Studien wurde die Behandlung mit Saxagliptin und Dapagliflozin mit Glimperid verglichen bei Patienten, die mit Metformin unzureichend kontrolliert waren. In der anderen Studie wurde die Behandlung mit Saxagliptin und Dapagliflozin mit Insulin glargin verglichen bei Patienten, die mit Metformin mit oder ohne einen Sulfonylharnstoff unzureichend kontrolliert waren.

Blutzuckerkontrolle

Add-on-Therapie mit Dapagliflozin bei Patienten, die mit Saxagliptin plus Metformin unzureichend kontrolliert sind

Eine 24-wöchige randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie verglich die sequenzielle Anwendung von 10 mg Dapagliflozin in Ergänzung zu 5 mg Saxagliptin und Metformin mit der Anwendung von Placebo in Ergänzung zu 5 mg Saxagliptin (DPP-4-Inhibitor) und Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckerkontrolle ($HbA_{1c} \geq 7\%$ und $\leq 10,5\%$). Dreihundertzwanzig (320) Personen wurden gleichmäßig randomisiert, entweder in die Dapagliflozin als *Add-on* zu Saxagliptin plus Metformin-Behandlungsgruppe oder in die Placebo plus Saxagliptin plus Metformin-Behandlungsgruppe. Die Behandlungsgruppen waren proportional gut ausgewogen im Hinblick auf demographische Daten, Patienteneigenschaften, Merkmale der Erkrankung und medizinische Vorgeschichte. Das mittlere Alter betrug 55,1 Jahre und 54,4 % der Patienten waren weiblich. Die mittlere Dauer des Typ-2-Diabetes mellitus bei Studieneintritt betrug 7,6 Jahre, der mittlere HbA_{1c} -Ausgangswert betrug 8,2 %. Alle Patienten wurden vor dem Screening-Termin mindestens 8 Wochen lang mit einer stabilen Metformindosis behandelt (1.500 mg oder mehr pro Tag). 101 Patienten wurden vor dem Screening-Termin mindestens 8 Wochen lang mit der Höchstdosis eines DPP-4-Inhibitors behandelt und dann 8 Wochen vor Studienstart auf 5 mg Saxagliptin umgestellt. Die verbleibenden 219 Patienten begannen 16 Wochen vor Studienstart mit der Einnahme von 5 mg Saxagliptin.

In Woche 24 erreichte die Gruppe, die Dapagliflozin sequenziell als *Add-on* zu Saxagliptin und Metformin erhielt, statistisch signifikant größere HbA_{1c} -Reduktionen (p -Wert $< 0,0001$) gegenüber der Gruppe, die Placebo sequenziell als *Add-on* zu Saxagliptin plus Metformin erhielt (siehe Tabelle 2). Die in Woche 24 beobachtete Wirkung auf den HbA_{1c} -Wert blieb in Woche 52 erhalten. Die adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem HbA_{1c} -Ausgangswert betrug in der Gruppe Dapagliflozin und Saxagliptin plus Metformin -0,74% (95 % KI: -0,90; -0,57) bzw. in der Gruppe mit Placebo und

Saxagliptin plus Metformin 0,07 % (95 % KI: -0,13; 0,27). Zwischen den Behandlungsgruppen betrug die Differenz der adjustierten mittleren Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 52 -0,81 % (95 % KI: -1,06; -0,55).

Add-on-Therapie mit Saxagliptin bei Patienten, die mit Dapagliflozin plus Metformin unzureichend kontrolliert sind

Eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, durchgeführt mit Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle ($HbA_{1c} \geq 7\%$ und $\leq 10,5\%$) unter Metformin und Dapagliflozin allein verglich die sequenzielle Anwendung von 5 mg Saxagliptin in Ergänzung zu 10 mg Dapagliflozin und Metformin mit der Anwendung von Placebo in Ergänzung zu 10 mg Dapagliflozin und Metformin. 153 Patienten wurden in die Saxagliptin als *Add-on* zu Dapagliflozin plus Metformin-Behandlungsgruppe randomisiert und 162 Patienten wurden in die Placebo als *Add-on* zu Dapagliflozin plus Metformin-Behandlungsgruppe randomisiert. Die Behandlungsgruppen waren proportional gut ausgewogen im Hinblick auf demographische Daten, Patienteneigenschaften, Merkmale der Erkrankung und medizinische Vorgeschichte. Das mittlere Alter betrug 54,6 Jahre und 52,7 % der Patienten waren weiblich. Die mittlere Dauer des Typ-2-Diabetes mellitus bei Studieneintritt betrug 7,7 Jahre und der mittlere HbA_{1c} -Ausgangswert betrug 7,9 %. Die Patienten wurden vor dem Screening-Termin mindestens 8 Wochen lang mit einer stabilen Metformindosis behandelt (1.500 mg oder mehr pro Tag) und wurden dann vor Studienstart 10 Wochen lang mit Metformin und 10 mg Dapagliflozin behandelt.

In Woche 24 erreichte die Gruppe, die 5 mg Saxagliptin sequenziell in Ergänzung zu 10 mg Dapagliflozin und Metformin erhielt, statistisch signifikant größere HbA_{1c} -Reduktionen (p-Wert < 0,0001) gegenüber der Gruppe, die Placebo sequenziell in Ergänzung zu Dapagliflozin plus Metformin erhielt (siehe Tabelle 2). Die in Woche 24 beobachtete Wirkung auf den HbA_{1c} -Wert blieb in Woche 52 erhalten. In Woche 52 betrug die adjustierten mittlere Veränderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert in der Gruppe mit Saxagliptin plus Dapagliflozin plus Metformin -0,38 % (95 % KI: -0,53; -0,22) und in der Gruppe mit Placebo und Dapagliflozin plus Metformin 0,05 % (95 % KI: -0,11; 0,20). Die Differenz der adjustierten mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert betrug bis Woche 52 -0,42 % [95 % KI: -0,64; -0,20] zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 2. HbA_{1c} -Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24, unter Ausschluss von Daten nach *Rescue* für randomisierte Patienten - Studien MB102129 und CV181168

Wirksamkeitsparameter	Sequenzielle klinische <i>Add-on</i> -Studien			
	Studie MB102129		Studie CV181168	
	Dapagliflozin 10 mg als <i>Add-on</i> zu Saxagliptin 5 mg + Metformin (N=160) [†]	Placebo + Saxagliptin 5 mg + Metformin (N=160) [†]	Saxagliptin 5 mg als <i>Add-on</i> zu Dapagliflozin 10 mg + Metformin (N=153) [†]	Placebo + Dapagliflozin 10 mg + Metformin (N=162) [†]
HbA_{1c} (%) in Woche 24*				
Ausgangswert (Mittelwert)	8,24	8,16	7,95	7,85
Veränderung gegenüber Ausgangswert (adjustierter Mittelwert [‡]) (95 % KI)	-0,82 (-0,96; 0,69)	-0,10 (-0,24; 0,04)	-0,51 (-0,63; -0,39)	-0,16 (-0,28; -0,04)

Differenz hinsichtlich HbA _{1c} -Effekt		
Adjustierter Mittelwert	-0,72	-0,35
(95 % KI)	(-0,91; -0,53)	(-0,52; -0,18)
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001

* LRM = *Longitudinal repeated measures*, Longitudinale Analyse wiederholter Messungen (unter Verwendung der Werte vor *Rescue*-Therapie).

† N ist die Anzahl randomisierter und behandelter Patienten mit Ausgangswert und mindestens 1 Wirksamkeitsmessung nach Ausgangswert.

‡ *Least-Squares*-Mittelwert, um den Ausgangswert adjustiert.

Anteil an Patienten, der in Studie MB102129 und Studie CV181168 einen HbA_{1c} < 7 % erreichte
Der Anteil an Patienten, der in Woche 24 in der Studie zur *Add-on*-Therapie mit 10 mg Dapagliflozin in Ergänzung zu 5 mg Saxagliptin plus Metformin einen HbA_{1c}-Wert < 7,0 % erreichte, war mit 38,0 % (95 % KI [30,9; 45,1]) höher in der 10 mg Dapagliflozin plus 5 mg Saxagliptin plus Metformin-Gruppe als in der Placebo plus 5 mg Saxagliptin plus Metformin-Gruppe, 12,4 % (95 % KI [7,0; 17,9]). Der in Woche 24 beobachtete HbA_{1c}-Effekt hielt in Woche 52 an. Der adjustierte prozentuale Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c} < 7,0 % in Woche 52 betrug 29,4 % in der Dapagliflozin-und-Saxagliptin-plus-Metformin-Gruppe und 12,6 % in der Placebo-und-Saxagliptin-plus-Metformin-Gruppe. Die adjustierte prozentuale Differenz zwischen den Behandlungsgruppen in Woche 52 betrug 16,8 %.

Der Anteil an Patienten, der in Woche 24 einen HbA_{1c}-Wert < 7,0 % in der Studie zur *Add-on*-Behandlung mit 5 mg Saxagliptin in Ergänzung zu 10 mg Dapagliflozin und Metformin erreichte, war mit 35,3 % (95 % KI [28,2; 42,2]) höher in der 5 mg Saxagliptin und 10 mg Dapagliflozin plus Metformin-Gruppe als in der Placebo plus 10 mg Dapagliflozin plus Metformin-Gruppe, 23,1 % (95 % KI [16,9; 29,3]). Der in Woche 24 beobachtete HbA_{1c}-Effekt hielt in Woche 52 an. Der adjustierte prozentuale Anteil der Patienten mit HbA_{1c} < 7,0 % in Woche 52 betrug 29,3 % in der Saxagliptin-und-Dapagliflozin-plus-Metformin-Gruppe und 13,1 % in der Placebo-und-Dapagliflozin-plus-Metformin-Gruppe. Die adjustierte prozentuale Differenz zwischen den Behandlungsgruppen in Woche 52 betrug 16,2 %.

Behandlung mit 5 mg Saxagliptin und 10 mg Dapagliflozin bei Patienten, die mit Metformin unzureichend kontrolliert sind

Insgesamt 534 erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker durch Metformin unzureichend kontrolliert war (HbA_{1c} ≥ 8 % und ≤ 12 %), nahmen an dieser 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Überlegenheitsstudie teil, um die gleichzeitige Ergänzung der Kombination aus 5 mg Saxagliptin und 10 mg Dapagliflozin zu Metformin mit 5 mg Saxagliptin (DDP-4-Inhibitor) oder 10 mg Dapagliflozin (SGLT-2-Inhibitor) in Ergänzung zu Metformin zu vergleichen. Die Behandlungsgruppen waren proportional gut ausgewogen im Hinblick auf demographische Daten, Patienteneigenschaften, Merkmale der Erkrankung und medizinische Vorgeschichte. Das mittlere Alter betrug 53,8 Jahre und 49,8 % der Patienten waren weiblich. Die mittlere Dauer des Typ-2-Diabetes mellitus betrug 7,6 Jahre bei Studieneintritt, der durchschnittliche HbA_{1c}-Ausgangswert betrug 8,94 % und die Patienten wurden vor dem Screening-Termin mindestens 8 Wochen lang mit einer stabilen Metformindosis behandelt (1.500 mg oder mehr pro Tag). Die Patienten wurden in eine von drei doppelblinden Behandlungsgruppen randomisiert, um Saxagliptin 5 mg und Dapagliflozin 10 mg in Ergänzung zu Metformin, Saxagliptin 5 mg und Placebo in Ergänzung zu Metformin oder Dapagliflozin 10 mg und Placebo in Ergänzung zu Metformin zu erhalten.

Die Saxagliptin-und-Dapagliflozin-Gruppe erreichte signifikant größere Reduktionen des HbA_{1c}-Wertes gegenüber sowohl der Saxagliptin- als auch der Dapagliflozin-Gruppe in Woche 24 (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3. HbA_{1c} in Woche 24 in einer aktiv-kontrollierten Studie, in der die Kombination aus 5 mg Saxagliptin und 10 mg Dapagliflozin bei gleichzeitiger Ergänzung zu Metformin mit der Ergänzung von entweder 5 mg Saxagliptin oder 10 mg Dapagliflozin zu Metformin verglichen wird

Wirksamkeitsparameter	Saxagliptin 5 mg + Dapagliflozin 10 mg + Metformin N=179 [†]	Saxagliptin 5 mg + Metformin N=176 [†]	Dapagliflozin 10 mg + Metformin N=179 [†]
HbA_{1c} (%) in Woche 24*			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,93	9,03	8,87
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (adjustierter Mittelwert [‡]) (95 % Konfidenzintervall [KI])	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Veränderung gegenüber Saxagliptin + Metformin (adjustierter Mittelwert [‡]) (95 % KI)	-0,59 [§] (-0,81; -0,37)	-	-
Veränderung gegenüber Dapagliflozin + Metformin (adjustierter Mittelwert [‡]) (95 % KI)	-0,27 [¶] (-0,48; -0,05)	-	-

*LRM = *Longitudinal repeated measures*, Longitudinale Analyse wiederholter Messungen (unter Verwendung der Werte vor *Rescue*-Therapie).

[†] Randomisierte und behandelte Patienten.

[‡] *Least-Squares*-Mittelwert, um den Ausgangswert adjustiert.

[§] p-Wert < 0,0001.

[¶] p-Wert = 0,0166.

Die Mehrheit der Patienten in dieser Studie hatte einen HbA_{1c}-Ausgangswert von > 8 % (siehe Tabelle 4). Unabhängig vom HbA_{1c}-Ausgangswert zeigte die Kombination von 5 mg Saxagliptin und 10 mg Dapagliflozin in Ergänzung zu Metformin durchgehend größere Reduktionen des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zu 5 mg Saxagliptin oder 10 mg Dapagliflozin allein in Ergänzung zu Metformin. In einer separaten präspezifizierten Subgruppenanalyse waren die mittleren Reduktionen des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert generell größer bei Patienten mit höheren HbA_{1c}-Ausgangswerten.

Tabelle 4. HbA_{1c}-Subgruppenanalysen nach HbA_{1c}-Ausgangswert in Woche 24 bei randomisierten Personen

Behandlungen	Adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, nach HbA _{1c} -Ausgangswert		
	< 8,0 %	≥ 8 % bis < 9,0 %	≥ 9,0 %
Saxagliptin + Dapagliflozin + Metformin Adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95 % KI)	-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 Adjustierte mittlere	-0,69	-0,51	-1,32

Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95 % KI)	(n=29) (-1,06; -0,33)	(n=51) (-0,78; -0,25)	(n=63) (-1,56; -1,09)
Dapagliflozin + Metformin Adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95 % KI)	-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 = Anzahl von Personen mit nichtfehlendem Ausgangswert und einem Wert in Woche 24.

Anteil an Patienten, der einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreicht

41,4% (95% KI [34,5; 48,2]) der Patienten in der Kombinationsgruppe mit 5 mg Saxagliptin und 10 mg Dapagliflozin erreichten in Woche 24 HbA_{1c}-Werte von weniger als 7 % im Vergleich zu 18,3 % (95 % KI [13,0; 23,5]) der Patienten in der 5-mg-Saxagliptin-Gruppe und 22,2 % (95 % KI [16,1; 28,3]) der Patienten in der 10-mg-Dapagliflozin-Gruppe.

Behandlung mit 5 mg Saxagliptin und 10 mg Dapagliflozin und im Vergleich zu Glimperid bei Patienten, die mit Metformin unzureichend eingestellt sind

In einer 52-wöchigen randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie mit parallelen Gruppen und einer verblindeten Verlängerungsphase über 104 Wochen wurde Saxagliptin 5 mg und Dapagliflozin 10 mg plus Metformin einmal täglich verglichen mit Glimperid (einem Sulfonylharnstoff) auftitriert von 1-6 mg plus Placebo mit Metformin bei Typ-2-Diabetes-Patienten, deren Blutzucker durch Metformin allein unzureichend kontrolliert war (HbA_{1c} ≥ 7,5 % und ≤ 10,5 %). Patienten, die Glimperid/Placebo erhielten, wurden auftitriert, beginnend mit 1 mg pro Tag über 12 Wochen bis zur optimalen glykämischen Wirkung (FPG < 6,1 mmol/l) oder der höchsten verträglichen Dosis. Danach wurde die Glimperid/Placebo-Dosis konstant gehalten mit Ausnahme von Herabtitrationen zur Vermeidung einer Hypoglykämie.

In Woche 52 betrug die adjustierte mittlere Veränderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert -1,35 % für die Gruppe mit 5 mg Saxagliptin und 10 mg Dapagliflozin plus Metformin (N=218) im Vergleich zu -0,98 % für die Gruppe mit Glimperid plus Metformin (N=212) (Differenz -0,37 %, 95 % KI [-0,57; -0,18], p < 0,001).

Behandlung mit Saxagliptin 5 mg und Dapagliflozin 10 mg im Vergleich zu Insulin glargin bei Patienten mit unzureichend kontrolliertem Blutzucker unter Metformin mit oder ohne einen Sulfonylharnstoff

Eine 24-wöchige randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Studie mit parallelen Gruppen und einer 28-wöchigen Verlängerungsphase verglich einmal täglich eingenommenes 5 mg Saxagliptin und Dapagliflozin 10 mg plus Metformin mit oder ohne einen Sulfonylharnstoff mit titriertem subkutan angewendetem Insulin glargin plus Metformin mit oder ohne einen Sulfonylharnstoff bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c} ≥ 8,0 % und ≤ 12,0 %).

In Woche 24 betrug die adjustierte mittlere Veränderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert -1,67 % für die Gruppe mit 5 mg Saxagliptin und 10 mg Dapagliflozin plus Metformin mit oder ohne SU (N=319), was gegenüber der Änderung von -1,54 % in der Gruppe mit Insulin glargin plus Metformin mit oder ohne SU (N=312) nicht-unterlegen war (Differenz -0,13 %, 95 % KI [-0,30; -0,03]).

Körpergewicht

Im Vergleich zu Glimperid führte die Kombinationsbehandlung mit Saxagliptin 5 mg und Dapagliflozin 10 mg bei Typ-2-Diabetes-Patienten mit unzureichend kontrolliertem Blutzucker unter

Metformin allein zu einem signifikanten Unterschied der mittleren Veränderung des Körpergewichts in Woche 52. Die adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert betrug -3,11 kg (95 % KI [-3,65; -2,57]) in der Gruppe mit Saxagliptin 5 mg und Dapagliflozin 10 mg plus Metformin und 0,95 kg (95 % KI [0,38; 1,51]) in der Gruppe mit Glimpirid plus Metformin. Zwischen den Behandlungsgruppen betrug die Differenz des mittleren Körpergewichts in Woche 52 -4,06 kg (95 % KI [-4,84; -3,28] $p < 0,001$).

Im Vergleich zu einer Behandlung mit Insulin glargin plus Metformin, mit oder ohne einen SU, führte die Kombination von Saxagliptin 5 mg und Dapagliflozin 10 mg plus Metformin, mit oder ohne einen Sulfonylharnstoff, in Woche 24 zu einem signifikanten Unterschied bei der Veränderung des Körpergewichts. Die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert betrug in der Gruppe mit Saxagliptin 5 mg und Dapagliflozin 10 mg plus Metformin -1,50 kg (95 % KI [-1,89; -1,11]), im Vergleich zu 2,14 kg (95 % KI [1,75; 2,54]) in der Gruppe mit Insulin glargin plus Metformin. Zwischen den Behandlungsgruppen betrug die Differenz des mittleren Körpergewichts -3,64 kg (95 % KI [-4,20; -3,09] $p < 0,001$).

In der Studie zur gleichzeitigen Behandlung mit Saxagliptin und Dapagliflozin betrug die adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert beim Körpergewicht -2,05 kg (95 % KI [-2,52; -1,58]) in Woche 24 (unter Ausschluss von Daten nach *rescue*) in der 5-mg-Saxagliptin-und-10-mg-Dapagliflozin-plus-Metformin-Gruppe und -2,39 kg (95 % KI [-2,87; -1,91]) in der 10-mg-Dapagliflozin-plus-Metformin-Gruppe, während in der 5-mg-Saxagliptin-plus-Metformin-Gruppe keine Veränderung auftrat (0,00 kg) (95 % KI [-0,48; 0,49]).

Blutdruck

In Studie MB102129 und Studie CV181168 führte die Behandlung mit Qtrilmet zu einer Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, die beim systolischen Blutdruck zwischen -1,3 und -2,2 mmHg lag und beim diastolischen Blutdruck zwischen -0,5 und -1,2 mmHg, bedingt durch die leicht diuretische Wirkung von Qtrilmet. Die geringe blutdrucksenkende Wirkung war über die Zeit konstant und eine ähnliche Anzahl an Personen hatte in Woche 24 einen systolischen Blutdruck < 130 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck < 80 mmHg über die Behandlungsgruppen hinweg.

In der Studie zur gleichzeitigen Behandlung mit Saxagliptin und Dapagliflozin im Vergleich zu Glimpirid bei Patienten, deren Blutzucker durch Metformin allein unzureichend kontrolliert war, war die Abnahme des systolischen Blutdrucks in Woche 52 in der Gruppe mit Saxagliptin 5 mg und Dapagliflozin 10 mg plus Metformin (-2,6 mmHg 95 % KI [-4,4; -0,8]) größer als in der Gruppe mit Glimpirid plus Metformin (1,0 mmHg 95 % KI [-0,9; 2,9]). Zwischen den Behandlungsgruppen betrug die Differenz des mittleren systolischen Blutdrucks -3,6 mmHg (95 % KI [-6,3; -1,0] $p = 0,007$).

Kardiovaskuläre Sicherheit

Kardiovaskuläre (CV-) Ereignisse, die adjudiziert und als CV-Ereignisse bestätigt wurden, wurden in der gepoolten Sicherheitsanalyse bei insgesamt 1,0 % der Patienten in der Saxagliptin-plus-Dapagliflozin-plus-Metformin-Gruppe berichtet, bei 0,6 % in der Saxagliptin-plus-Metformin-Gruppe und bei 0,9 % in der Dapagliflozin-plus-Metformin-Gruppe.

Metformin

In einer prospektiven randomisierten Studie (UKPDS) wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetikern nachgewiesen. Die Auswertung der Ergebnisse für übergewichtige Patienten, die nach Versagen einer diätetischen Maßnahme allein mit Metformin behandelt wurden, ergab:

- eine signifikante Reduktion des absoluten Risikos einer jeglichen Diabetes-bedingten Komplikation in der Metformin-Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patientenjahre) gegenüber einer Diät allein (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), $p=0,0023$, und gegenüber den kombinierten Gruppen mit Sulfonylharnstoff- und Insulin-Monotherapie (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), $p=0,0034$;

- eine signifikante Reduktion des absoluten Risikos einer jeglichen Diabetes-bedingten Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, $p=0,017$;
- eine signifikante Reduktion des absoluten Risikos der Gesamtmortalität: Metformin 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre gegenüber einer Diät allein 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, ($p=0,011$) und gegenüber den kombinierten Gruppen mit Sulfonylharnstoff- und Insulin-Monotherapie 18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,021$);
- eine signifikante Reduktion des absoluten Risikos für Myokardinfarkt: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,01$).

Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus - Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR) Studie

SAVOR war eine CV-Endpunktstudie mit 16.492 Patienten mit einem HbA_{1c} -Wert $\geq 6,5$ % und < 12 % (12.959 mit einer bestehenden CV-Erkrankung; 3.533 lediglich mit multiplen Risikofaktoren), die auf Saxagliptin ($n=8.280$) oder Placebo ($n=8.212$) als Ergänzung zu regionalen Standardbehandlungen von HbA_{1c} - und CV-Risikofaktoren randomisiert wurden. Die Studienpopulation schloss Patienten ≥ 65 Jahre ($n=8.561$) und ≥ 75 Jahre ($n=2.330$) mit normaler oder leicht eingeschränkter Nierenfunktion ($n=13.916$) ein sowie Patienten mit mäßig ($n=2.240$) oder schwer ($n=336$) eingeschränkter Nierenfunktion.

Der primäre Sicherheitsendpunkt (Nicht-Unterlegenheit) und Wirksamkeitsendpunkt (Überlegenheit) war ein kombinierter Endpunkt aus der Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden schweren, unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse (MACE): kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt oder nichttödlicher ischämischer Schlaganfall.

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren erreichte die Studie ihren primären Sicherheitsendpunkt und zeigte, dass Saxagliptin das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zu Placebo nicht erhöht, wenn es zu einer etablierten Basistherapie ergänzt wird.

In Bezug auf MACE oder Gesamtmortalität wurde kein Vorteil beobachtet.

Eine Komponente des sekundären kombinierten Endpunkts, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, trat häufiger in der Saxagliptin-Gruppe (3,5 %) als in der Placebo-Gruppe (2,8 %) auf, mit einer nominal statistischen Signifikanz zugunsten von Placebo [HR=1,27; (95 % KI: 1,07; 1,51); $p = 0,007$]. Klinisch relevante Faktoren zur Vorhersage eines erhöhten relativen Risikos bei einer Saxagliptin-Behandlung konnten nicht endgültig identifiziert werden. Personen mit einem höheren Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz konnten, ungeachtet der zugeordneten Behandlung, durch bekannte Risikofaktoren für Herzinsuffizienz, wie z. B. Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte zu Studienbeginn oder eingeschränkte Nierenfunktion, identifiziert werden. Allerdings war das Risiko bezüglich der primären oder sekundären zusammengesetzten Endpunkte oder der Gesamtmortalität bei Saxagliptin-Patienten, die zu Studienbeginn eine Herzinsuffizienz oder eine eingeschränkte Nierenfunktion in der Vorgeschichte hatten, im Vergleich zu Placebo nicht erhöht.

Ein weiterer sekundärer Endpunkt, Gesamtmortalität, trat mit einer Häufigkeit von 5,1 % in der Saxagliptin-Gruppe und mit 4,6 % in der Placebo-Gruppe auf. Kardiovaskuläre Todesfälle waren über die Behandlungsgruppen hinweg ausgewogen. In Bezug auf nichtkardiovaskuläre Todesfälle gab es ein numerisches Ungleichgewicht mit mehr Ereignissen unter Saxagliptin (1,8 %) als unter Placebo (1,4 %) [HR = 1,27; (95 % KI 1,00; 1,62); $p = 0,051$].

Dapagliflozin

Es wurde eine Metaanalyse kardiovaskulärer Ereignisse im klinischen Programm durchgeführt. Im klinischen Programm hatten 34,4 % der Personen eine kardiovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte (mit Ausnahme von Hypertonie) zu Studienbeginn und 67,9 % hatten eine Hypertonie. Die *hazard ratio* von Dapagliflozin im Vergleich zu einem Komparator betrug 0,79 (95 % KI: 0,58; 1,07) und deutet darauf hin, dass Dapagliflozin in dieser Analyse nicht mit einer Erhöhung des

kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus assoziiert ist. Kardiovaskulärer Tod, MI und Schlaganfall wurden mit einer *hazard ratio* von 0,77 (95 % KI: 0,54; 1,10) beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Qtrilmet eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus gewährt (Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zwischen den Qtrilmet-Tabletten und den einzelnen Bestandteilen (Metformin mit veränderter Wirkstofffreisetzung, Saxagliptin und Dapagliflozin) wurde Bioäquivalenz bei gesunden Personen nach Einnahme einer Mahlzeit festgestellt.

Resorption

Metformin: Nach einer oralen Einzeldosis einer Metformin-Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung wird die C_{max} innerhalb eines Medianwertes von 7 Stunden und einer Spanne von 4 bis 8 Stunden erreicht. Das Ausmaß der Metformin-Resorption (gemessen mittels AUC) aus der Metformin-Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung erhöhte sich bei Einnahme zu einer Mahlzeit um ungefähr 50 %. Die Mahlzeit hatte keinen Effekt auf die C_{max} und t_{max} von Metformin.

Saxagliptin: Nach oraler Gabe im nüchternen Zustand wurde Saxagliptin rasch resorbiert, wobei die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Saxagliptin bzw. seines Hauptmetaboliten innerhalb von 2 bzw. 4 Stunden (t_{max}) erreicht wurden. Die C_{max} - bzw. AUC-Werte von Saxagliptin und seines Hauptmetaboliten erhöhten sich proportional zur Erhöhung der Saxagliptin-Dosis. Diese Dosisproportionalität wurde in Dosen bis zu 400 mg beobachtet. Nach einer oralen Einzelgabe von 5 mg Saxagliptin an gesunde Probanden betrug die mittlere Plasma-AUC von Saxagliptin bzw. seines Hauptmetaboliten 78 ng h/ml bzw. 214 ng h/ml. Die entsprechenden Plasma- C_{max} -Werte betragen 24 ng/ml bzw. 47 ng/ml. Die intraindividuellen Varianzkoeffizienten für die C_{max} und die AUC von Saxagliptin betragen weniger als 12 %.

Dapagliflozin: Nach oraler Gabe wurde Dapagliflozin schnell und gut resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Dapagliflozin wurden üblicherweise innerhalb von 2 Stunden nach Gabe im nüchternen Zustand erreicht. Nach einmal täglicher Gabe von Dosen von 10 mg Dapagliflozin betragen die geometrischen Mittel der C_{max} - und AUC_{τ} -Werte von Dapagliflozin im *steady state* 158 ng/ml bzw. 628 ng h/ml. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Dapagliflozin nach Gabe einer 10-mg-Dosis beträgt 78 %. Nahrung hat bei gesunden Probanden einen relativ kleinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dapagliflozin. Die Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit verringert die Dapagliflozin- C_{max} um bis zu 50 % und verlängert T_{max} um ungefähr 1 Stunde, verändert jedoch die AUC im Vergleich zum Nüchternzustand nicht. Diese Veränderungen werden als klinisch nicht bedeutsam erachtet.

Verteilung

Metformin: Die Plasmaproteinbindung ist vernachlässigbar. Metformin geht in die Erythrozyten über. Der Maximalwert im Blut ist niedriger als im Plasma und stellt sich ungefähr zur gleichen Zeit ein. Die roten Blutkörperchen stellen wahrscheinlich ein sekundäres Verteilungskompartiment dar. Der mittlere V_d -Wert lag zwischen 63 und 276 l.

Saxagliptin: Die *in-vitro*-Proteinbindung von Saxagliptin und dessen Hauptmetaboliten in menschlichem Serum ist vernachlässigbar. Daher ist nicht zu erwarten, dass sich die Disposition von Saxagliptin durch Veränderungen der Blut-Proteinwerte bei verschiedenen Erkrankungen (z. B. Nieren- oder Leberinsuffizienz) verändert. Das Verteilungsvolumen von Saxagliptin betrug 205 l.

Dapagliflozin: Dapagliflozin ist zu ca. 91 % proteingebunden. Die Proteinbindung war bei verschiedenen Krankheitszuständen (z. B. Nieren- oder Leberfunktionsstörungen) nicht verändert. Das mittlere Verteilungsvolumen von Dapagliflozin im *steady state* betrug 118 l.

Biotransformation

Metformin: Metformin wird unverändert über den Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden bisher keine Metaboliten identifiziert.

Saxagliptin: Die Metabolisierung von Saxagliptin erfolgt hauptsächlich über das Cytochrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Der aktive Hauptmetabolit von Saxagliptin, 5-OH-Saxagliptin, ist auch ein selektiver, reversibler, kompetitiver DPP-4-Inhibitor, der halb so potent ist wie Saxagliptin.

In *in-vitro*-Studien inhibierten Saxagliptin und dessen Hauptmetabolit weder CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4 noch induzierten sie CYP1A2, 2B6, 2C9 oder 3A4.

Dapagliflozin: Dapagliflozin wird extensiv metabolisiert, wobei hauptsächlich der inaktive Metabolit Dapagliflozin-3-O-glucuronid entsteht. Dapagliflozin-3-O-glucuronid oder andere Metaboliten tragen nicht zur blutzuckersenkenden Wirkung bei. Die Bildung von Dapagliflozin-3-O-glucuronid wird über UGT1A9, ein Enzym, das in Leber und Niere vorkommt, vermittelt. Die CYP-vermittelte Metabolisierung war ein untergeordneter Abbauweg beim Menschen.

In *in-vitro*-Studien inhibierte Dapagliflozin weder Cytochrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 noch induzierte es CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4. Daher ist nicht davon auszugehen, dass Dapagliflozin die metabolische Clearance von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln ändert, die durch diese Enzyme metabolisiert werden.

Elimination

Metformin: Die renale Clearance von Metformin ist > 400 ml/min, was darauf hinweist, dass Metformin durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden wird. Nach einer oralen Dosis beträgt die apparente terminale Eliminationshalbwertszeit ca. 6,5 Stunden.

Saxagliptin: Die mittleren terminalen Plasmahalbwertszeiten ($t_{1/2}$) für Saxagliptin und dessen Hauptmetaboliten betragen 2,5 bzw. 3,1 Stunden und der mittlere $t_{1/2}$ -Wert für die Plasma-DPP-4-Hemmung beträgt 26,9 Stunden. Saxagliptin wird sowohl renal als auch hepatisch eliminiert. Nach einer 50-mg-Einzeldosis von ^{14}C -Saxagliptin wurden 24 % der Dosis als Saxagliptin, 36 % als dessen aktiver Metabolit und 75 % der Gesamtradioaktivität über den Urin ausgeschieden. Die durchschnittliche renale Saxagliptin-Clearance (~230 ml/min) war größer als die durchschnittliche geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (~120 ml/min), was auf eine gewisse aktive renale Ausscheidung schließen lässt.

Dapagliflozin: Die mittlere terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) im Plasma betrug für Dapagliflozin 12,9 Stunden nach einer oralen Einzeldosis von Dapagliflozin 10 mg an gesunde Probanden. Die mittlere systemische Gesamt-Clearance von intravenös angewendetem Dapagliflozin betrug 207 ml/min. Dapagliflozin und dazugehörige Metaboliten werden hauptsächlich über den Harn eliminiert, wobei weniger als 2 % als unverändertes Dapagliflozin ausgeschieden werden.

Linearität

Metformin: Im *steady state* sind AUC und C_{\max} von Metformin mit veränderter Wirkstofffreisetzung weniger als dosisproportional innerhalb eines Dosisbereichs von 500 bis 2.000 mg bei einmal täglicher Gabe.

Saxagliptin: Die C_{\max} - und AUC-Werte von Saxagliptin und dessen Hauptmetaboliten erhöhten sich proportional zur Saxagliptin-Dosis. Bei keiner Dosierung wurde bei wiederholter einmal täglicher

Gabe eine merkliche Akkumulation von Saxagliptin oder dessen Hauptmetaboliten beobachtet. Bei einer einmal täglichen Dosierung von Saxagliptin in Dosen von 2,5 mg bis 400 mg über 14 Tage wurde weder eine Dosierungs- noch eine Zeitabhängigkeit der Clearance von Saxagliptin und dessen Hauptmetaboliten festgestellt.

Dapagliflozin: Die Dapagliflozin-Exposition erhöhte sich proportional zur Steigerung der Dapagliflozin-Dosis im Bereich von 0,1 bis 500 mg, und die Pharmakokinetik veränderte sich nicht im Laufe der Zeit bei wiederholter täglicher Dosierung über einen Zeitraum von bis zu 24 Wochen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Metformin: Die verfügbaren Daten zu Personen mit moderater Niereninsuffizienz sind rar, und es konnte keine verlässliche Abschätzung der systemischen Metformin-Exposition in dieser Subgruppe im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion vorgenommen werden. Bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion ist die Halbwertszeit von Metformin im Plasma und Blut verlängert und die renale Clearance ist herabgesetzt. Dies führt zu erhöhten Metforminkonzentrationen im Plasma (siehe Abschnitt 4.2, 4.3 und 4.4).

Saxagliptin: Nach einer Einzeldosis Saxagliptin bei Personen mit milder, moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung (oder ESRD), klassifiziert anhand der Kreatinin-Clearance, waren die mittleren AUC-Werte von Saxagliptin 1,2- bzw. bis zu 2,1- und 4,5-fach höher als die AUC-Werte bei Personen mit normaler Nierenfunktion. Auch die AUC-Werte von 5-OH-Saxagliptin waren erhöht. Der Grad der Nierenfunktionsstörung beeinflusste die C_{max} -Werte von Saxagliptin und dessen Hauptmetaboliten nicht.

Dapagliflozin: Im *steady state* (1-mal täglich 20 mg Dapagliflozin für 7 Tage) hatten Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und leichter, moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung (bestimmt über die Iohexol-Plasma-Clearance) mittlere systemische Dapagliflozin-Expositionen, die um 32 %, 60 % bzw. 87 % höher waren als die von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und normaler Nierenfunktion. Im *steady state* war die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn über 24 Stunden in hohem Maße von der Nierenfunktion abhängig. 85, 52, 18 und 11 g Glucose/Tag wurden von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und normaler Nierenfunktion bzw. leichter, moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung ausgeschieden. Der Einfluss einer Hämodialyse auf die Dapagliflozin-Exposition ist nicht bekannt.

Leberfunktionsstörungen

Metforminhydrochlorid: Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Metformin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Saxagliptin: Bei Personen mit leichter (Child-Pugh-Klasse A), moderater (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberinsuffizienz war die Saxagliptin-Exposition um das 1,1-, 1,4- bzw. 1,8-Fache erhöht, und die BMS-510849-Exposition (Saxagliptin-Metabolit) war um 22 %, 7 % bzw. 33 % niedriger als die entsprechenden Expositionen bei gesunden Probanden.

Dapagliflozin: Bei Personen mit leichter oder moderater Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen A und B) waren die mittleren C_{max} - und AUC-Werte von Dapagliflozin bis zu 12 % bzw. 36 % höher als die der entsprechenden gesunden Kontrollpersonen. Diese Unterschiede wurden nicht als klinisch relevant erachtet. Bei Personen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) waren die mittleren C_{max} - und AUC-Werte von Dapagliflozin 40 % bzw. 67 % höher als die der entsprechenden gesunden Kontrollpersonen.

Ältere Patienten

Metforminhydrochlorid: Begrenzte Daten aus kontrollierten pharmakokinetischen Studien mit Metformin bei gesunden älteren Personen deuten darauf hin, dass die Gesamt-Plasmaclearance von Metformin im Vergleich zu jungen, gesunden Probanden verringert, die Halbwertszeit verlängert und C_{\max} erhöht ist. Auf Basis dieser Daten scheint die Veränderung der Pharmakokinetik von Metformin mit dem Alter primär durch eine Veränderung der Nierenfunktion bedingt zu sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Saxagliptin: Ältere Patienten (65-80 Jahre) hatten etwa 60 % höhere Saxagliptin-AUC-Werte als junge Patienten (18-40 Jahre). Dies wird als klinisch nicht bedeutsam erachtet.

Dapagliflozin: Bei Personen bis zu einem Alter von 70 Jahren gibt es keinen klinisch bedeutsamen Anstieg der Exposition, der allein auf dem Alter beruht. Jedoch kann eine erhöhte Exposition aufgrund der altersbedingten Abnahme der Nierenfunktion erwartet werden. Es gibt keine ausreichenden Daten, um Schlussfolgerungen in Bezug auf die Exposition bei Patienten > 70 Jahre zu ziehen.

Geschlecht

Metforminhydrochlorid: Die pharmakokinetischen Parameter für Metformin wiesen in der geschlechtsspezifischen Analyse (Männer=19, Frauen=16) keine signifikanten Unterschiede zwischen normalen Personen und Patienten mit Typ-2-Diabetes auf. Ebenso war die blutzuckersenkende Wirkung von Metformin in kontrollierten klinischen Studien mit Patienten mit Typ-2-Diabetes bei Männern und Frauen vergleichbar.

Saxagliptin: Frauen hatten um etwa 25 % höhere systemische Saxagliptin-Expositionswerte. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Saxagliptin-Pharmakokinetik zwischen Männern und Frauen beobachtet.

Dapagliflozin: Es wurde abgeschätzt, dass die mittlere Dapagliflozin-AUC_{ss} bei Frauen etwa 22 % höher ist als bei Männern.

Ethnische Zugehörigkeit

Metforminhydrochlorid: Es wurden keine Studien zu den pharmakokinetischen Parametern von Metformin nach ethnischer Zugehörigkeit durchgeführt.

Saxagliptin: Die ethnische Zugehörigkeit wurde nicht als eine statistisch signifikante Kovariate auf die apparente Clearance von Saxagliptin und dessen Metaboliten identifiziert.

Dapagliflozin: Es gab zwischen weißen, schwarzen oder asiatischen Bevölkerungsgruppen keine klinisch relevanten Unterschiede in Bezug auf die systemischen Expositionen.

Körpergewicht

Saxagliptin: Das Körpergewicht hatte einen geringen und klinisch nicht bedeutsamen Einfluss auf die Saxagliptin-Exposition. Die Werte für die systemische Exposition waren für Saxagliptin bei Frauen ca. 25 % höher, wobei dieser Unterschied nicht als klinisch relevant eingestuft wird.

Dapagliflozin: Es wurde festgestellt, dass die Dapagliflozin-Exposition mit steigendem Gewicht sinkt. Deshalb haben Patienten mit niedrigem Körpergewicht möglicherweise eine etwas erhöhte Exposition und Patienten mit hohem Körpergewicht eine etwas verringerte Exposition. Die Unterschiede in Bezug auf die Exposition wurden allerdings nicht als klinisch bedeutsam erachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität oder zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Studien keine besonderen Gefahren für Metformin, Saxagliptin oder Dapagliflozin oder für den Menschen erkennen.

Saxagliptin: Bei Cynomolgus-Affen verursachte Saxagliptin reversible Hautläsionen (Schorf, Geschwürbildung sowie Nekrosen) an den Extremitäten (Schwanz, Fingern, Skrotum und/oder Nase). Der *no effect level* (NOEL) für Läsionen beträgt das 1- bzw. das 2-Fache der menschlichen Exposition für Saxagliptin bzw. des entsprechenden Hauptmetaboliten bei einer empfohlenen Dosis von 5 mg/Tag (*recommended human dose*, RHD). Die klinische Bedeutung der Hautläsionen ist nicht bekannt und es wurden keine Hautläsionen am Menschen beobachtet.

Über Immunsystem-bezogene Befunde von minimalen, nichtprogressiven lymphoiden Hyperplasien in Milz, Lymphknoten und Knochenmark, ohne Spätkomplikationen, wurde bei allen Spezies berichtet, die, beginnend mit dem 7-Fachen der RHD, getestet wurden.

Saxagliptin führte zu gastrointestinaler Toxizität bei Hunden, einschließlich blutiger/schleimiger Fäzes und Enteropathie bei höheren Dosen mit einem NOEL, der dem 4- bzw. 2-Fachen der menschlichen Exposition gegenüber Saxagliptin bzw. seinem Hauptmetaboliten bei RHD entsprach. Die Auswirkungen auf das Körpergewicht wurden bei weiblichen Nachkommen bis zum 92. Tag nach der Geburt und bei männlichen Nachkommen bis zum 120. Tag nach der Geburt beobachtet.

Es wurden keine präklinischen Studien mit der Kombination von Metformin/Saxagliptin/Dapagliflozin durchgeführt.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Metformin: Tierstudien mit Metformin lassen keine besonderen Gefahren im Hinblick auf Schwangerschaft, Entwicklung des Embryos bzw. Fötus, Geburt oder postnatale Entwicklung erkennen.

Saxagliptin: Saxagliptin hat Auswirkungen auf die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten bei hohen Dosen, die offenkundige Anzeichen von Toxizität hervorriefen. Saxagliptin zeigte bei Untersuchungen an Ratten und Kaninchen bei keiner Dosierung teratogene Effekte. Hohe Saxagliptin-Dosen führten bei Ratten zu einer Reduktion der Ossifikation (Entwicklungsverzögerung) des fetalen Beckens und einer Abnahme des fetalen Körpergewichts (bei maternaler Toxizität) bei einem NOEL, der für Saxagliptin dem 303-Fachen bzw. für den Hauptmetaboliten dem 30-Fachen der menschlichen Exposition bei RHD entsprach. Bei Kaninchen beschränkten sich die Wirkungen von Saxagliptin auf geringfügige Veränderungen des Skelettes, die nur bei maternal toxischen Dosen beobachtet wurden (NOEL: 158-fach bzw. 224-fach erhöht gegenüber der menschlichen Exposition von Saxagliptin bzw. dessen Hauptmetaboliten bei RHD). In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten führte Saxagliptin bei Rattenjungen zu einer Gewichtsabnahme bei maternal toxischen Dosen mit einem NOEL, der für Saxagliptin dem 488-Fachen bzw. für den Hauptmetaboliten dem 45-Fachen der menschlichen Exposition bei RHD betrug. Die Wirkung auf das Körpergewicht der Nachkommen wurde bis zum postnatalen Tag 92 und 120 bei Weibchen bzw. Männchen festgestellt.

Dapagliflozin: Die direkte Gabe von Dapagliflozin an nicht mehr gesäugte Rattenjunge und die indirekte Exposition am Ende der Trächtigkeit (entsprechend dem zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester in Bezug auf die menschliche renale Reifung) und Stillzeit sind jeweils mit einer erhöhten Inzidenz und/oder Schwere von Dilatationen des Nierenbeckens und der Nierentubuli bei den Nachkommen verbunden.

In einer Studie mit juvenilen Ratten, bei der Rattenjunge von Tag 21 nach der Geburt bis Tag 90 nach der Geburt Dapagliflozin direkt gegeben wurde, wurde eine Dilatation des Nierenbeckens und der

Tuben (mit dosisabhängigen Erhöhungen des Nierengewichts und makroskopischer Nierenvergrößerung) in allen Dosierungsbereichen berichtet; die Exposition der Nachkommen gegenüber der niedrigsten getesteten Dosierung entsprach ≥ 15 Mal der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen. Die Dilatation des Nierenbeckens und der Tuben, die bei Nachkommen beobachtet wurde, war innerhalb einer Erholungszeit von ca. 1 Monat nicht vollständig rückläufig.

Weibliche Ratten erhielten Dapagliflozin vom Gestationstag 6 bis Tag 21 nach der Geburt, und die Jungtiere wurden der Substanz indirekt *in utero* und während der Stillzeit ausgesetzt. Eine erhöhte Inzidenz oder Schwere einer Nierenbeckendilatation wurde bei den erwachsenen Nachkommen von behandelten Muttertieren beobachtet, allerdings nur bei der höchsten getesteten Dosis (bei maternalen bzw. Jungtier-Expositionen gegenüber Dapagliflozin, entsprechend dem 1.415-Fachen bzw. 137-Fachen der Werte beim Menschen bei der maximalen empfohlenen Dosis für den Menschen [MRHD]). Eine zusätzliche Entwicklungstoxizität beschränkte sich auf eine dosisabhängige Gewichtsabnahme der Jungen und wurde nur bei einer Dosis ≥ 15 mg/kg/Tag beobachtet (Rattenjungen-Exposition ≥ 29 -Fache der Werte beim Menschen bei MRHD). Eine maternale Toxizität war nur bei der getesteten Höchstdosis evident und war auf eine vorübergehende Reduktion des Körpergewichts und der Nahrungsaufnahme beschränkt. Der *no observed adverse effect level* (NOAEL) für Entwicklungstoxizität ist mit einer maternalen systemischen Exposition assoziiert, die dem 19-Fachen der Werte beim Menschen bei MRHD entspricht.

In embryofetalen Entwicklungsstudien mit Kaninchen löste Dapagliflozin bei keiner der getesteten Dosen eine maternale oder eine Entwicklungstoxizität aus; die getestete Höchstdosis entsprach einer systemischen Exposition, die dem 1.191-Fachen der MRHD entspricht. Bei Ratten wirkte Dapagliflozin weder embryo-letal noch teratogen bei Expositionen bis zum 1.441-Fachen der Werte beim Menschen bei MRHD.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Carmellose-Natrium (Ph.Eur.) (E466)
Crospovidon Typ B (E1202)
Hypromellose (E464)
Lactose
Magnesiumstearat (E470b)
Mikrokristalline Cellulose (E460i)
Siliciumdioxid zur dentalen Anwendung (E551)

Filmüberzug

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Macrogol 3350 (E1521)
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Macrogol 3350 (E1521)
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Talkum (E553b)

Eisen(II,III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC/PCTFE/Alu-Blisterpackung
Haltbarkeit: 2 Jahre

PA/Alu/PVC/Alu-Blisterpackung
Haltbarkeit: 30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

PVC/PCTFE/Alu-Blisterpackung
Nicht über 30 °C lagern.

PA/Alu/PVC/Alu-Blisterpackung
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE/Alu-Blisterpackung
Packungsgrößen mit 14, 28, 56 und 196 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung in Kalender Blisterpackungen.
Packungsgrößen mit 14, 28, 56, 60 und 196 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung in Blisterpackungen.

PA/Alu/PVC/Alu-Blisterpackung
Packungsgrößen mit 14, 28, 56, 60 und 196 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung in Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

PVC/PCTFE/Alu-Blisterpackung
EU/1/19/1401/001 14 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/002 28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/003 56 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

EU/1/19/1401/004 60 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/005 196 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/006 14 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Kalender Blisterpackung)
EU/1/19/1401/007 28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Kalender Blisterpackung)
EU/1/19/1401/008 56 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Kalender Blisterpackung)
EU/1/19/1401/009 196 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Kalender Blisterpackung)

PA/Alu/PVC/Alu-Blisterpackung

EU/1/19/1401/010 14 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/011 28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/012 56 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/013 60 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/014 196 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

PVC/PCTFE/Alu-Blisterpackung

EU/1/19/1401/015 14 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/016 28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/017 56 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/018 60 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/019 196 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/020 14 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Kalender Blisterpackung)
EU/1/19/1401/021 28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Kalender Blisterpackung)
EU/1/19/1401/022 56 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Kalender Blisterpackung)
EU/1/19/1401/023 196 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Kalender Blisterpackung)

PA/Alu/PVC/Alu-Blisterpackung

EU/1/19/1401/024 14 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/025 28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/026 56 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/027 60 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/028 196 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. November 2019

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. **HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Schweden

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANNEX III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Metforminhydrochlorid/Saxagliptin/Dapagliflozin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 850 mg Metforminhydrochlorid, Saxagliptinhydrochlorid, entsprechend 2,5 mg Saxagliptin, und Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O, entsprechend 5 mg Dapagliflozin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

14 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
56 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
60 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
196 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

PVC/PCTFE/Alu-Blisterpackung:

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PVC/PCTFE/Alu-Blisterpackung:

EU/1/19/1401/001 14 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/002 28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/003 56 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/004 60 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/005 196 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/006 14 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Kalender Blisterpackung)
EU/1/19/1401/007 28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Kalender Blisterpackung)
EU/1/19/1401/008 56 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Kalender Blisterpackung)
EU/1/19/1401/009 196 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Kalender Blisterpackung)

PA/Alu/PVC/Alu-Blisterpackung:

EU/1/19/1401/010 14 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/011 28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/012 56 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/013 60 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/014 196 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten
Metformin-HCl/Saxagliptin/Dapagliflozin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

KALENDER BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten
Metformin-HCl/Saxagliptin/Dapagliflozin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo Di Mi Do Fr Sa So

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Metforminhydrochlorid/Saxagliptin/Dapagliflozin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 1.000 mg Metforminhydrochlorid, Saxagliptinhydrochlorid, entsprechend 2,5 mg Saxagliptin, und Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O, entsprechend 5 mg Dapagliflozin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

14 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
56 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
60 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
196 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

PVC/PCTFE/Alu-Blisterpackung:

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PVC/PCTFE/Alu-Blisterpackung:

EU/1/19/1401/015 14 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/016 28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/017 56 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/018 60 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/019 196 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/020 14 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Kalender Blisterpackung)
EU/1/19/1401/021 28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Kalender Blisterpackung)
EU/1/19/1401/022 56 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Kalender Blisterpackung)
EU/1/19/1401/023 196 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Kalender Blisterpackung)

PA/Alu/PVC/Alu-Blisterpackung:

EU/1/19/1401/024 14 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/025 28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/026 56 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/027 60 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
EU/1/19/1401/028 196 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten
Metformin-HCl/Saxagliptin/Dapagliflozin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

KALENDER BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten
Metformin-HCl/Saxagliptin/Dapagliflozin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo Di Mi Do Fr Sa So

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung **Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung** Metforminhydrochlorid/Saxagliptin/Dapagliflozin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Qtrilmet und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Qtrilmet beachten?
3. Wie ist Qtrilmet einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Qtrilmet aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Qtrilmet und wofür wird es angewendet?

Qtrilmet enthält die Wirkstoffe Metformin, Saxagliptin und Dapagliflozin. Jeder gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die man „orale Antidiabetika“ nennt. Dieses Arzneimittel wird eingenommen, um Diabetes zu behandeln, und jeder der Wirkstoffe wirkt auf eine andere Weise, um die Erkrankung zu behandeln.

Dieses Arzneimittel ist für eine Art von Diabetes, die man „Typ-2-Diabetes“ nennt. Wenn Sie Typ-2-Diabetes haben, produziert Ihre Bauchspeicheldrüse nicht genug Insulin oder Ihr Körper kann das von ihr produzierte Insulin nicht richtig einsetzen. Dies führt zu einem hohen Gehalt an Zucker (Glucose) in Ihrem Blut. Die drei Arzneimittel in Qtrilmet senken die Menge an Zucker im Blut, indem sie bewirken, dass der Zucker in Zellen aufgenommen oder über den Urin aus dem Körper ausgeschieden wird.

Qtrilmet ist nur für Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter. Es wird angewendet, wenn andere Diabetes-Arzneimittel zum Einnehmen Ihren Diabetes zusammen mit Diät und Bewegung nicht gut genug kontrollieren. Qtrilmet kann allein eingenommen werden oder zusammen mit einer anderen Art Diabetes-Arzneimittel, die man Sulfonylharnstoff nennt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Qtrilmet beachten?

Qtrilmet darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie allergisch gegen Metformin, Saxagliptin, Dapagliflozin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie eine schwerwiegende allergische Reaktion gegen irgendwelche anderen Arzneimittel hatten, die man zur Kontrolle des Blutzuckers einnimmt, nämlich:
 - o „Gliptine“ (oder DPP-4-Inhibitoren) - wie Alogliptin, Linagliptin und Sitagliptin oder
 - o „Gliflozine“ (oder SGLT-2-Inhibitoren) - wie Canagliflozin und Empagliflozin;
- wenn Sie unkontrollierten Diabetes haben mit:
 - o schwerer Hyperglykämie (sehr hohem Blutzucker),

- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, schnellem Gewichtsverlust,
- Laktatazidose (siehe unten „Risiko einer Laktatazidose“),
- Ketoazidose, bei der sich „Ketonkörper“ genannte Substanzen im Blut ansammeln, und die zu einem diabetischen Präkoma führen kann. Zu den Symptomen gehören Bauchschmerzen, schnelle und tiefe Atmung, Schläfrigkeit oder die Entwicklung eines ungewöhnlich fruchtigen Geruchs des Atems;
- wenn Sie jemals ein diabetisches Koma hatten;
- wenn Sie eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion haben;
- wenn Sie eine schwere Infektion haben;
- wenn Sie viel Körperflüssigkeit verloren haben (Dehydratation), z. B. aufgrund eines langanhaltenden oder starken Durchfalls oder falls Sie sich mehrfach hintereinander übergeben mussten (siehe unten „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“);
- wenn Sie kürzlich einen Herzinfarkt hatten oder wenn Sie eine Herzleistungsschwäche oder schwerwiegende Probleme mit Ihrem Blutkreislauf oder Atembeschwerden haben;
- wenn Sie Probleme mit Ihrer Leber haben;
- wenn Sie viel Alkohol trinken, entweder jeden Tag oder nur von Zeit zu Zeit (siehe Abschnitt „Einnahme von Qtrilmet zusammen mit Alkohol“).

Nehmen Sie Qtrilmet nicht ein, wenn einer der oben beschriebenen Umstände auf Sie zutrifft. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Qtrilmet einnehmen und während der Behandlung:

- wenn Sie Symptome wahrnehmen wie Erbrechen, Bauchschmerzen, Muskelkrämpfe, allgemeines Unwohlsein mit starker Müdigkeit, Atembeschwerden, verringerte Körpertemperatur oder verlangsamten Herzschlag. Dies können Anzeichen für eine sehr seltene, aber sehr schwerwiegende Nebenwirkung sein, die man **Laktatazidose** nennt, die bei Qtrilmet auftreten kann, insbesondere wenn Ihre Nieren nicht richtig funktionieren. Das Risiko für eine Laktatazidose wird auch durch schlecht eingestellten Diabetes, schwere Infektionen, längeres Fasten oder Alkoholkonsum, Dehydratation (weitere Informationen siehe unten), Leberprobleme und Erkrankungen erhöht, bei denen ein Teil des Körpers nicht mit genügend Sauerstoff versorgt wird (zum Beispiel bei akuten schweren Herzerkrankungen). **Nehmen Sie Qtrilmet nicht weiter ein und wenden Sie sich sofort an einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus, wenn Sie Symptome einer Laktatazidose bemerken**, da diese ein medizinischer Notfall ist, der zum Koma führen kann;
- wenn Sie Folgendes an sich wahrnehmen: rascher Gewichtsverlust, Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen, übermäßiger Durst, schnelle und tiefe Atmung, Verwirrung, ungewöhnliche Schläfrigkeit oder Müdigkeit, süßlicher Geruch des Atems, süßlicher oder metallischer Geschmack im Mund oder veränderter Geruch des Urins oder Schweißes. Dies können Anzeichen einer anderen seltenen, aber sehr schwerwiegenden, manchmal lebensbedrohlichen Komplikation sein, die man **diabetische Ketoazidose** nennt. Bei dieser Komplikation erhöht sich die Konzentration von Stoffen, die man „Ketonkörper“ nennt, in Ihrem Urin oder Blut, und das kann in Laboruntersuchungen festgestellt werden. Das Risiko für das Auftreten einer diabetischen Ketoazidose kann erhöht sein bei längerem Fasten, übermäßigem Alkoholkonsum, Dehydratation, plötzlichen Verringerungen der Insulindosis oder einer größeren Operation oder einer schweren Erkrankung (wodurch sich der Insulinbedarf des Körpers erhöht). **Nehmen Sie Qtrilmet nicht weiter ein und wenden Sie sich sofort an einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus, wenn Sie Symptome einer diabetischen Ketoazidose bemerken, da diese ein medizinischer Notfall ist;**
- wenn Sie erhebliche Mengen an Körperflüssigkeit verlieren, z. B. durch starkes Erbrechen, Durchfall, Fieber, Übelkeit, vermehrtes Schwitzen bei Hitze oder wenn Sie nicht essen oder trinken können. **Unterbrechen Sie die Einnahme von Qtrilmet für kurze Zeit, wenn Sie eine Erkrankung haben, die zu Dehydratation führen kann** und fragen Sie Ihren Arzt, was zu tun ist, und wann Qtrilmet wiedereingenommen werden kann;

- wenn Sie „Typ-1-Diabetes“ haben. Qtrilmet darf nicht zur Behandlung dieser Erkrankung angewendet werden;
- wenn Sie eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse haben oder hatten;
- wenn Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion oder Leberprobleme haben;
- wenn die Abwehrfähigkeit Ihres Körpers gegenüber Infektionen (Immunität) herabgesetzt ist, z. B. durch eine Krankheit wie AIDS oder durch Arzneimittel, die man nach einer Organtransplantation einnimmt;
- wenn Sie jemals eine schwere (allergische) Überempfindlichkeitsreaktion hatten oder Ihre Ärzte Ihnen gesagt haben, dass sie möglicherweise einmal eine gehabt haben;
- wenn Sie eine schwere Herzerkrankung haben oder hatten;
- wenn Sie Risikofaktoren haben, durch die Sie eine Herzschwäche bekommen können, wie zum Beispiel Nierenprobleme. Ihr Arzt wird Sie über die Anzeichen und Symptome einer Herzschwäche informieren. Zu den Symptomen können zunehmende Kurzatmigkeit, rasche Gewichtszunahme und geschwollene Knöchel oder Füße (Fußödem) gehören. Achten Sie auf diese Symptome und wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn eines bei Ihnen auftritt;
- wenn Sie einen niedrigen Blutdruck (Hypotonie) haben oder hatten;
- wenn Sie sehr hohe Blutzuckerspiegel haben, die bei Ihnen zu einer Dehydratation (Verlust von zu viel Körperflüssigkeit) führen können. Mögliche Anzeichen einer Dehydratation in Abschnitt 4 aufgeführt. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken, bevor Sie mit der Einnahme von Qtrilmet beginnen;
- wenn Sie oft Harnwegsinfektionen bekommen oder eine schwere Harnwegsinfektion haben, einschließlich Urosepsis oder Pyelonephritis. Diese können Fieber, Schüttelfrost, Brennen beim Wasserlassen (Urinieren), Blut im Urin und Rücken- oder Seitenschmerzen verursachen. Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt;
- wenn Sie starke Gelenkschmerzen haben;
- wenn Sie Pioglitazon zur Blutzuckersenkung einnehmen, wird die Einnahme von Qtrilmet möglicherweise nicht empfohlen;
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen: Glukokortikoide, Beta-2-Agonisten, Diuretika, Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin und Rifampicin, da sie die Wirkung von Qtrilmet verringern können (siehe „Einnahme/Anwendung von Qtrilmet zusammen mit anderen Arzneimitteln“);
- wenn Sie 75 Jahre oder älter sind;
- wenn Blutuntersuchungen ergeben, dass die Anzahl roter Blutkörperchen in Ihrem Blut zu hoch ist.

Wenn einer der oben beschriebenen Umstände auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Einnahme von Qtrilmet mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Chirurgische Eingriffe und Operationen

Falls bei Ihnen eine größere Operation geplant ist, müssen Sie die Einnahme von Qtrilmet während der Operation und für einige Zeit danach unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit Qtrilmet beenden müssen und wann Sie sie wiederbeginnen können.

Diabetesbedingte Haut- und Fußprobleme

Hautschäden, wie wunde Stellen oder Geschwüre, sind eine häufige Komplikation bei Diabetes. Hautausschlag kann sowohl mit Saxagliptin als auch mit Dapaglifloxin auftreten (siehe Abschnitt 4). Folgen Sie bei der Hautpflege den Empfehlungen Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie auf der Haut eine Blasenbildung wahrnehmen, da dies ein Anzeichen für eine Erkrankung sein kann, die man bullöses Pemphigoid nennt. Möglicherweise wird Ihr Arzt Sie bitten, Qtrilmet nicht weiter einzunehmen.

Es ist wichtig, dass Sie Ihre Füße regelmäßig anschauen und die Hinweise zur Fußpflege befolgen, die Sie vom medizinischen Fachpersonal erhalten haben.

Bitte sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Symptome wie Schmerzen, Empfindlichkeit, Rötung oder Schwellungen der Genitalien bzw. im Bereich zwischen Genitalien und Anus (Darmausgang) zusammen mit Fieber oder allgemeinem Unwohlsein auftreten. Diese Symptome können auf eine seltene, aber schwerwiegende oder sogar lebensbedrohliche Infektion hindeuten. Bei dieser sogenannten nekrotisierenden Fasziiitis des Perineums, auch als Fournier-Gangrän bezeichnet, wird das Unterhautgewebe zerstört. Eine Fournier-Gangrän muss unverzüglich behandelt werden.

Nierenfunktion

Bevor und während Sie dieses Arzneimittel einnehmen, sollte bei Ihnen eine Blutuntersuchung gemacht werden, um zu prüfen, wie gut Ihre Nieren arbeiten. Ihr Arzt wird mindestens einmal jährlich Ihre Nierenfunktion kontrollieren oder auch häufiger, falls Sie älter sind oder sich Ihre Nierenfunktion verschlechtert.

Urinuntersuchung

Wegen der Wirkungsweise von Qtrilmet fallen Tests auf Zucker in Ihrem Urin positiv aus, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Qtrilmet wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da es bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

Einnahme/Anwendung von Qtrilmet zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Bitte wenden Sie sich vor der Einnahme von Qtrilmet insbesondere dann an Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden:

- Arzneimittel zur Blutdrucksenkung einschließlich ACE-Hemmern (wie Enalapril oder Ramipril), Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (wie Losartan oder Candesartan);
- Insulin, Sulfonylharnstoffe (wie Glimperid) oder Pioglitazon zur Blutzuckersenkung;
- Arzneimittel, die die Harnbildung steigern und den Blutdruck senken (Diuretika). Ihr Arzt rät Ihnen möglicherweise, Qtrilmet nicht mehr einzunehmen. Mögliche Anzeichen dafür, dass der Körper zu viel Flüssigkeit verliert, sind im Abschnitt 4 aufgeführt;
- Arzneimittel, die die Metforminmenge in Ihrem Blut verändern können, insbesondere, wenn Sie eine verminderte Nierenfunktion haben (wie Verapamil, Dolutegravir, Ranolazin, Trimethoprim, Vandetanib, Isavuconazol, Crizotinib oder Olaparib);
- wenn Sie Arzneimittel einnehmen/anwenden, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - o Beta-2-Agonisten - zur Behandlung von Asthma,
 - o Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin - Arzneimittel zur Vorbeugung von Anfällen (Krämpfen) oder bestimmten chronischen Schmerzen,
 - o Cimetidin - zur Behandlung von Magenbeschwerden,
 - o Glukokortikoide wie Dexamethason - zur Behandlung von Entzündungen bei Erkrankungen wie Asthma und Arthritis,
 - o Diltiazem - zur Behandlung von Angina pectoris (Brustschmerzen) und zur Senkung des Blutdrucks,
 - o Ketoconazol-Tabletten - zur Behandlung des Cushing-Syndroms (wenn der Körper übermäßig viel Cortisol produziert),
 - o Rifampicin - ein Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen wie Tuberkulose.
 - o Nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAR), wie Ibuprofen und Celecoxib (ein „COX-2-Hemmer“) - zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen.

Wenn einer der oben beschriebenen Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Einnahme von Qtrilmet mit Ihrem Arzt.

Falls Ihnen ein jodhaltiges Kontrastmittel in Ihr Blut gespritzt werden muss, zum Beispiel in Zusammenhang mit einer Röntgenaufnahme oder einer Computertomografie, müssen Sie die

Einnahme von Qtrilmet vor bzw. zum Zeitpunkt der Injektion unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit Qtrilmet beenden müssen und wann die Behandlung wiederbegonnen werden kann.

Einnahme von Qtrilmet zusammen mit Alkohol

Meiden Sie während der Einnahme von Qtrilmet übermäßigen Alkoholkonsum, da dieser das Risiko einer Laktatazidose erhöhen kann (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und „Qtrilmet darf nicht eingenommen werden, wenn Sie“).

Schwangerschaft und Stillzeit

Qtrilmet wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen und Ihr Arzt wird Sie auffordern, dieses Arzneimittel abzusetzen, wenn Sie schwanger werden oder schwanger werden möchten. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, auf welche Weise Ihr Blutzucker während Ihrer Schwangerschaft am besten kontrolliert werden kann.

Sie sollten Qtrilmet nicht einnehmen, wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen. Metformin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Saxagliptin und Dapagliflozin in die Muttermilch übergehen. Sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt, wenn Sie stillen oder stillen möchten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht davon auszugehen, dass Qtrilmet Auswirkungen auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Geräten oder Maschinen hat. Sollten Sie sich jedoch während der Behandlung mit Qtrilmet schwindlig fühlen, führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Geräte oder Maschinen. Außerdem kann das Fahren und Bedienen von Maschinen gefährlich sein, wenn Ihr Blutzuckerspiegel zu stark abfällt (Hypoglykämie), was zu Zittern, Schwitzen, Herzrasen, Sehstörungen, Kopfschmerzen und Verwirrtheit führen kann.

Qtrilmet enthält Lactose

Qtrilmet enthält Lactose (Milchzucker). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Qtrilmet einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel eingenommen werden soll

In Abhängigkeit von Ihrem Blutzuckerspiegel und den Diabetes-Arzneimitteln, die Sie zuvor eingenommen haben, wird Ihr Arzt Ihnen eine passende Dosis von Qtrilmet verordnen. Die empfohlene Dosis beträgt zwei Tabletten einmal täglich.

Die empfohlene tägliche Maximaldosis von Qtrilmet beträgt 2.000 mg Metformin, 5 mg Saxagliptin und 10 mg Dapagliflozin.

Umstellung auf Qtrilmet

Wenn Sie bereits Metformin, Saxagliptin und Dapagliflozin als Einzeltabletten einnehmen oder Saxagliptin und Dapagliflozin als Kombinationspräparat zusammen mit Metformin, möchte Ihr Arzt Sie eventuell auf dieses Arzneimittel umstellen, damit Sie nur eine Tablette einnehmen müssen. Um eine Überdosierung zu vermeiden, nehmen Sie die Einzeltabletten dieser Arzneimittel nicht weiter ein, wenn Sie Qtrilmet einnehmen.

Wie dieses Arzneimittel eingenommen werden soll

- Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen mit einem halben Glas Wasser.
- Nehmen Sie die Tabletten mit einer Mahlzeit ein. Damit wird das Risiko für Nebenwirkungen im Magen verringert.
- Nehmen Sie die Tabletten jeden Tag etwa zur gleichen Zeit ein.

Möglicherweise sehen Sie Reste der Tablettenhülle in Ihrem Stuhl. Das ist normal. Es handelt sich um das, was von der Tablette übrig ist, nachdem sämtliches Arzneimittel abgegeben worden ist.

Ihr Arzt verschreibt Ihnen möglicherweise andere Arzneimittel zur Senkung Ihres Blutzuckerspiegels. Denken Sie daran, andere Arzneimittel nach Anweisung Ihres Arztes einzunehmen/anzuwenden. Dies wird dazu beitragen, die besten Ergebnisse für Ihre Gesundheit zu erzielen.

Ernährung und Bewegung

Um Ihre Diabetes-Erkrankung zu kontrollieren, müssen Sie auch während der Einnahme dieses Arzneimittels den Empfehlungen Ihres Arztes bezüglich Ernährung und Bewegung weiter folgen. Insbesondere sollten Sie, wenn Sie eine Diabetesdiät zur Gewichtskontrolle einhalten, diese auch während der Einnahme von Qtrilmet weiterhin fortsetzen.

Wenn Sie eine größere Menge von Qtrilmet eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Qtrilmet-Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder begeben Sie sich in ein Krankenhaus. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit. Eine starke Überdosierung kann eine Laktatazidose verursachen (siehe Abschnitte 2 und 4).

Wenn Sie die Einnahme von Qtrilmet vergessen haben

Was zu tun ist, wenn Sie vergessen haben, Qtrilmet rechtzeitig einzunehmen.

- Wenn es weniger als 12 Stunden her ist, seit Sie Ihre Dosis hätten einnehmen müssen, nehmen Sie eine Dosis Qtrilmet, sobald Sie daran denken. Nehmen Sie dann die nächste Dosis wieder zur gewohnten Zeit ein.
- Wenn es mehr als 12 Stunden her ist, seit Sie Ihre Dosis hätten einnehmen müssen, lassen Sie die vergessene Dosis aus. Nehmen Sie dann die nächste Dosis wieder zur gewohnten Zeit ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge von Qtrilmet ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Qtrilmet abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Qtrilmet nicht ab, ohne zuerst mit Ihrem Arzt zu sprechen. Ohne dieses Arzneimittel kann Ihr Blutzucker ansteigen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Symptome benötigen eine umgehende ärztliche Betreuung:

Setzen Sie Qtrilmet ab und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Schwerwiegende allergische (Überempfindlichkeits-)Reaktion**, selten beobachtet (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
Symptome einer schwerwiegenden allergischen Reaktion:
 - o Hautausschlag,
 - o erhabene, rote Flecken auf Ihrer Haut (Nesselsucht),

- Anschwellen von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen, das Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken verursachen kann.

Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise ein Arzneimittel zur Behandlung der allergischen Reaktion verschreiben und Ihr Diabetes-Arzneimittel ändern.

- **Laktatazidose**, sehr selten beobachtet (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)
Qtrilmet kann eine sehr seltene, aber sehr schwerwiegende Nebenwirkung, die sogenannte Laktatazidose, hervorrufen.

Zu den Anzeichen einer Laktatazidose zählen:

- Erbrechen,
- Bauchschmerzen,
- Muskelkrämpfe,
- allgemeines Unwohlsein mit starker Müdigkeit,
- Schwierigkeiten beim Atmen,
- verringerte Körpertemperatur und verlangsamter Herzschlag.

Wenn dies bei Ihnen auftritt, **müssen Sie Qtrilmet absetzen und sich sofort an einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus wenden**, da eine Laktatazidose zum Koma führen kann.

- **Pankreatitis**, gelegentlich beobachtet (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Anzeichen einer Pankreatitis:

- starke und anhaltende Schmerzen im Bauch (Oberbauchbereich), die möglicherweise bis in den Rücken ausstrahlen,
- Übelkeit und Erbrechen.

- **Dehydratation (Verlust von zu viel Körperflüssigkeit)**, gelegentlich beobachtet (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Anzeichen einer Dehydratation:

- sehr trockener oder klebriger Mund, sehr starkes Durstgefühl,
- starke Schläfrigkeit oder Müdigkeit,
- geringe oder keine Urinausscheidung,
- schneller Herzschlag.

- **Harnwegsinfektion**, häufig beobachtet (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Zu den Anzeichen einer schweren Harnwegsinfektion zählen:

- Fieber, Schüttelfrost,
- brennendes Gefühl beim Wasserlassen (Urinieren),
- veränderte Häufigkeit des Urinierens, einschließlich eines starken Drangs, häufiger Wasser zu lassen,
- schlecht riechender oder trüber Urin,
- Schmerzen im Rücken oder an der Seite.

- **Diabetische Ketoazidose**, selten beobachtet (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

Anzeichen einer diabetischen Ketoazidose (siehe auch Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“):

- erhöhte „Ketonkörper“-Konzentrationen, gemessen in Ihren Urin- oder Bluttests,
- rascher Gewichtsverlust,
- Übelkeit oder Erbrechen,
- Bauchschmerzen,
- übermäßiger Durst,
- schnelle und tiefe Atmung,
- Verwirrtheit,
- ungewöhnliche Schläfrigkeit oder Müdigkeit,
- süßlicher Geruch des Atems, süßlicher oder metallischer Geschmack im Mund oder veränderter Geruch des Urins oder Schweißes.

Dies kann unabhängig vom Blutzuckerspiegel auftreten. Ihr Arzt entscheidet möglicherweise, die Behandlung mit Qtrilmet zeitweise oder ganz zu beenden.

Nehmen Sie Qtrilmet nicht weiter ein und wenden Sie sich umgehend an einen Arzt, falls Sie eine der oben genannten schweren Nebenwirkungen bemerken.

Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Nekrotisierende Fasiitis des Perineums** (Fournier-Gangrän), eine schwerwiegende Weichteilinfektion der Geschlechtsorgane (Genitalien) oder des Bereichs zwischen Genitalien und Anus (Darmausgang), sehr selten beobachtet (siehe Abschnitt 2 „Diabetesbedingte Haut- und Fußprobleme“).

Wenden Sie sich schnellstmöglich an Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Niedrige Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie)**, sehr häufig beobachtet (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) bei Anwendung zusammen mit anderen Diabetes-Arzneimitteln, die Hypoglykämien auslösen.
Anzeichen eines niedrigen Blutzuckers:
 - o Zittern, Schwitzen, starkes Angstgefühl, schneller Herzschlag,
 - o Hungergefühl, Kopfschmerzen, Sehstörungen,
 - o Stimmungswandel oder Gefühl von Verwirrtheit.Ihr Arzt informiert Sie, wie ein niedriger Blutzuckerspiegel zu behandeln ist, und was zu tun ist, wenn Sie eines der oben genannten Anzeichen bei sich bemerken.

Andere Nebenwirkungen bei Einnahme von Qtrilmet:

Sehr häufig

- Übelkeit, Erbrechen
- Durchfall oder Bauchschmerzen
- Appetitverlust
- Infektion der oberen Atemwege einschließlich:
 - o Infektion des oberen Brustraums oder der Lunge,
 - o Infektion der Nasennebenhöhlen, die mit Schmerzen und einem Druckgefühl hinter den Wangen und Augen einhergeht (Sinusitis),
 - o Entzündung in Nase oder Hals (Nasopharyngitis) (zu den Anzeichen hierfür können eine Erkältung oder Halsschmerzen gehören).

Häufig

- Genitalinfektion (Candidose) des Penis oder der Vagina (zu den Anzeichen können Reizung, Juckreiz, ungewöhnlicher Ausfluss oder Geruch gehören)
- Rückenschmerzen
- Ausscheidung von mehr Wasser (Urin) als üblich oder häufigeres Wasserlassen
- Schwindel
- Müdigkeit
- starke Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Bauchschmerzen und Verdauungsstörungen (Dyspepsie)
- Erbrechen, Magenschleimhautentzündung (Gastritis)
- Entzündung im Magen oder Darm, meist hervorgerufen durch eine Infektion (Gastroenteritis)
- Kopfschmerzen, Muskelschmerzen (Myalgie)
- Veränderungen in Bluttests (Veränderungen der Cholesterin- oder Fettmengen im Blut, Anstieg der Menge der roten Blutkörperchen im Blut oder Abnahme der Kreatinin-Clearance der Niere)
- Hautausschlag
- Geschmacksveränderungen
- Schwellungen an Händen, Knöcheln oder Füßen (periphere Ödeme)

Gelegentlich

- Durst
- Verstopfung

- Aufwachen in der Nacht wegen Harndrangs
- Mundtrockenheit
- Gewichtsabnahme
- Abnahme der Nierenfunktion, Anstiege von Kreatinin oder Harnstoff (durch Bluttests festgestellt)
- Hautausschlag, möglicherweise einschließlich erhabener Knötchen, Hautreizung oder Juckreiz
- Schwierigkeiten beim Erlangen oder Aufrechterhalten einer Erektion (erektiler Dysfunktion)
- Pilzinfektion
- leichte allergische (Überempfindlichkeits-)Reaktion (Hautausschlag)
- Jucken im Genitalbereich (genitaler Pruritus oder vulvovaginaler Pruritus) oder Beschwerden beim Wasserlassen

Sehr selten

- verminderte Vitamin-B12-Blutspiegel
- Auffälligkeiten bei Leberfunktionstests, Leberentzündung (Hepatitis)
- Rötung der Haut (Erythem), Juckreiz oder juckender Ausschlag (Nesselsucht)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Blasenbildung auf der Haut (bullöses Pemphigoid)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Qtrilmet aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

PVC/PCTFE/Alu-Blisterpackung:

Nicht über 30 °C aufbewahren.

PA/Alu/PVC/Alu-Blisterpackung:

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Qtrilmet enthält

- Die Wirkstoffe sind Metformin, Saxagliptin und Dapagliflozin.
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung:
 - o Jede Tablette enthält 850 mg Metforminhydrochlorid, Saxagliptinhydrochlorid, entsprechend 2,5 mg Saxagliptin, und Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O, entsprechend 5 mg Dapagliflozin.

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung:

- Jede Tablette enthält 1.000 mg Metforminhydrochlorid, Saxagliptinhydrochlorid, entsprechend 2,5 mg Saxagliptin, und Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O, entsprechend 5 mg Dapagliflozin.

- Die sonstigen Bestandteile sind:

- Tablettenkern: Carmellose-Natrium (Ph.Eur.) (E466) (siehe Abschnitt 2 „Natriumgehalt“); mikrokristalline Cellulose (E460i); Crospovidon Typ B (E1202); Hypromellose (E464); Lactose (siehe Abschnitt 2 „Qtrilmet enthält Lactose“); Magnesiumstearat (E470b); Siliciumdioxid zur dentalen Anwendung (E551).

- Filmüberzug:

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung:

Macrogol 3350 (E1521); Poly(vinylalkohol) (E1203); Titandioxid (E171); Talkum (E553b); Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); Eisen(III)-oxid (E172); Eisen(II,III)-oxid (E172).

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung:

Macrogol 3350 (E1521); Poly(vinylalkohol) (E1203); Titandioxid (E171); Talkum (E553b); Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); Eisen(II,III)-oxid (E172).

Wie Qtrilmet aussieht und Inhalt der Packung

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung sind beige, bikonvexe, 11 x 21 mm ovale Tabletten mit der Prägung 3005 auf einer Seite.

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung sind grüne, bikonvexe, 11 x 21 mm ovale Tabletten mit der Prägung 3002 auf einer Seite.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung und Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung sind in Blisterpackungen erhältlich. Die Packungsgrößen sind 14, 28, 56 und 196 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung in Kalender Blisterpackungen und 14, 28, 56, 60 und 196 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung in Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Schweden

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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 4103 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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen