

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Κάθε δισκίο περιέχει 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης, υδροχλωρική σαξαγλιπτίνη ισοδύναμη με 2,5 mg σαξαγλιπτίνης και μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης.

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Κάθε δισκίο περιέχει 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης, υδροχλωρική σαξαγλιπτίνη ισοδύναμη με 2,5 mg σαξαγλιπτίνης και μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 48 mg λακτόζης (ως άνυδρη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης (δισκίο).

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Μπεζ, αμφίκυρτο, 11 x 21 mm οβάλ δισκίο, που φέρει χαραγμένη την ένδειξη 3005 στη μία πλευρά.

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Πράσινο, αμφίκυρτο, 11 x 21 mm οβάλ δισκίο, που φέρει χαραγμένη την ένδειξη 3002 στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Qtrilmet ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2:

- για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, όταν η μετφορμίνη με ή χωρίς σουλφονυλουρία (SU) και είτε σαξαγλιπτίνη είτε δαπαγλιφλοζίνη δεν παρέχουν ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο.
- όταν ήδη λαμβάνουν μετφορμίνη και σαξαγλιπτίνη και δαπαγλιφλοζίνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Κάθε δισκίο περιέχει έναν σταθερό συνδυασμό μετοφορμίνης, σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης (βλέπε παράγραφο 2). Σε περίπτωση που δεν υπάρχει διαθέσιμη κατάλληλη περιεκτικότητα του Qtrilmet, πρέπει να χρησιμοποιούνται τα μεμονωμένα επιμέρους συστατικά αντί του συνδυασμού ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση Qtrilmet είναι μετοφορμίνη 2.000 mg/ σαξαγλιπτίνη 5 mg/ δαπαγλιφλοζίνη 10 mg.

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς υπό διπλό συνδυασμό είτε με σαξαγλιπτίνη είτε με δαπαγλιφλοζίνη και μετοφορμίνη

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συνολική ημερήσια δόση Qtrilmet ισοδύναμη με σαξαγλιπτίνη 5 mg, δαπαγλιφλοζίνη 10 mg συν τη συνολική ημερήσια δόση μετοφορμίνης ή την πλησιέστερη θεραπευτικά κατάλληλη δόση που ήδη λαμβάνουν. Η δόση πρέπει να λαμβάνεται ως δύο δισκία από του στόματος, άπαξ ημερησίως την ίδια ώρα της ημέρας, μαζί με τροφή.

Μετάβαση από θεραπεία με ξεχωριστά δισκία μετοφορμίνης, σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης

Οι ασθενείς που μεταβαίνουν από θεραπεία με ξεχωριστά δισκία μετοφορμίνης, σαξαγλιπτίνης 5 mg και δαπαγλιφλοζίνης 10 mg στο Qtrilmet πρέπει να λαμβάνουν την ίδια ημερήσια δόση μετοφορμίνης, σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης που λαμβάνουν ήδη ή την πλησιέστερη θεραπευτικά κατάλληλη δόση μετοφορμίνης. Η δόση πρέπει να λαμβάνεται ως δύο δισκία από του στόματος, άπαξ ημερησίως την ίδια ώρα της ημέρας, μαζί με τροφή.

Μετάβαση από θεραπεία με μετοφορμίνη άμεσης αποδέσμευσης σε μετοφορμίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Σε ασθενείς που μεταβαίνουν από θεραπεία με μετοφορμίνη άμεσης αποδέσμευσης σε μετοφορμίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης, η δόση του Qtrilmet πρέπει να παρέχει μετοφορμίνη στη δόση που ήδη λαμβάνεται ή στην πλησιέστερη θεραπευτικά κατάλληλη δόση (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

Παραληφθείσες δόσεις

Εάν έχει παραλειφθεί μία ημερήσια δόση και μεσολαβούν ≥ 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση, η δόση πρέπει να ληφθεί. Εάν έχει παραλειφθεί μία ημερήσια δόση και μεσολαβούν < 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση, η δόση που δεν ελήφθηκε πρέπει να παραλειφθεί και η επόμενη δόση να ληφθεί τη συνηθισμένη ώρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Καθώς οι ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών) είναι πιθανότερο να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά όσο αυξάνεται η ηλικία. Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας είναι απαραίτητη προκειμένου να βοηθήσει στην πρόληψη της σχετιζόμενης με μετοφορμίνη γαλακτικής οξέωσης, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος μείωσης του ενδαγγειακού όγκου με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Λόγω της περιορισμένης θεραπευτικής εμπειρίας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας στον πληθυσμό αυτό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Qtrilmet σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, GFR 60-89 ml/min.

Το GFR πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μετοφορμίνη και εν συνεχεία τουλάχιστον ετησίως. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται πιο συχνά, π.χ. κάθε 3-6 μήνες στους ασθενείς, οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο περαιτέρω εξέλιξης της νεφρικής δυσλειτουργίας, καθώς και στους ηλικιωμένους.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ασθενείς με GFR < 60 ml/min (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν αντενδείκνυται σε ασθενείς με GFR < 30 ml/min (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.8 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως < 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Η δόση του Qtrilmet λαμβάνεται από του στόματος άπαξ ημερησίως την ίδια ώρα της ημέρας μαζί με τροφή για τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό που συσχετίζονται με τη μετφορμίνη. Κάθε δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο.

Ενίστε, τα αδρανή συστατικά αυτού του φαρμάκου θα αποβάλλονται στα κόπρανα ως μαλακή, υδαρής μάζα που μπορεί να ομοιάζει με το αρχικό δισκίο.

4.3 Αντενδείξεις

Το Qtrilmet αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, ιστορικό σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικής αντίδρασης, αναφυλακτικής καταπληξίας, και αγγειοοιδήματος, σε οποιονδήποτε αναστολέα της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (DPP-4) ή σε οποιονδήποτε αναστολέα του υπότυπου 2 του συμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (SGLT2) (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8 και 6.1).
- οποιονδήποτε τύπο οξείας μεταβολικής οξέωσης (όπως γαλακτική οξέωση, διαβητική κετοξέωση) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).
- διαβητική προκωματώδη κατάσταση (βλέπε παράγραφο 4.4).
- σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR < 30 ml/min) (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).
- οξείες καταστάσεις που έχουν τη δυνατότητα να μεταβάλλουν τη νεφρική λειτουργία όπως:
 - ο αφυδάτωση,
 - ο σοβαρή λοίμωξη,
 - ο καταπληξία.
- οξεία ή χρόνια νόσος που μπορεί να προκαλέσει ιστική υποξία όπως:
 - ο καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια,
 - ο πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου,
 - ο καταπληξία.
- ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).
- οξεία δηλητηρίαση από οινοπνευματώδη, αλκοολισμός (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση, μια πολύ σπάνια αλλά σοβαρή μεταβολική επιπλοκή, εμφανίζεται πιο συχνά σε περίπτωση οξείας επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας ή καρδιοαναπνευστικής νόσου ή σηψαιμίας. Συσσώρευση της μετφορμίνης εμφανίζεται στην οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης.

Σε περίπτωση αφυδάτωσης (σοβαρή διάρροια ή έμετος, πυρετός ή μειωμένη πρόσληψη υγρών), το Qtrilmet πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και συνιστάται η επικοινωνία με έναν επαγγελματία υγείας.

Η θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να προκαλέσουν οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (όπως αντιυπερτασικά, διουρητικά και ΜΣΑΦ) πρέπει να ξεκινάει με προσοχή σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν μετορμίνη. Στους λοιπούς παράγοντες κινδύνου για γαλακτική οξέωση περιλαμβάνονται η υπερβολική κατανάλωση οινοπνευματωδών, η ηπατική ανεπάρκεια, ο ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, η κέτωση, η παρατεταμένη νηστεία και οποιαδήποτε πάθηση που σχετίζεται με υποξία, καθώς επίσης και η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να προκαλέσουν γαλακτική οξέωση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Οι ασθενείς ή/και οι φροντιστές πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης. Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξείδωτική δύσπνοια, κοιλιακό άλγος, μυϊκές κράμπες, εξασθένιση και υποθερμία, που ακολουθούνται από κόμα. Σε περίπτωση πιθανολογούμενων συμπτωμάτων ο ασθενής πρέπει να σταματήσει τη λήψη Qtrilmet και να αναζητήσει άμεση ιατρική φροντίδα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν μειωμένο pH αίματος ($< 7,35$), αυξημένα επίπεδα γαλακτικού στο πλάσμα ($> 5 \text{ mmol/l}$), αυξημένο χάσμα ανιόντων και αυξημένη αναλογία γαλακτικού/πυροσταφυλικού.

Διαβητική κετοξέωση

Σπάνιες περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚΟ), περιλαμβανομένων απειλητικών και θανατηφόρων για τη ζωή περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς SGLT2, περιλαμβανομένης της δαπαγλιφλοζίνης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η κλινική εικόνα της κατάστασης ήταν άτυπη με μόνο μετρίως αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος, κάτω από 14 mmol/l ίτρο. Δεν είναι γνωστό εάν η ΔΚΟ είναι πιθανότερο να εμφανιστεί με υψηλότερες δόσεις δαπαγλιφλοζίνης.

Ο κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης πρέπει να εξεταστεί σε περίπτωση εμφάνισης μη ειδικών συμπτωμάτων, όπως ναυτίας, εμέτου, ανορεξίας, κοιλιακού άλγους, υπερβολικής δίψας, δυσκολίας στην αναπνοή, σύγχυσης, ασυνήθιστης κόπωσης ή υπνηλίας. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογηθούν για κετοξέωση αμέσως σε περίπτωση εκδήλωσης αυτών των συμπτωμάτων, ανεξάρτητα από τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.

Σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία ή έχει διαγνωστεί ΔΚΟ, η θεραπεία με Qtrilmet πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξείες σοβαρές ιατρικές παθήσεις. Στην περίπτωση των ασθενών αυτών συνιστάται η παρακολούθηση των κετογών και δη μέσω του αίματος παρά μέσω των ούρων. Μπορεί να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με Qtrilmet αφού οι τιμές των κετονών έχουν ομαλοποιηθεί και η κατάσταση του ασθενούς έχει σταθεροποιηθεί.

Πριν από την έναρξη του Qtrilmet, πρέπει να ληφθούν υπόψη παράγοντες στο ιστορικό του ασθενούς που μπορεί να προδιαθέτουν για κετοξέωση.

Στους ασθενείς που μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για διαβητική κετοξέωση περιλαμβάνονται ασθενείς με μειωμένη εφεδρεία της λειτουργίας των β-κυττάρων (π.χ. ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με χαμηλά επίπεδα του C-πεπτιδίου ή ενήλικες με λανθάνων αυτοάνοσο διαβήτη (LADA) ή ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας), ασθενείς με καταστάσεις που οδηγούν σε περιορισμένη λήψη τροφής ή σοβαρή αφυδάτωση, ασθενείς για τους οποίους οι δόσεις ινσουλίνης μειώνονται και ασθενείς με αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη εξαιτίας οξείας ιατρικής πάθησης, χειρουργικής επέμβασης, ή κατάχρησης αλκοόλ. Οι αναστολείς SGLT2 πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Η επανέναρξη της θεραπείας με αναστολέα SGLT2 σε ασθενείς με προηγούμενη ΔΚΟ ενόσω λάμβαναν θεραπεία με αναστολέα SGLT2 δεν συνιστάται, εκτός εάν κάποιος άλλος σαφής προδιαθεσικός παράγοντας ταυτοποιηθεί και επιλυθεί.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 δεν έχουν τεκμηριωθεί και το Qtrilmet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Σε μελέτες σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 με δαπαγλιφλοζίνη, αναφέρθηκε συχνά ΔΚΟ.

Παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας

Η αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία και η αποτελεσματικότητα μειώνεται σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία, και πιθανώς δεν υφίσταται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2). Σε άτομα με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ασθενείς με $GFR < 60 \text{ ml/min}$), υψηλότερο ποσοστό των ατόμων που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούσαν σε αύξηση της κρεατινίνης, του φωσφόρου, της παραθυρεοειδικής ορμόνης (PTH) και υπόταση, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Ως εκ τούτου, το Qtrilmet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ασθενείς με $GFR < 60 \text{ ml/min}$). Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν έχει μελετηθεί σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) ή σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD).

Η μετορμίνη απεκκρίνεται μέσω των νεφρών και η μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια αυξάνει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται:

- πριν από την έναρξη αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος και εν συνεχεία τακτικά (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2).
- πριν από την έναρξη συγχρηγομένων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να επιφέρουν μείωση της νεφρικής λειτουργίας και εν συνεχεία σε περιοδική βάση.
- για νεφρική λειτουργία με επίπεδα GFR που προσεγγίζουν τη μέτρια νεφρική ανεπάρκεια και σε ηλικιωμένους ασθενείς τουλάχιστον 2 με 4 φορές τον χρόνο. Εάν η νεφρική λειτουργία μειωθεί κάτω από $GFR < 60 \text{ ml/min}$, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.

Η μετορμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με $GFR < 30 \text{ ml/min}$ και η θεραπεία αυτή πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε περίπτωση παρουσίας καταστάσεων που μεταβάλλουν τη νεφρική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι συχνή και ασυμπτωματική. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε καταστάσεις κατά τις οποίες μπορεί να επέλθει νεφρική δυσλειτουργία, για παράδειγμα κατά την έναρξη της θεραπείας με αντιυπερτασικά ή διουρητικά ή κατά την έναρξη της θεραπείας με κάποιο ΜΣΑΦ.

Χρήση σε ασθενείς με κίνδυνο μείωσης του ενδαγγειακού όγκου, υπότασης και/ή διαταραχών της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών

Λόγω του μηχανισμού δράσης της δαπαγλιφλοζίνης, το Qtrilmet αυξάνει τη διούρηση που συνδέεται με μέτρια μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλέπε παράγραφο 5.1), η οποία μπορεί να είναι εντονότερη σε ασθενείς με πολύ υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο μείωσης του ενδαγγειακού όγκου (π.χ. ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης) (βλέπε παράγραφο 4.5) ή έχουν μειωμένο ενδαγγειακό όγκο, π.χ. λόγω οξείας νόσου (όπως οξεία νόσος του γαστρεντερικού με ναυτία, έμετο ή διάρροια).

Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε ασθενείς, για τους οποίους η επαγόμενη από τη δαπαγλιφλοζίνη πτώση της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να αποτελέσει κίνδυνο, όπως ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, ασθενείς υπό αντιυπερτασική αγωγή με ιστορικό υπότασης ή ηλικιωμένοι ασθενείς.

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν Qtrilmet, σε περίπτωση συνοδών καταστάσεων που μπορεί να επιφέρουν μειωμένο ενδαγγειακό όγκο, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση της κατάστασης

του ενδαγγειακού όγκου (π.χ. σωματική εξέταση, μετρήσεις αρτηριακής πίεσης, εργαστηριακές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένου του αιματοκρίτη) και των ηλεκτρολυτών. Συνιστάται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν σε ασθενείς με μειωμένο ενδαγγειακό όγκο μέχρι να διορθωθεί η μείωση (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οξεία παγκρεατίτιδα

Η χρήση των αναστολέων της DPP-4 έχει συνδεθεί με τον κίνδυνο ανάπτυξης οξείας παγκρεατίτιδας. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της οξείας παγκρεατίτιδας: επιμένον σοβαρό κοιλιακό άλγος. Εάν υπάρχει υποψία παγκρεατίτιδας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακόπτεται· εάν επιβεβαιωθεί οξεία παγκρεατίτιδα, δεν πρέπει να επαναχορηγηθεί. Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας.

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της σαξαγλιπτίνης, έχουν υπάρξει αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών οξείας παγκρεατίτιδας.

Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου (γάγγραινα του Fournier)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά νεκρωτικής περιτονίτιδας του περινέου (γνωστής και ως γάγγραινα του Fournier) μετά την κυκλοφορία στην αγορά, σε γυναίκες και άνδρες ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς SGLT2. Πρόκειται για σπάνιο, αλλά σοβαρό και δυνητικά απειλητικό για τη ζωή συμβάν που χρήζει επείγουσας χειρουργικής επέμβασης και θεραπείας με αντιβιοτικά.

Συνιστάται στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια, εάν παρουσιάσουν συμπτώματα άλγους, ευαισθησίας, ερυθρίματος ή οιδήματος στην περιοχή των γεννητικών οργάνων ή του περινέου σε συνδυασμό με πυρετό ή κακουχία. Να έχετε υπόψη σας ότι ενδέχεται να παρουσιαστεί λοίμωξη του ουρογεννητικού συστήματος ή απόστημα του περινέου πριν από τη νεκρωτική περιτονίτιδα. Εάν υπάρχει υπόνοια γάγγραινας του Fournier, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του Qtrilmet και να προγραμματιστεί άμεση θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων αντιβιοτικών και χειρουργικού καθαρισμού).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της σαξαγλιπτίνης, συμπεριλαμβανομένων αυθόρμητων αναφορών και κλινικών δοκιμών, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με τη χρήση της σαξαγλιπτίνης: σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικής αντίδρασης, αναφυλακτικής καταπληξίας, και αγγειοοιδήματος. Το Qtrilmet πρέπει να διακόπτεται εάν υπάρχει υποψία σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας. Το συμβάν πρέπει να αξιολογείται και να γίνεται έναρξη εναλλακτικής θεραπείας για τον διαβήτη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ουρολοιμώξεις

Η θεραπεία με αναστολείς SGLT2 αυξάνει τον κίνδυνο για ουρολοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με σημεία και συμπτώματα ουρολοιμώξεων πρέπει να αξιολογούνται και να τους χορηγείται θεραπεία εγκαίρως, εφόσον ενδείκνυται.

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία σοβαρών ουρολοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων σηψαιμίας από μολυσμένα ούρα και πυελονεφρίτιδας, που έχρηζαν νοσηλείας σε ασθενείς που λάμβαναν δαπαγλιφλοζίνη και άλλους αναστολείς SGLT2. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας κατά την αντιμετώπιση της πυελονεφρίτιδας ή της σηψαιμίας από μολυσμένα ούρα.

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο μείωσης του ενδαγγειακού όγκου. Επιπρόσθετα, οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να λαμβάνουν αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν μείωση του ενδαγγειακού όγκου και/ή μεταβολές στη νεφρική λειτουργία [π.χ.

αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (α ΜΕΑ) και αποκλειστές των υποδοχέων τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II (ARB)]. Επομένως, η νεφρική λειτουργία και ο κίνδυνος μείωσης του ενδαγγειακού όγκου πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με Qtrilmet. Για τους ηλικιωμένους ασθενείς ισχύουν οι ίδιες συστάσεις για την παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας όπως για όλους τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.8 και 5.1).

Σε άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών, υψηλότερο ποσοστό ατόμων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με μείωση του ενδαγγειακού όγκου και νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.8).

Διαταραχές του δέρματος

Έχουν αναφερθεί ελκωτικές και νεκρωτικές βλάβες του δέρματος στα άκρα πιθήκων σε μη κλινικές τοξικολογικές μελέτες με σαξαγλιπτίνη (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης δερματικών βλαβών στις κλινικές δοκιμές της σαξαγλιπτίνης. Έχει περιγραφεί εξάνθημα σε αναφορές μετά την κυκλοφορία της κατηγορίας των αναστολέων της DPP-4. Εξάνθημα παρατηρείται επίσης ως ανεπιθύμητη ενέργεια αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος (βλέπε παράγραφο 4.8). Επομένως, συνιστάται η παρακολούθηση των διαταραχών του δέρματος, όπως φλύκταινες, εξέλκωση ή εξάνθημα, σύμφωνα με τη συνήθη φροντίδα του διαβητικού ασθενή.

Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές

Έχουν αναφερθεί περιστατικά μετά την κυκλοφορία πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς που έρχονταν νοσηλείας με τη χρήση αναστολέα DPP4, συμπεριλαμβανομένης της σαξαγλιπτίνης. Στα αναφερθέντα περιστατικά, οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν τυπικά σε τοπική ή συστηματική ανοσοκατασταλτική θεραπεία και διακοπή του αναστολέα DPP4. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει φλύκταινες ή διαβρώσεις, ενώ λαμβάνει σαξαγλιπτίνη και υπάρχει υποψία πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακόπτεται και πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής σε δερματολόγο για διάγνωση και κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία με τη δαπαγλιφλοζίνη στην καρδιακή ανεπάρκεια τάξης I-II κατά NYHA είναι περιορισμένη. Δεν υπάρχει εμπειρία από κλινικές δοκιμές με δαπαγλιφλοζίνη στην καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA. Η εμπειρία με τη σαξαγλιπτίνη στην καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA είναι περιορισμένη.

Στη δοκιμή SAVOR, παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση του ποσοστού νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σαξαγλιπτίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, μολονότι δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση (βλέπε παράγραφο 5.1). Πρόσθετη ανάλυση δεν κατέδειξε διαφορετική επίδραση μεταξύ των τάξεων κατά NYHA.

Απαιτείται προσοχή εάν το Qtrilmet χρησιμοποιείται σε ασθενείς που έχουν γνωστούς παράγοντες κινδύνου για νοσηλεία εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας, όπως ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας ή μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας και να αναφέρουν αμέσως τέτοιου είδους συμπτώματα.

Αρθραλγία

Έχει σημειωθεί αρθραλγία, η οποία μπορεί να είναι σοβαρή, σε αναφορές μετά την κυκλοφορία για τους αναστολείς της DPP-4 (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς παρουσίασαν ανακούφιση των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος και σε ορισμένους παρατηρήθηκε επανεμφάνιση των συμπτωμάτων με την επανέναρξη του ίδιου ή άλλου αναστολέα της DPP-4. Η εμφάνιση των συμπτωμάτων μετά την έναρξη της θεραπείας μπορεί να είναι ταχεία ή μπορεί να εμφανιστεί μετά από μεγαλύτερες περιόδους θεραπείας. Εάν ένας ασθενής παρουσιάσει σοβαρή αρθραλγία, η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να αξιολογηθεί σε εξατομικευμένη βάση.

Ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς

Οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς, όπως οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου ή οι ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί με σύνδρομο ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, δεν έχουν μελετηθεί στο πλαίσιο του κλινικού προγράμματος της σαξαγλιπτίνης. Τα προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του Qtrilmet σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Ακρωτηριασμοί κάτω άκρου

Μία αύξηση στα περιστατικά ακρωτηριασμών του κάτω άκρου (κυρίως των δακτύλων) έχει παρατηρηθεί σε εν εξελίξει μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με έναν άλλον αναστολέα SGLT2. Είναι άγνωστο εάν αυτό αποτελεί μία επίδραση της κατηγορίας φαρμάκων. Όπως με όλους τους διαβητικούς ασθενείς είναι σημαντικό να συμβουλευόμαστε οι ασθενείς για μία προληπτική ρουτίνα φροντίδας των ποδιών.

Χρήση με ινσουλίνη ή με εκκριταγωγά της ινσουλίνης τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία

Τόσο η σαξαγλιπτίνη όσο και η δαπαγλιφλοζίνη μπορούν μεμονωμένα να αυξήσουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, όταν συνδυάζονται με ινσουλίνη ή με ένα εκκριταγωγό της ινσουλίνης (σουλφονουλουρία). Υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, υπογλυκαιμία δεν εμφανίζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο μετορμίνη, αλλά μπορεί να εμφανιστεί κατά την ταυτόχρονη χρήση μαζί με άλλους υπογλυκαιμικούς παράγοντες. Επομένως, μπορεί να απαιτηθεί χαμηλότερη δόση ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης για να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν οι παράγοντες αυτοί χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Qtrilmet (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).

Χειρουργική επέμβαση

Το Qtrilmet πρέπει να διακόπτεται κατά τον χρόνο της χειρουργικής επέμβασης υπό γενική, ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά όχι νωρίτερα από 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση ή τη συνέχιση της σίτισης από του στόματος και υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή.

Χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων μπορεί να οδηγήσει σε επαγόμενη από τη σκιαγραφική ουσία νεφροπάθεια, καταλήγοντας σε συσσώρευση της μετορμίνης και σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης. Το Qtrilmet πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά τη χρονική στιγμή της απεικονιστικής διαδικασίας και να ξεκινάει εκ νέου τουλάχιστον 48 ώρες κατόπιν αυτής, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει επανεκτιμηθεί και έχει διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

Αυξημένος αιματοκρίτης

Παρατηρήθηκε αύξηση του αιματοκρίτη με τη θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 4.8); επομένως, απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ήδη αυξημένο αιματοκρίτη.

Εργαστηριακές εξετάσεις ούρων

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, οι ασθενείς που λαμβάνουν δαπαγλιφλοζίνη θα είναι θετικοί στην ανίχνευση γλυκόζης στα ούρα τους.

Χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν πιογλιταζόνη

Ενώ δεν είναι πιθανή η αιτιολογική σχέση μεταξύ της δαπαγλιφλοζίνης και του καρκίνου της ουροδόχου κύστης (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.3), ως προληπτικό μέτρο, η χρήση του Qtrilmet δεν

συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα πιογλιταζόνη. Τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα για την πιογλιταζόνη υποδεικνύουν κάποιο μικρό αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πιογλιταζόνη.

Χρήση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4

Η χρήση επαγωγών του CYP3A4 όπως τα γλυκοκορτικοειδή, οι β-2 αγωνιστές, τα διουρητικά, η καρβαμαζεπίνη, η δεξαμεθαζόνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη και η ριφαμπικίνη μπορεί να ελαττώσει τη δράση του Qtrilmet στη μείωση της γλυκόζης. Ο γλυκαιμικός έλεγχος πρέπει να εκτιμάται, ιδιαίτερα κατά την έναρξη, όταν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4/5 (βλέπε παράγραφο 4.5).

Παρεμβολή με τη δοκιμασία 1,5 ανυδρογλυκοσιτόλης (1.5-AG)

Η παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου με τη δοκιμασία 1,5-AG δεν συνιστάται γιατί οι μετρήσεις του 1,5-AG δεν είναι αξιόπιστες για την αξιολόγηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς που παίρνουν αναστολείς SGLT2. Συνιστάται να χρησιμοποιείτε εναλλακτικές μεθόδους για να παρακολουθείτε τον γλυκαιμικό έλεγχο.

Λακτόζη

Τα δισκία περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί με τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες του Qtrilmet.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Μη συνιστώμενη ταυτόχρονη χρήση

Οινοπνευματώδη

Η αλκοολική τοξίκωση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, κυρίως σε καταστάσεις νηστείας, υποσιτισμού ή ηπατικής δυσλειτουργίας, λόγω της μετφορμίνης που είναι δραστική ουσία αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος (βλέπε παράγραφο 4.4). Η κατανάλωση οινοπνευματωδών και φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλκοόλ πρέπει να αποφεύγεται.

Ιωδιούχοι σκιαγραφικοί παράγοντες

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων μπορεί να οδηγήσει σε επαγόμενη από τη σκιαγραφική ουσία νεφροπάθεια, καταλήγοντας σε συσσώρευση της μετφορμίνης και σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης. Το Qtrilmet πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά τη χρονική στιγμή της απεικονιστικής διαδικασίας και να ξεκινάει εκ νέου τουλάχιστον 48 ώρες κατόπιν αυτής, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει επανεκτιμηθεί και έχει διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τα γλυκοκορτικοειδή (μέσω συστηματικής και τοπικής οδού χορήγησης), οι β-2 αγωνιστές και τα διουρητικά έχουν εγγενή υπεργλυκαιμική δράση. Ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται και να διενεργούνται συχνότεροι έλεγχοι της γλυκόζης αίματος, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, και να παρακολουθείται για απώλεια του ελέγχου της γλυκόζης ή υπογλυκαιμία. Εάν κρίνεται αναγκαίο, πρέπει να προσαρμόζεται η δόση του υπογλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά

τη διακοπή του.

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τη νεφρική λειτουργία, το οποίο ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, π.χ. ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης (COX) II, αναστολέων MEA, ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και διουρητικών, ιδίως διουρητικών της αγκύλης. Κατά την έναρξη ή χρήση τέτοιων προϊόντων σε συνδυασμό με μετφορμίνη, είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Διουρητικά

Η δαπαγλιφλοζίνη μπορεί να αυξήσει τη διουρητική δράση των θειαζιδικών διουρητικών και των διουρητικών της αγκύλης και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αφυδάτωσης και υπότασης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία

Η σαξαγλιπτίνη και η δαπαγλιφλοζίνη μπορούν μεμονωμένα να αυξήσουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν συνδυάζονται με ινσουλίνη ή με ένα εκκριταγωγό της ινσουλίνης. Υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, υπογλυκαιμία δεν εμφανίζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο μετφορμίνη, αλλά μπορεί να εμφανιστεί κατά την ταυτόχρονη χρήση μαζί με άλλους υπογλυκαιμικούς παράγοντες. Κατά συνέπεια, μπορεί να απαιτείται χαμηλότερη δόση της ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης για να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας, όταν αυτοί οι παράγοντες χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Qtrilmet (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα. Δεν έχει ταυτοποιηθεί κανένας μεταβολίτης στους ανθρώπους.

Σαξαγλιπτίνη

Ο μεταβολισμός της σαξαγλιπτίνης διαμεσολαβείται κυρίως από το κυτόχρωμα P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Δαπαγλιφλοζίνη

Ο μεταβολισμός της δαπαγλιφλοζίνης γίνεται κυρίως μέσω γλυκουρονικής σύζευξης διαμεσολαβούμενης από την ουριδινό-5'-διφωσφο (UDP) γλυκουρονοσυλτρανσφεράση 1A9 (UGT1A9).

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη μετφορμίνη, τη σαξαγλιπτίνη ή τη δαπαγλιφλοζίνη

Μετφορμίνη

Δεν έχει ταυτοποιηθεί καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.

Σαξαγλιπτίνη

Η συγχρόνηση σαξαγλιπτίνης και επαγωγέων του CYP3A4/5, εκτός της ριφαμπικίνης (όπως η καρβαμαζεπίνη, η δεξαμεθαζόνη, η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη) δεν έχει μελετηθεί και μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση της σαξαγλιπτίνης στο πλάσμα καθώς και αυξημένη συγκέντρωση του κύριου μεταβολίτη της. Ο γλυκαιμικός έλεγχος πρέπει να αξιολογείται με προσοχή, όταν η σαξαγλιπτίνη συγχορηγείται με έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4/5.

Η ταυτόχρονη χορήγηση σαξαγλιπτίνης με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4/5 ριφαμπικίνη μείωσε τη C_{max} και την AUC της σαξαγλιπτίνης κατά 53% και 76%, αντίστοιχα. Η έκθεση του ενεργού μεταβολίτη και η αναστολή της δράσης της DPP-4 στο πλάσμα κατά το μεσοδιάστημα χορήγησης των δόσεων δεν επηρεάστηκαν από τη ριφαμπικίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη χορήγηση σαξαγλιπτίνης με τον μέτριο αναστολέα του CYP3A4/5 διλτιαζέμη, αύξησε τη C_{max} και την AUC της σαξαγλιπτίνης κατά 63% και 2,1 φορές, αντίστοιχα, και οι αντίστοιχες τιμές

του ενεργού μεταβολίτη μειώθηκαν κατά 44% και 34%, αντίστοιχα. Αυτές οι φαρμακοκινητικές επιδράσεις δεν είναι κλινικά σημαντικές και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Η ταυτόχρονη χορήγηση σαξαγλιπτίνης με τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4/5 κετοконаζόλη, αύξησε τη C_{max} και την AUC της σαξαγλιπτίνης κατά 62% και 2,5 φορές, αντίστοιχα, και οι αντίστοιχες τιμές του ενεργού μεταβολίτη μειώθηκαν κατά 95% και 88%, αντίστοιχα. Αυτές οι φαρμακοκινητικές επιδράσεις δεν είναι κλινικά σημαντικές και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε υγιή άτομα, η φαρμακοκινητική της σαξαγλιπτίνης και του κύριου μεταβολίτη της δεν μεταβλήθηκε σημαντικά από τη δαπαγλιφλοζίνη, τη μετφορμίνη, τη γλιβενκλαμίδη, την πιογλιταζόνη, τη διγοξίνη, τη διλτιαζέμη, τη σιμβαστατίνη, την ομεπραζόλη, τα αντιόξινα ή τη φαμοτιδίνη.

Δαπαγλιφλοζίνη

Μετά τη συγχορήγηση της δαπαγλιφλοζίνης με ριφαμπικίνη (επαγωγέας της ουριδίνης 5'-διφωσφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης [UGT] και του CYP3A4/5) παρατηρήθηκε μείωση κατά 22% της συστηματικής έκθεσης (AUC) στη δαπαγλιφλοζίνη, ωστόσο χωρίς κλινικά σημαντική επίδραση στην 24ωρη απέκκριση γλυκόζης στα ούρα. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση με άλλους επαγωγείς (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη).

Μετά από συγχορήγηση της δαπαγλιφλοζίνης με μεφαιναμικό οξύ (αναστολέας της UGT 1A9), παρατηρήθηκε αύξηση κατά 55% στη συστηματική έκθεση της δαπαγλιφλοζίνης, αλλά χωρίς κλινικά σημαντική επίδραση στην 24ωρη απέκκριση γλυκόζης στα ούρα.

Η φαρμακοκινητική της δαπαγλιφλοζίνης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά από τη σαξαγλιπτίνη, τη μετφορμίνη, την πιογλιταζόνη, τη σιταγλιπτίνη, τη γλιμεπιρίδη, τη βογλιμπόζη, την υδροχλωροθειαζίδη, τη βουμετανίδη, τη βαλσαρτάνη ή τη σιμβαστατίνη.

Επίδραση της μετφορμίνης, της σαξαγλιπτίνης ή της δαπαγλιφλοζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Μετφορμίνη

Οργανικοί κατιονικοί μεταφορείς (OCT)

Η μετφορμίνη είναι υπόστρωμα τόσο του μεταφορέα OCT1 όσο και του OCT2.

Η συγχορήγηση μετφορμίνης με:

- αναστολείς του OCT1 (όπως η βεραπαμίλη) μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της μετφορμίνης.
- επαγωγείς του OCT1 (όπως η ριφαμπικίνη) μπορεί να αυξήσει τη γαστρεντερική απορρόφηση και την αποτελεσματικότητα της μετφορμίνης.
- αναστολείς του OCT2 (όπως η σιμετιδίνη, η ντολουτεγκραβίρη, η ρανολαζίνη, η τριμεθοπρίμη, η βανδετανίμη, η ισαβουκοναζόλη) μπορεί να μειώσει τη νεφρική αποβολή της μετφορμίνης και έτσι να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης της μετφορμίνης στο πλάσμα.
- αναστολείς τόσο του OCT1 όσο και του OCT2 (όπως η κριζοτινίμη, η ολαπαρίμη) μπορεί να μεταβάλει την αποτελεσματικότητα και τη νεφρική αποβολή της μετφορμίνης.

Επομένως συνιστάται προσοχή, ιδίως σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, όταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα συγχωρηγούνται με μετφορμίνη, καθώς η συγκέντρωση της μετφορμίνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σαξαγλιπτίνη

Η σαξαγλιπτίνη δεν μετέβαλε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της δαπαγλιφλοζίνης, της μετφορμίνης, της γλιβενκλαμίδης (υπόστρωμα του CYP2C9), της πιογλιταζόνης (υπόστρωμα του CYP2C8 [κύριο] και του CYP3A4 [δευτερεύον]), της διγοξίνης (υπόστρωμα της P-grp), της σιμβαστατίνης (υπόστρωμα του CYP3A4), των δραστικών συστατικών ενός από του στόματος χορηγούμενου συνδυασμένου αντισυλληπτικού σκευάσματος (αιθινυλοιστραδιόλη και νοργεστιμάτη), της διλτιαζέμης ή της κετοконаζόλης.

Δαπαγλιφλοζίνη

Σε μελέτες αλληλεπιδράσεων που διεξήχθησαν σε υγιή άτομα, χρησιμοποιώντας κυρίως σχεδιασμό εφάπαξ δόσης, η δαπαγλιφλοζίνη δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της σαξαγλιπτίνης, της μετφορμίνης, της πιογλιταζόνης (υπόστρωμα του CYP2C8 [κύριο] και του CYP3A4 [δευτερεύον]), της σιταγλιπτίνης, της γλιμεπιρίδης (υπόστρωμα του CYP2C9), της υδροχλωροθειαζίδης, της βουμετανίδης, της βαλσαρτάνης, της διγοξίνης (υπόστρωμα της P-gr) ή της βαρφαρίνης (S-βαρφαρίνη, υπόστρωμα του CYP2C9), ή τις αντιπηκτικές επιδράσεις της βαρφαρίνης όπως αξιολογήθηκαν από το διεθνές ομαλοποιημένο πηλίκο (INR). Ο συνδυασμός εφάπαξ δόσης δαπαγλιφλοζίνης 20 mg και σιμβαστατίνης (υπόστρωμα του CYP3A4) οδήγησε σε αύξηση της AUC της σιμβαστατίνης κατά 19% και της AUC του οξέος σιμβαστατίνης κατά 31%. Η αύξηση των εκθέσεων της σιμβαστατίνης και του οξέος σιμβαστατίνης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος ή των συστατικών του (υδροχλωρική μετφορμίνη, σαξαγλιπτίνη και δαπαγλιφλοζίνη) δεν έχει μελετηθεί σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα με τη σαξαγλιπτίνη κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα σε υψηλές δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3). Μελέτες με δαπαγλιφλοζίνη σε επίμυες κατέδειξαν τοξικότητα στους αναπτυσσόμενους νεφρούς κατά τη χρονική περίοδο που αντιστοιχεί στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης στον άνθρωπο (βλέπε παράγραφο 5.3). Περιορισμένος αριθμός δεδομένων από τη χρήση της μετφορμίνης σε έγκυες γυναίκες δεν υποδεικνύει αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών. Μελέτες σε ζώα με μετφορμίνη δεν έδειξαν επιβλαβείς επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, την εμβρυϊκή ή την περιγεννητική ανάπτυξη, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Qtrilmet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακοπεί.

Όταν η ασθενής σχεδιάζει να αποκτήσει παιδί και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνιστάται να μην αντιμετωπίζεται ο διαβήτης με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, αλλά να χρησιμοποιηθεί ινσουλίνη για τη διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος όσο το δυνατό πιο κοντά στο φυσιολογικό, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος δυσπλασιών του βρέφους σχετιζόμενων με μη φυσιολογικά επίπεδα της γλυκόζης αίματος.

Θηλασμός

Η μετφορμίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Δεν είναι γνωστό εάν η σαξαγλιπτίνη και η δαπαγλιφλοζίνη και/ή οι μεταβολίτες τους απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν απέκκριση της σαξαγλιπτίνης και/ή του μεταβολίτη στο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της δαπαγλιφλοζίνης/μεταβολιτών στο γάλα, καθώς και φαρμακολογικά διαμεσολαβούμενες επιδράσεις στους θηλάζοντες απογόνους (βλέπε παράγραφο 5.3).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Η επίδραση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος ή των συστατικών του (υδροχλωρική μετφορμίνη, σαξαγλιπτίνη και δαπαγλιφλοζίνη) στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει μελετηθεί. Επιδράσεις στη γονιμότητα παρατηρήθηκαν με τη χρήση σαξαγλιπτίνης σε άρρενες και θήλειες επίμυες σε υψηλές δόσεις που παρήγαγαν εμφανή σημεία τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3). Σε άρρενες και θήλειες επίμυες, δεν καταδείχθηκε επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στη γονιμότητα σε οποιαδήποτε μελετώμενη δόση. Για τη μετφορμίνη, μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Qtrilmet δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι έχει αναφερθεί ζάλη σε μελέτες με σαξαγλιπτίνη. Επιπρόσθετα, πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, όταν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία (π.χ. ινσουλίνη και σουλφονουλιδίες).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το Qtrilmet είναι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (πολύ συχνές), υπογλυκαιμία όταν χρησιμοποιείται μαζί με σουλφονουλιδία (πολύ συχνή), γαστρεντερικά συμπτώματα (πολύ συχνά) και ουρολοιμώξεις (συχνές). Διαβητική κετοξέωση μπορεί να παρουσιαστεί σπάνια και γαλακτική οξέωση μπορεί να παρουσιαστεί πολύ σπάνια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το προφίλ ασφαλείας της συνδυασμένης χρήσης μετφορμίνης, σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης είναι συγκρίσιμο με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που ταυτοποιήθηκαν για τα αντίστοιχα επιμέρους συστατικά.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Το προφίλ ασφαλείας βασίζεται στη συγκεντρωτική ανάλυση τριών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών φάσης 3 σε 1.169 ασθενείς για έως και 52 εβδομάδες, εκ των οποίων οι 492 ασθενείς έλαβαν συνδυασμό σαξαγλιπτίνης 5 mg, δαπαγλιφλοζίνης 10 mg συν μετφορμίνης (βλέπε παράγραφο 5.1). Επιπρόσθετα δεδομένα ασφαλείας περιλαμβάνουν κλινικές δοκιμές, μελέτες ασφαλείας μετά τη χορήγηση της άδειας και εμπειρία μετά την κυκλοφορία με τα επιμέρους συστατικά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το Qtrilmet παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (ΚΟΣ) και συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίστηκαν ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($\geq 1/100.000$ έως $< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1. Συλλογή ανεπιθύμητων ενεργειών για το Qtrilmet

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές ^A	Όχι συχνές ^B	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ¹	Ουρολοιμώξη ^{#1} , Αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων ^{#3} , γαστρεντερίτιδα ^{1Δ}	Μυκητίαση [#]		Νεκρωτική ή περιτονίτιδα του περινέου (γάγγραινα του Fournier) [#] Γ,7	

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές ^A	Όχι συχνές ^B	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αντιδράσεις υπερευαισθησίας ^{†Γ}	Αναφυλακτικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής καταπληξίας ^{†Γ}		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία ^{Δ#†} (όταν χρησιμοποιείται με SU)	Δυσλιπιδαιμία ^{#4}	Μείωση του ενδαγγειακού όγκου [#] , δίψα [#]	Διαβητική κετοξέωση ^{#Γ}	Γαλακτική οξέωση [§] , Ανεπάρκεια βιταμίνης B12 ^{§2}	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία [†] , ζάλη [†]				
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Γαστρεντερικά συμπτώματα ^{§ΣΤ}	Δυσπεψία ^{Δ□} , γαστρίτιδα ^{Δ□} , διαταραχή της γεύσης [§]	Δυσκοιλιότητα [#] , ξηροστομία [#] , παγκρεατίτιδα ^{†Γ}			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων					Διαταραχές ηπατικής λειτουργίας [§] , ηπατίτιδα [§]	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσουρία [#] , πολυουρία ^{#Δ, 5}	Νυκτουρία [#] , νεφρική δυσλειτουργία [#]			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα ^{#†6}	Δερματίτιδα ^{†Γ} , κνησμός ^{†Γ} , κνίδωση ^{†Γ}	Αγγειοοίδημα ^{†Γ}	Ερύθημα [§]	<u>Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές</u> ^{†,7}
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία [□] , οσφυαλγία [#] , μυαλγία ^{Δ□}				
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Στυτική δυσλειτουργία [□] , κνησμός γεννητικών οργάνων [#] , αιδοιοκολπικός κνησμός [#]			

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές ^A	Όχι συχνές ^B	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση ^{†Δ} , οίδημα περιφερικό ^{†Δ}				
Παρακλινικές εξετάσεις		Μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης [#] , αιματοκρίτης αυξημένος ^{#E}	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη [#] , ουρία αίματος αυξημένη [#] , σωματικό βάρος μειωμένο [#]			

Ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αναφερθεί για τη δαπαγλιφλοζίνη.

[†] Ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αναφερθεί για τη σαξαγλιπτίνη.

§ Ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αναφερθεί για τη μετφορμίνη.

□ Ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αναφερθεί για τη συνδυασμένη χρήση σαξαγλιπτίνης και μετφορμίνης.

^A Ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός της διαταραχής γεύσης, οι οποίες αναφέρθηκαν σε $\geq 2\%$ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τη συνδυασμένη χρήση σαξαγλιπτίνης + δαπαγλιφλοζίνης + μετφορμίνης στην ανάλυση των συγκεντρωτικών δεδομένων ασφαλείας, ή εάν αναφέρθηκαν σε $< 2\%$ στην ανάλυση των συγκεντρωτικών δεδομένων ασφαλείας, βασίστηκαν σε δεδομένα από τα μεμονωμένα επιμέρους συστατικά.

^B Οι συχνότητες όλων των όχι συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών βασίστηκαν στα δεδομένα των μεμονωμένων επιμέρους συστατικών.

^Γ Η ανεπιθύμητη ενέργεια προέρχεται από τα δεδομένα παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία της σαξαγλιπτίνης ή της δαπαγλιφλοζίνης.

^Δ Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε $\geq 2\%$ των ασθενών με οποιοδήποτε από τα επιμέρους συστατικά και $\geq 1\%$ περισσότερο από το εικονικό φάρμακο, αλλά όχι στην ανάλυση των συγκεντρωτικών δεδομένων ασφαλείας.

^E Τιμές αιματοκρίτη $> 55\%$ αναφέρθηκαν στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι του 0,4% των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο.

^{ΣΤ} Τα γαστρεντερικά συμπτώματα (υπαγόμενοι όροι περιελάμβαναν ναυτία, έμετο, διάρροια, κοιλιακό άλγος, και απώλεια της όρεξης) εμφανίζονται συχνότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και υποχωρούν αυθόρμητα στην πλειονότητα των περιπτώσεων.

^Z Η μακροχρόνια θεραπεία με μετφορμίνη έχει συσχετισθεί με μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης B12, γεγονός που σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική ανεπάρκεια της βιταμίνης B12. Συνιστάται να ληφθεί υπόψη μια τέτοια αιτιολογία εάν ένας ασθενής παρουσιάσει μεγαλοβλαστική αναιμία.

¹ Η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους: ρινοφαρυγγίτιδα, γρίπη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, παρυφάρυγγος, φαρυγγίτιδα βακτηριακή, αμυγδαλίτιδα, οξεία αμυγδαλίτιδα, λαρυγγίτιδα, ιογενή φαρυγγίτιδα και ιογενή λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

² Η ουρολοίμωξη περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους: ουρολοίμωξη, ουρολοίμωξη από κολοβακτηρίδιο, πυελονεφρίτιδα και προστατίτιδα.

³ Η αιδοιοκολπίτιδα, η βαλανίτιδα και οι σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων περιλαμβάνουν τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους: αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη, βαλανοποσθίτιδα, μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων, λοίμωξη του κόλπου και αιδοιοκολπίτιδα.

⁴ Η δυσλιπιδαιμία περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους: δυσλιπιδαιμία, υπερλιπιδαιμία, υπερχοληστερολαιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία.

⁵ Η πολουρία περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους: πολουρία και πολλακτουρία.

⁶ Το εξάνθημα αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια της χρήσης μετά την κυκλοφορία της σαξαγλιπτίνης και της δαπαγλιφλοζίνης. Οι προτιμώμενοι όροι που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές δαπαγλιφλοζίνης περιλαμβάνονται κατά σειρά συχνότητας: εξάνθημα, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα κνησμών, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδωβλατιδωδες, εξάνθημα φλυκταινώδες, εξάνθημα φυσαλλιδώδες και

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπογλυκαιμία

Στην ανάλυση των συγκεντρωτικών δεδομένων ασφαλείας, η συνολική επίπτωση υπογλυκαιμίας (όλα τα αναφερόμενα συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με κεντρική εργαστηριακή εξέταση γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG) $\leq 3,9$ mmol/l) ήταν 2,0% στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και σαξαγλιπτίνη 5 mg συν μετφορμίνη (θεραπεία συνδυασμού), 0,6% στην ομάδα σαξαγλιπτίνης συν μετφορμίνης και 2,3% στην ομάδα δαπαγλιφλοζίνης συν μετφορμίνης.

Σε μία μελέτη 24 εβδομάδων που συνέκρινε τον συνδυασμό σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης συν μετφορμίνης, με ή χωρίς σουλφονυλουρία, έναντι της ινσουλίνης συν μετφορμίνης, με ή χωρίς σουλφονυλουρία, τα συνολικά ποσοστά επίπτωσης υπογλυκαιμίας σε ασθενείς χωρίς θεραπεία υποβάθρου με σουλφονυλουρία ήταν 12,7% για τον συνδυασμό σε σύγκριση με 33,1% για την ινσουλίνη. Τα συνολικά ποσοστά επίπτωσης υπογλυκαιμίας σε δύο μελέτες 52 εβδομάδων που συνέκριναν τη θεραπεία συνδυασμού έναντι της γλιμεπιρίδης (σουλφονυλουρία) ήταν: για την 1^η μελέτη, 4,2% για τη θεραπεία συνδυασμού έναντι 27,9% για τη γλιμεπιρίδη συν μετφορμίνη· για τη 2^η μελέτη, 18,5% για τη θεραπεία συνδυασμού έναντι 43,1% για τη γλιμεπιρίδη συν μετφορμίνη.

Μείωση του ενδαγγειακού όγκου

Στην ανάλυση των συγκεντρωτικών δεδομένων ασφαλείας, συμβάντα σχετιζόμενα με μείωση του ενδαγγειακού όγκου (υπόταση, αφυδάτωση και υποογκαιμία) ήταν ενδεικτικά των ανεπιθύμητων συμβάντων με τη δαπαγλιφλοζίνη και αναφέρθηκαν σε δύο ασθενείς (0,4%) στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης συν δαπαγλιφλοζίνη συν μετφορμίνη (σφραγή ανεπιθύμητη ενέργεια [ΣΑΕ] συγκοπής και μία ΑΕ μειωμένης παραγωγής ούρων) και σε 3 ασθενείς (0,9%) στην ομάδα δαπαγλιφλοζίνης συν μετφορμίνης (2 ΑΕ συγκοπής και 1 ΑΕ υπότασης).

Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Συνδυασμός μετφορμίνης/σαξαγλιπτίνης/δαπαγλιφλοζίνης: Στην ανάλυση των συγκεντρωτικών δεδομένων ασφαλείας για το Qtrilmet, η επίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων σχετιζόμενων με μειωμένη νεφρική λειτουργία ήταν 2,0% στους ασθενείς της ομάδας της σαξαγλιπτίνης συν δαπαγλιφλοζίνης συν μετφορμίνης, 1,8% στους ασθενείς της ομάδας της σαξαγλιπτίνης συν μετφορμίνης και 0,6% στους ασθενείς της ομάδας της δαπαγλιφλοζίνης συν μετφορμίνης. Οι ασθενείς με ανεπιθύμητα συμβάντα νεφρικής δυσλειτουργίας είχαν χαμηλότερες μέσες τιμές eGFR κατά την έναρξη της τάξης των 61,8 ml/min/1,73 m² συγκριτικά με 93,6 ml/min/1,73 m² στον συνολικό πληθυσμό. Η πλειονότητα των συμβάντων θεωρήθηκαν μη σοβαρά, ήπιας ή μέτριας έντασης και υποχώρησαν. Η μεταβολή στη μέση τιμή του eGFR από την έναρξη στην εβδομάδα 24 ήταν -1,17 ml/min/1,73 m² στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης συν δαπαγλιφλοζίνης συν μετφορμίνης, -0,46 ml/min/1,73 m² στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης συν μετφορμίνης και 0,81 ml/min/1,73 m² στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης συν μετφορμίνης.

Δαπαγλιφλοζίνη: Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αυξημένη κρεατινίνη για τη δαπαγλιφλοζίνη ως επιμέρους μονο-συστατικό. Οι αυξήσεις στην κρεατινίνη ήταν γενικά παροδικές κατά τη διάρκεια της συνεχιζόμενης θεραπείας ή αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και σχετιζόμενες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων

Οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες αιδοιοκολπίτιδας, βαλανίτιδας και σχετιζόμενων λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων από την ανάλυση των συγκεντρωτικών δεδομένων ασφαλείας αντικατόπτριζαν το προφίλ ασφαλείας της δαπαγλιφλοζίνης. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούσαν σε λοίμωξη των γεννητικών οργάνων αναφέρθηκαν στο 3,0% των ασθενών στην ομάδα της

σαξαγλιπτίνης συν δαπαγλιφλοζίνης συν μετφορμίνης, στο 0,9% των ασθενών στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης συν μετφορμίνης και στο 5,9% των ασθενών στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης συν μετφορμίνης. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αφορούσαν σε λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων αναφέρθηκαν σε γυναίκες (84% των ασθενών με λοίμωξη των γεννητικών οργάνων), ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης, αφορούσαν σε μεμονωμένη εκδήλωση και οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία.

Ουρολοιμώξεις

Στην ανάλυση των συγκεντρωτικών δεδομένων ασφαλείας, οι ουρολοιμώξεις ήταν ισορροπημένες μεταξύ των 3 ομάδων θεραπείας: 5,7% στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης συν δαπαγλιφλοζίνης συν μετφορμίνης, 7,4% στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης συν μετφορμίνης και 5,6% στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης συν μετφορμίνης. Ένας ασθενής στην ομάδα σαξαγλιπτίνης συν δαπαγλιφλοζίνης συν μετφορμίνης παρουσίασε μία ΣΑΕ πυελονεφρίτιδας και διέκοψε τη θεραπεία. Η πλειονότητα των ουρολοιμώξεων αναφέρθηκαν σε γυναίκες (81% των ασθενών με ουρολοιμώξη), ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης, αφορούσαν σε μεμονωμένη εκδήλωση και οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία.

Κακοήθειες

Συνδυασμός σαξαγλιπτίνης/δαπαγλιφλοζίνης: Κακοήθη και μη καθοριζόμενα νεοπλασμάτα αναφέρθηκαν σε 3 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση των συγκεντρωτικών δεδομένων ασφαλείας. Περιελάμβαναν ανεπιθύμητα συμβάντα που αφορούσαν σε νεοπλασμα στομάχου, καρκίνου του παγκρέατος με ηπατικές μεταστάσεις, και διηθητικό πορογενές καρκίνωμα του μαστού στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης συν δαπαγλιφλοζίνης συν μετφορμίνης. Λαμβάνοντας υπόψη τη βραχεία χρονική καθυστέρηση μεταξύ της πρώτης έκθεσης στο φάρμακο και της διάγνωσης του όγκου, δεν θεωρείται πιθανή η αιτιώδης σχέση με οποιονδήποτε συγκεκριμένο τύπο όγκου.

Δαπαγλιφλοζίνη: Στα συγκεντρωτικά δεδομένα 21 ελεγχόμενων με ενεργό θεραπεία και εικονικό φάρμακο μελετών, το συνολικό ποσοστό των ατόμων με κακοήθειες ή μη καθοριζόμενους όγκους ήταν παρόμοιο μεταξύ αυτών που έλαβαν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη (1,50%) και εικονικό φάρμακο/παράγοντα σύγκρισης (1,50%) και δεν υπήρξε σήμα καρκινογένεσης ή μεταλλαξιογένεσης στα δεδομένα μελετών σε ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3). Κατά την εξέταση των περιπτώσεων εμφάνισης όγκων στα διαφορετικά οργανικά συστήματα, ο σχετικός κίνδυνος που συσχετίστηκε με τη δαπαγλιφλοζίνη ήταν υψηλότερος του 1 για ορισμένους όγκους (ουροδόχου κύστης, προστάτη, μαστού) και χαμηλότερος του 1 για άλλους (π.χ. αίματος και λεμφικού συστήματος, ωοθηκών, νεφρικού συστήματος), δεν κατέληξε σε συνολική αύξηση του κινδύνου όγκου που σχετίζεται με δαπαγλιφλοζίνη. Ο αυξημένος/μειωμένος κίνδυνος δεν ήταν στατιστικά σημαντικός σε οποιοδήποτε από τα οργανικά συστήματα. Λαμβάνοντας υπόψη την απουσία ευρημάτων ανάπτυξης όγκου σε μη κλινικές μελέτες καθώς και τη βραχεία χρονική καθυστέρηση μεταξύ της πρώτης έκθεσης στο φάρμακο και της διάγνωσης του όγκου, δεν θεωρείται πιθανή η αιτιώδης σχέση. Η αριθμητική ανισορροπία των όγκων του μαστού, της ουροδόχου κύστης και του προστάτη πρέπει να εξετάζεται με προσοχή, αυτό θα διερευνηθεί περαιτέρω σε μελέτες μετά τη χορήγηση της άδειας.

Εργαστηριακά ευρήματα

Μείωση στον αριθμό των λεμφοκυττάρων

Σαξαγλιπτίνη: Σε όλες τις κλινικές μελέτες στο πρόγραμμα της σαξαγλιπτίνης παρατηρήθηκε μια μικρή μείωση στον απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων, κατά προσέγγιση 100 κύτταρα/μλ σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Ο μέσος απόλυτος αριθμός των λεμφοκυττάρων παρέμεινε σταθερός με καθημερινή χορήγηση για περίοδο μέγιστης διάρκειας 102 εβδομάδων. Η συγκεκριμένη μείωση στον μέσο απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων δεν συσχετίστηκε με κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Λιπίδια

Δεδομένα από τα σκέλη θεραπείας σαξαγλιπτίνης συν δαπαγλιφλοζίνης συν μετφορμίνης των τριών μεμονωμένων μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συγκεντρωτική ανάλυση, κατέδειξαν τάσεις μέσω των ποσοστιαίων αυξήσεων από την έναρξη (στρογγυλοποιημένες στο πλησιέστερο δεκαδικό ψηφίο) στην

ολική χοληστερόλη (Ολική C) (κυμαινόμενες από 0,4% έως 3,8%), την LDL-C (κυμαινόμενες από 2,1% έως 6,9%) και την HDL-C (κυμαινόμενες από 2,3% έως 5,2%) σε συνδυασμό με μέσες ποσοστιαίες μειώσεις από την έναρξη στα τριγλυκερίδια (κυμαινόμενες από -3,0% έως -10,8%).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Από τα 1.169 άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφαλείας από τις 3 κλινικές δοκιμές, 1.007 άτομα (86,1%) ήταν ηλικίας < 65 ετών, 162 άτομα (13,9%) ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών και 9 άτομα (0,8%) ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Γενικά, τα πιο συχνά αναφερόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα στα άτομα ≥ 65 ετών ήταν παρόμοια με τα άτομα < 65 ετών. Η θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι περιορισμένη και πολύ περιορισμένη σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, όπως υπαγορεύει η κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η σαξαγλιπτίνη και ο κύριος μεταβολίτης της απομακρύνονται με αιμοκάθαρση (23% της δόσης σε διάστημα τεσσάρων ωρών). Η απομάκρυνση της δαπαγλιφλοζίνης μέσω αιμοκάθαρσης δεν έχει μελετηθεί. Η υψηλή υπερδοσολογία ή οι συνυπάρχοντες κίνδυνοι της μετφορμίνης μπορεί να οδηγήσουν σε γαλακτική οξέωση. Η γαλακτική οξέωση αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται σε νοσοκομείο. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση του γαλακτικού και της μετφορμίνης είναι η αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στον διαβήτη, συνδυασμοί από του στόματος χορηγούμενων φαρμάκων που μειώνουν τη γλυκόζη αίματος, κωδικός ATC: A10BD25.

Μηχανισμός δράσης

Το Qternmet συνδυάζει τρία αντιυπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα με διαφορετικό και συμπληρωματικό μηχανισμό δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: την υδροχλωρική μετφορμίνη, ένα μέλος της κατηγορίας των διγουανιδίων, τη σαξαγλιπτίνη, έναν αναστολέα της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (DPP-4) και τη δαπαγλιφλοζίνη, έναν αναστολέα του υπότυπου 2 του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (SGLT2).

Η μετφορμίνη είναι ένα διγουανίδιο με αντιυπεργλυκαιμικές ιδιότητες, το οποίο μειώνει τόσο τη βασική όσο και τη μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος. Δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και ως εκ τούτου δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.

Η μετφορμίνη μπορεί να δράσει μέσω τριών μηχανισμών, με μείωση της παραγωγής γλυκόζης στο ήπαρ μέσω αναστολής της γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης, με μέτρια αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, βελτιώνοντας την περιφερική πρόσληψη και χρήση της γλυκόζης στους μύες και με επιβράδυνση της εντερικής απορρόφησης γλυκόζης. Η μετφορμίνη διεγείρει την

ενδοκυττάρια σύνθεση γλυκογόνου δρώντας επί της συνθετάσης του γλυκογόνου. Η μετφορμίνη αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς ειδικών τύπων μεμβρανικών υποδοχέων της γλυκόζης (GLUT-1 και GLUT-4).

Η σαξαγλιπτίνη είναι ένας πολύ ισχυρός (K_i : 1,3 nM), εκλεκτικός, αναστρέψιμος και ανταγωνιστικός αναστολέας της DPP-4, ενός ενζύμου υπεύθυνου για τη διάσπαση των ορμονών ινκρετίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη γλυκοζο-εξαρτώμενη αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης, μειώνοντας έτσι τις συγκεντρώσεις γλυκόζης νηστείας και τις μεταγευματικές συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος.

Η δαπαγλιφλοζίνη είναι ένας πολύ ισχυρός (K_i : 0,55 nM), εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας του υπότυπου 2 του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (SGLT2). Η δαπαγλιφλοζίνη αναστέλλει την επαναρρόφηση της διηθούμενης γλυκόζης από το τμήμα S1 του νεφρικού σωληναρίου, μειώνοντας αποτελεσματικά τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα με γλυκοζο-εξαρτώμενο και ανεξάρτητο της ινσουλίνης μηχανισμό. Η δαπαγλιφλοζίνη βελτιώνει τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και μεταγευματικής γλυκόζης στο πλάσμα με μείωση της νεφρικής επαναρρόφησης γλυκόζης, οδηγώντας σε απέκκριση γλυκόζης στα ούρα. Η αυξημένη απέκκριση γλυκόζης στα ούρα με την αναστολή του SGLT2 προκαλεί ωσμωτική διούρηση και μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού σταθερής δόσης μετφορμίνης/σαξαγλιπτίνης/δαπαγλιφλοζίνης αξιολογήθηκαν σε πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με ενεργό/εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε ενήλικα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Διεξήχθησαν δύο δοκιμές επιπρόσθετης θεραπείας με την προσθήκη είτε δαπαγλιφλοζίνης στη σαξαγλιπτίνη συν μετφορμίνη είτε σαξαγλιπτίνης στη δαπαγλιφλοζίνη συν μετφορμίνη για 24 εβδομάδες ακολουθούμενες από μία περίοδο επέκτασης της θεραπείας 28 εβδομάδων. Σε μία δοκιμή που διεξήχθη για 24 εβδομάδες η σαξαγλιπτίνη και η δαπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη συγκρίθηκαν με τη σαξαγλιπτίνη ή τη δαπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη. Σε μία από δυο υποστηρικτικές μελέτες η θεραπεία με σαξαγλιπτίνη και δαπαγλιφλοζίνη συγκρίθηκε με γλιμεπιρίδη σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν ικανοποιητικά με μετφορμίνη. Η άλλη μελέτη σύγκρινε τη θεραπεία με σαξαγλιπτίνη και δαπαγλιφλοζίνη με την γλαργινική ινσουλίνη σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν ικανοποιητικά με μετφορμίνη με ή χωρίς μία σουλφονουρία.

Γλυκαιμικός έλεγχος

Επιπρόσθετη θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς υπό σαξαγλιπτίνη συν μετφορμίνη

Σε μία 24 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, με περίοδο επέκτασης 28 εβδομάδων, συγκρίθηκε η διαδοχική προσθήκη δαπαγλιφλοζίνης 10 mg στη σαξαγλιπτίνη 5 mg και τη μετφορμίνη έναντι της προσθήκης εικονικού φαρμάκου στη σαξαγλιπτίνη 5 mg (αναστολέας της DPP-4) και τη μετφορμίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο ($HbA_{1c} \geq 7\%$ και $\leq 10,5\%$). Τριακόσιοι είκοσι (320) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ισομερώς είτε στην ομάδα θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία στη σαξαγλιπτίνη συν μετφορμίνη είτε στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο συν σαξαγλιπτίνη συν μετφορμίνη. Οι ομάδες θεραπείας ήταν αναλογικά καλώς ισορροπημένες ως προς τα δημογραφικά στοιχεία, τα χαρακτηριστικά των ασθενών, τα χαρακτηριστικά της νόσου και το ιατρικό ιστορικό. Η μέση ηλικία ήταν 55,1 έτη και το 54,4% των ασθενών ήταν γυναίκες. Η μέση διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 κατά την έναρξη στη μελέτη ήταν 7,6 έτη, η μέση τιμή της HbA_{1c} κατά την έναρξη ήταν της τάξης του 8,2%. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει σταθερή δόση μετφορμίνης (1.500 mg ή μεγαλύτερη ημερησίως) για τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν από τη διαλογή. 101 ασθενείς λάμβαναν τη μέγιστη δόση αναστολέα της DPP-4 για τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν από τη διαλογή και κατόπιν μετέβησαν σε σαξαγλιπτίνη 5 mg για 8 εβδομάδες πριν από την έναρξη της μελέτης. Οι

υπόλοιποι 219 ασθενείς ξεκίνησαν να λαμβάνουν σαξαγλιπτίνη 5 mg 16 εβδομάδες πριν από την έναρξη της μελέτης.

Η ομάδα με τη διαδοχική προσθήκη δαπαγλιφλοζίνης στη σαξαγλιπτίνη και τη μετφορμίνη πέτυχε στατιστικά σημαντικές (τιμή $p < 0,0001$) μεγαλύτερες μειώσεις στην HbA1c έναντι της ομάδας με διαδοχική προσθήκη εικονικού φαρμάκου στη σαξαγλιπτίνη συν μετφορμίνη στις 24 εβδομάδες (βλέπε Πίνακα 2). Η επίδραση στην HbA1c που παρατηρήθηκε την εβδομάδα 24 διατηρήθηκε την εβδομάδα 52. Οι προσαρμοσμένες μέσες μεταβολές της HbA1c από την έναρξη για τις ομάδες δαπαγλιφλοζίνης και σαξαγλιπτίνης συν μετφορμίνης και εικονικού φαρμάκου και σαξαγλιπτίνης συν μετφορμίνης ήταν -0,74% (95% ΔΕ: -0,90, -0,57) και 0,07% (95% ΔΕ: -0,13, 0,27), αντίστοιχα. Η διαφορά στην προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη έως την εβδομάδα 52 μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν -0,81% (95% ΔΕ: -1,06, -0,55).

Επιπρόσθετη θεραπεία με σαξαγλιπτίνη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς υπό δαπαγλιφλοζίνη συν μετφορμίνη

Σε μία 24 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η οποία διεξήχθη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο ($HbA1c \geq 7\%$ και $\leq 10,5\%$) υπό θεραπεία με μετφορμίνη και δαπαγλιφλοζίνη μόνο, συγκρίθηκε η διαδοχική προσθήκη σαξαγλιπτίνης 5 mg στη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και τη μετφορμίνη έναντι της προσθήκης εικονικού φαρμάκου στη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και τη μετφορμίνη. 153 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα θεραπείας με σαξαγλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία στη δαπαγλιφλοζίνη συν μετφορμίνη και 162 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο ως επιπρόσθετη θεραπεία στη δαπαγλιφλοζίνη συν μετφορμίνη. Οι ομάδες θεραπείας ήταν αναλογικά καλώς ισορροπημένες ως προς τα δημογραφικά στοιχεία, τα χαρακτηριστικά των ασθενών, τα χαρακτηριστικά της νόσου και το ιατρικό ιστορικό. Η μέση ηλικία ήταν 54,6 έτη και το 52,7% των ασθενών ήταν γυναίκες. Η μέση διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 κατά την ένταξη στη μελέτη ήταν 7,7 έτη, η μέση τιμή της HbA1c κατά την έναρξη ήταν της τάξης του 7,9%. Οι ασθενείς είχαν λάβει σταθερή δόση μετφορμίνης (1.500 mg ή μεγαλύτερη ημερησίως) για τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν από τη διαλογή και κατόπιν έλαβαν μετφορμίνη και δαπαγλιφλοζίνη 10 mg για 10 εβδομάδες πριν την έναρξη της μελέτης.

Η ομάδα με τη διαδοχική προσθήκη σαξαγλιπτίνης 5 mg στη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και τη μετφορμίνη πέτυχε στατιστικά σημαντικές (τιμή $p < 0,0001$) μεγαλύτερες μειώσεις στην HbA1c έναντι της ομάδας με διαδοχική προσθήκη εικονικού φαρμάκου στη δαπαγλιφλοζίνη συν μετφορμίνη στις 24 εβδομάδες (βλέπε Πίνακα 2). Η επίδραση στην HbA1c που παρατηρήθηκε την εβδομάδα 24 διατηρήθηκε την εβδομάδα 52. Την εβδομάδα 52 οι προσαρμοσμένες μέσες μεταβολές της HbA1c από την έναρξη για τις ομάδες σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης συν μετφορμίνης και εικονικού φαρμάκου και δαπαγλιφλοζίνης συν μετφορμίνης ήταν -0,38% (95% ΔΕ: -0,53, -0,22) και 0,05% (95% ΔΕ: -0,11, 0,20), αντίστοιχα. Η διαφορά στην προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη έως την εβδομάδα 52 μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν -0,42% (95% ΔΕ: -0,64, -0,20).

Πίνακας 2. Μεταβολή στην HbA1c από την έναρξη έως την εβδομάδα 24, εξαιρουμένων των δεδομένων μετά τη θεραπεία διάσωσης για τους τυχαιοποιημένους ασθενείς – μελέτες MB102129 και CV181168

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Κλινικές δοκιμές διαδοχικής επιπρόσθετης θεραπείας			
	Μελέτη MB102129		Μελέτη CV181168	
	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg προστιθέμενη σε σαξαγλιπτίνη 5 mg + μετφορμίνη (N=160) [†]	Εικονικό φάρμακο + σαξαγλιπτίνη 5 mg + μετφορμίνη (N=160) [†]	Σαξαγλιπτίνη 5 mg προστιθέμενη σε δαπαγλιφλοζίνη 10 mg + μετφορμίνη (N=153) [†]	Εικονικό φάρμακο + δαπαγλιφλοζίνη 10 mg + μετφορμίνη (N=162) [†]
HbA1c (%) την εβδομάδα 24*				
Έναρξη (μέση τιμή)	8,24	8,16	7,95	7,85
Μεταβολή από την έναρξη (προσαρμοσμένη μέση τιμή [‡]) (95% ΔΕ)	-0,82 (-0,96, 0,69)	-0,10 (-0,24, 0,04)	-0,51 (-0,63, -0,39)	-0,16 (-0,28, -0,04)
Διαφορά στην επίδραση στην HbA1c Προσαρμοσμένη μέση τιμή (95 % ΔΕ) Τιμή p	-0,72 (-0,91, -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52, -0,18) < 0,0001	

* LRM = Διαχρονική ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (χρησιμοποιώντας τιμές πριν από τη θεραπεία διάσωσης).

[†] N είναι ο αριθμός των τυχαιοποιημένων και υπό θεραπεία ασθενών με αρχική και τουλάχιστον 1 μέτρηση αποτελεσματικότητας μετά την έναρξη.

[‡] Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή.

Ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν HbA1c < 7% στη μελέτη MB102129 και στη μελέτη CV181168

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν HbA1c < 7,0% την εβδομάδα 24 στη δοκιμή επιπρόσθετης θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη 10 mg στη σαξαγλιπτίνη 5 mg συν μετφορμίνη ήταν υψηλότερο στην ομάδα δαπαγλιφλοζίνης 10 mg και σαξαγλιπτίνης 5 mg συν μετφορμίνης 38,0% (95% ΔΕ [30,9, 45,1]) σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου συν σαξαγλιπτίνης 5 mg συν μετφορμίνης 12,4% (95% ΔΕ [7,0, 17,9]). Η επίδραση στην HbA1c που παρατηρήθηκε την εβδομάδα 24 διατηρήθηκε την εβδομάδα 52. Το προσαρμοσμένο ποσοστό των ασθενών με HbA1c < 7,0% την εβδομάδα 52 ήταν 29,4% στην ομάδα δαπαγλιφλοζίνης και σαξαγλιπτίνης συν μετφορμίνης και 12,6% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και της σαξαγλιπτίνης συν μετφορμίνης. Η διαφορά του προσαρμοσμένου ποσοστού την εβδομάδα 52 μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν 16,8%.

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν HbA1c < 7% την εβδομάδα 24 στη δοκιμή επιπρόσθετης θεραπείας σαξαγλιπτίνης 5 mg στη δαπαγλιφλοζίνη 10 mg συν μετφορμίνη ήταν υψηλότερο στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης 5 mg και δαπαγλιφλοζίνης 10 mg συν μετφορμίνης 35,3% (95% ΔΕ [28,2, 42,2]) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου συν δαπαγλιφλοζίνη 10 mg συν μετφορμίνη 23,1% (95% ΔΕ [16,9, 29,3]). Η επίδραση στην HbA1c που παρατηρήθηκε την εβδομάδα 24 διατηρήθηκε την εβδομάδα 52. Το προσαρμοσμένο ποσοστό των ασθενών με HbA1c < 7,0% την εβδομάδα 52 ήταν 29,3% στην ομάδα σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης συν μετφορμίνης και

13,1% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και της δαπαγλιφλοζίνης συν μετφορμίνης. Η διαφορά του προσαρμοσμένου ποσοστού την εβδομάδα 52 μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν 16,2%.

Θεραπεία με σαξαγλιπτίνη 5 mg και δαπαγλιφλοζίνη 10 mg σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς υπό μετφορμίνη

Συνολικά 534 ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο υπό μετφορμίνη μόνο ($HbA1c \geq 8\%$ και $\leq 12\%$) συμμετείχαν σε αυτή την τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα σύγκρισης δοκιμή ανωτερότητας διάρκειας 24 εβδομάδων για τη σύγκριση του συνδυασμού σαξαγλιπτίνης 5 mg και δαπαγλιφλοζίνης 10 mg ως συγχρηγομένη επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη έναντι της σαξαγλιπτίνης 5 mg (αναστολέας της DDP-4) ή της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg (αναστολέας SGLT2) ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη. Οι ομάδες θεραπείας ήταν αναλογικά καλώς ισορροπημένες ως προς τα δημογραφικά στοιχεία, τα χαρακτηριστικά των ασθενών, τα χαρακτηριστικά της νόσου και το ιατρικό ιστορικό. Η μέση ηλικία ήταν 53,8 έτη και το 49,8% των ασθενών ήταν γυναίκες. Η μέση διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 κατά την ένταξη στη μελέτη ήταν 7,6 έτη, η μέση τιμή της $HbA1c$ κατά την έναρξη ήταν της τάξης του 8,94% και οι ασθενείς είχαν λάβει σταθερή δόση μετφορμίνης (1.500 mg ή μεγαλύτερη ημερησίως) για τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν από τη διαλογή. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις τρεις ομάδες διπλά τυφλής θεραπείας, προκειμένου να λάβουν σαξαγλιπτίνη 5 mg και δαπαγλιφλοζίνη 10 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη, σαξαγλιπτίνη 5 mg και εικονικό φάρμακο ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη ή δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη.

Η ομάδα της σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης πέτυχε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις στην $HbA1c$ έναντι είτε της ομάδας σαξαγλιπτίνης είτε της ομάδας δαπαγλιφλοζίνης στις 24 εβδομάδες (βλέπε Πίνακα 3).

Πίνακας 3. $HbA1c$ την εβδομάδα 24 στην ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα μελέτη σύγκρισης του συνδυασμού σαξαγλιπτίνης 5 mg και δαπαγλιφλοζίνης 10 mg ως συγχρηγομένη επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη έναντι είτε της σαξαγλιπτίνης 5 mg είτε της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Σαξαγλιπτίνη 5 mg + δαπαγλιφλοζίνη 10 mg + μετφορμίνη N=179 [†]	Σαξαγλιπτίνη 5 mg + μετφορμίνη N=176 [†]	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg + μετφορμίνη N=179 [†]
$HbA1c$ (%) την εβδομάδα 24*			
Έναρξη (μέση τιμή)	8,93	9,03	8,87
Μεταβολή από την έναρξη (προσαρμοσμένη μέση τιμή [‡]) (95% Διάστημα εμπιστοσύνης [ΔΕ])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Διαφορά από τη σαξαγλιπτίνη + μετφορμίνη (προσαρμοσμένη μέση τιμή [‡]) (95% ΔΕ)	-0,59 [§] (-0,81, -0,37)	-	-
Διαφορά από τη δαπαγλιφλοζίνη + μετφορμίνη (προσαρμοσμένη μέση τιμή [‡]) (95% ΔΕ)	-0,27 [¶] (-0,48, -0,05)	-	-

* LRM = Διαχρονική ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων χρησιμοποιώντας τιμές πριν από τη θεραπεία διάσωσης.

[†] Ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία.

* Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την αρχική τιμή.

§ Τιμή $p < 0,0001$.

¶ Τιμή $p = 0,0166$.

Η πλειονότητα των ασθενών σε αυτή τη μελέτη είχαν HbA1c κατά την έναρξη $> 8\%$ (βλέπε Πίνακα 4). Ο συνδυασμός σαξαγλιπτίνης 5 mg και δαπαγλιφλοζίνης 10 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη κατέδειξε σταθερά μεγαλύτερες μειώσεις στην HbA1c, ανεξάρτητα από την αρχική HbA1c, συγκριτικά με τη σαξαγλιπτίνη 5 mg ή δαπαγλιφλοζίνη 10 mg μόνη ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη. Σε μια ξεχωριστή προκαθορισμένη ανάλυση υποομάδων, οι μέσες μειώσεις από την έναρξη στην HbA1c ήταν γενικά μεγαλύτερες για τους ασθενείς με υψηλότερες αρχικές τιμές HbA1c.

Πίνακας 4. Ανάλυση HbA1c υποομάδας κατά αρχική HbA1c την εβδομάδα 24 σε τυχαιοποιημένους ασθενείς

Θεραπείες	Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη με βάση την αρχική HbA1c		
	$< 8,0\%$	$\geq 8\%$ έως $< 9,0\%$	$\geq 9,0\%$
Σαξαγλιπτίνη + Δαπαγλιφλοζίνη + Μετφορμίνη Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη (95% ΔΕ)	-0,80 (n=37) (-1,12, -0,47)	-1,17 (n=56) (-1,44, -0,90)	-2,03 (n=65) (-2,27, -1,80)
Σαξαγλιπτίνη + Μετφορμίνη Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη (95% ΔΕ)	-0,69 (n=29) (-1,06, -0,33)	-0,51 (n=51) (-0,78, -0,25)	-1,32 (n=63) (-1,56, -1,09)
Δαπαγλιφλοζίνη + Μετφορμίνη Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη (95% ΔΕ)	-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 = αριθμός ατόμων με μη ελλειπούσα τιμή κατά την έναρξη και την εβδομάδα 24.

Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν HbA1c $< 7\%$

Το 41,4% (95% ΔΕ [34,5, 48,2]) των ασθενών στην ομάδα του συνδυασμού σαξαγλιπτίνης 5 mg και δαπαγλιφλοζίνης 10 mg πέτυχε επίπεδα HbA1c κάτω του 7% σε σύγκριση με το 18,3% (95% ΔΕ [13,0, 23,5]) των ασθενών στην ομάδα σαξαγλιπτίνης 5 mg και το 22,2% (95% ΔΕ [16,1, 28,3]) των ασθενών στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg την εβδομάδα 24.

Θεραπεία με σαξαγλιπτίνη 5 mg και δαπαγλιφλοζίνη 10 mg σε σύγκριση με γλιμεπιρίδη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς υπό μετφορμίνη

Σε μία 52 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία, παράλληλων ομάδων μελέτη, με τυφλοποιημένη περίοδο επέκτασης 104 εβδομάδων, συγκρίθηκε η χορήγηση από του στόματος άπαξ ημερησίως σαξαγλιπτίνης 5 mg και δαπαγλιφλοζίνης 10 mg συν μετφορμίνης έναντι της γλιμεπιρίδης (μία σουλφονυλουρία) με αύξουσα τιτλοποίηση 1-6 mg συν εικονικό φάρμακο με μετφορμίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο ($HbA1c \geq 7,5\%$ και $\leq 10,5\%$) υπό μετφορμίνη μόνο. Η δόση των ασθενών υπό γλιμεπιρίδη/εικονικό φάρμακο τιτλοποιήθηκε αυξανόμενη αρχίζοντας από 1 mg ανά ημέρα για διάστημα 12 εβδομάδων έως τη βέλτιστη γλυκαιμική δράση ($FPG < 6,1$ mmol/l) ή την υψηλότερη ανεκτή δόση. Στη συνέχεια,

η δόση γλιμεπιρίδης/εικονικού φαρμάκου διατηρήθηκε σταθερή, εκτός από τη μείωση της τιτλοποίησης για την πρόληψη της υπογλυκαιμίας.

Την εβδομάδα 52, η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή της HbA1c από την έναρξη ήταν -1,35% για την ομάδα σαξαγλιπτίνης 5 mg και δαπαγλιφλοζίνης 10 mg συν μετφορμίνης (N=218) σε σύγκριση με -0,98% για την ομάδα γλιμεπιρίδης συν μετφορμίνης (N=212) (διαφορά -0,37%, 95% ΔΕ [-0,57, -0,18], $p < 0,001$).

Θεραπεία με σαξαγλιπτίνη 5 mg και δαπαγλιφλοζίνη 10 mg σε σύγκριση με γλαργινική ινσουλίνη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς υπό μετφορμίνη, με ή χωρίς σουλφονυλουρία

Σε μία 24 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία, παράλληλων ομάδων μελέτη, με περίοδο επέκτασης 28 εβδομάδων, συγκρίθηκε η χορήγηση από του στόματος άπαξ ημερησίως σαξαγλιπτίνης 5 mg και δαπαγλιφλοζίνης 10 mg συν μετφορμίνης, με ή χωρίς σουλφονυλουρία, έναντι τιτλοποιημένης υποδόριας γλαργινικής ινσουλίνης συν μετφορμίνης, με ή χωρίς σουλφονυλουρία, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο ($HbA1c \geq 8,0\%$ και $\leq 12,0\%$).

Την εβδομάδα 24, η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή της HbA1c από την έναρξη ήταν -1,67% για την ομάδα σαξαγλιπτίνης 5 mg και δαπαγλιφλοζίνης 10 mg συν μετφορμίνης, με ή χωρίς σουλφονυλουρία, (N=319), η οποία ήταν μη κατώτερη έναντι της μεταβολής -1,54% για την ομάδα γλαργινικής ινσουλίνης συν μετφορμίνης, με ή χωρίς σουλφονυλουρία, (N=312) (διαφορά -0,13%, 95% ΔΕ [-0,30, 0,03]).

Σωματικό βάρος

Η θεραπεία συνδυασμού με σαξαγλιπτίνη 5 mg και δαπαγλιφλοζίνη 10 mg σε σύγκριση με τη γλιμεπιρίδη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο υπό μετφορμίνη μόνο οδήγησε σε σημαντική διαφορά στη μέση μεταβολή του σωματικού βάρους την εβδομάδα 52. Η προσαρμοσμένη μέση τιμή από την έναρξη ήταν -3,11 kg (95% ΔΕ [-3,65, -2,57]) για την ομάδα σαξαγλιπτίνης 5 mg και δαπαγλιφλοζίνης 10 mg συν μετφορμίνης και 0,95 kg (95% ΔΕ [0,38, 1,51]) για την ομάδα γλιμεπιρίδης συν μετφορμίνης. Η διαφορά στο μέσο σωματικό βάρος μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν -4,06 kg (95% ΔΕ [-4,84, -3,28] $p < 0,001$) την εβδομάδα 52.

Ο συνδυασμός σαξαγλιπτίνης 5 mg και δαπαγλιφλοζίνης 10 mg συν μετφορμίνης, με ή χωρίς σουλφονυλουρία, σε σύγκριση με τη θεραπεία με γλαργινική ινσουλίνη και μετφορμίνη, με ή χωρίς σουλφονυλουρία, οδήγησε σε σημαντική διαφορά στη μεταβολή του σωματικού βάρους την εβδομάδα 24. Η μέση μεταβολή από την έναρξη ήταν -1,50 kg (95% ΔΕ [-1,89, -1,11]) για την ομάδα σαξαγλιπτίνης 5 mg και δαπαγλιφλοζίνης 10 mg συν μετφορμίνης έναντι 2,14 kg (95% ΔΕ [1,75, 2,54]) στην ομάδα γλαργινικής ινσουλίνης συν μετφορμίνης. Η διαφορά στο μέσο σωματικό βάρος μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν -3,64 kg (95% ΔΕ [-4,20, -3,09] $p < 0,001$).

Στη μελέτη της ταυτόχρονης προσθήκης σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης, η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή του σωματικού βάρους από την έναρξης έως την εβδομάδα 24 (εξαιρουμένων των δεδομένων μετά τη θεραπεία διάσωσης) ήταν -2,05 kg (95% ΔΕ [-2,52, -1,58]) στην ομάδα σαξαγλιπτίνης 5 mg και δαπαγλιφλοζίνης 10 mg συν μετφορμίνης και -2,39 kg (95% ΔΕ [-2,87, -1,91]) στην ομάδα δαπαγλιφλοζίνης 10 mg συν μετφορμίνης, ενώ η ομάδα σαξαγλιπτίνης 5 mg συν μετφορμίνης δεν είχε καμία μεταβολή (0,00 kg) (95% ΔΕ [-0,48, 0,49]).

Αρτηριακή πίεση

Στη μελέτη MB102129 και στη μελέτη CV181168, η θεραπεία με Qtrilmet οδήγησε σε μεταβολή από την έναρξη για τη συστολική αρτηριακή πίεση κυμαινόμενη από -1,3 έως -2,2 mmHg και για τη διαστολική αρτηριακή πίεση κυμαινόμενη από -0,5 έως -1,2 mmHg που προκλήθηκε από την ήπια διουρητική δράση του Qtrilmet. Οι μέτριες επιδράσεις στη μείωση της ΑΠ ήταν σταθερές με τον χρόνο και ένας παραπλήσιος αριθμός ασθενών είχαν συστολική ΑΠ < 130 mmHg ή διαστολική ΑΠ < 80 mmHg την εβδομάδα 24 σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Στη μελέτη σύγκρισης της συγχωρηγούμενης θεραπείας σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης με γλιμεπιρίδη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη μόνο, η μείωση στη συστολική αρτηριακή πίεση την εβδομάδα 52 στην ομάδα σαξαγλιπτίνης 5 mg και δαπαγλιφλοζίνης 10 mg συν μετφορμίνης (-2,6 mmHg (95% ΔΕ [-4,4, -0,8])) ήταν μεγαλύτερη από την ομάδα γλιμεπιρίδης συν μετφορμίνης (1,0 mmHg (95% ΔΕ [-0,9, 2,9])). Η διαφορά στη μέση τιμή της ΣΑΠ μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν -3,6 mmHg (95% ΔΕ [-6,3, -1,0] $p = 0.007$).

Καρδιαγγειακή ασφάλεια

Στην ανάλυση των συγκεντρωτικών δεδομένων ασφαλείας, τα καρδιαγγειακά συμβάντα, τα οποία κρίθηκαν και επιβεβαιώθηκαν ως καρδιαγγειακά συμβάντα, αναφέρθηκαν σε ένα σύνολο 1,0% των ασθενών στην ομάδα σαξαγλιπτίνης συν δαπαγλιφλοζίνης συν μετφορμίνης, 0,6% στην ομάδα σαξαγλιπτίνης συν μετφορμίνης και 0,9% στην ομάδα δαπαγλιφλοζίνης συν μετφορμίνης.

Μετφορμίνη

Η προοπτική τυχαιοποιημένη (UKPDS) μελέτη έχει τεκμηριώσει το μακροχρόνιο όφελος του εντατικού ελέγχου της γλυκόζης αίματος στον διαβήτη τύπου 2. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων για τους υπέρβαρους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μετφορμίνη μετά από αποτυχία της αποκλειστικά διατροφικής προσέγγισης έδειξε:

- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου οποιασδήποτε σχετιζόμενης με τον διαβήτη επιπλοκής στην ομάδα της μετφορμίνης (29,8 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς) έναντι της δίαιτας μόνο (43,3 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς), $p=0,0023$, και έναντι των συνδυασμένων ομάδων μονοθεραπείας σουλφονουρίας και ινσουλίνης (40,1 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς), $p=0,0034$.
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου οποιασδήποτε σχετιζόμενης με τον διαβήτη θνησιμότητας: μετφορμίνη 7,5 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς, δίαιτα μόνο 12,7 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς, $p=0,017$.
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου συνολικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13,5 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς έναντι της δίαιτας μόνο 20,6 συμβάντα/1000 ανθρωποέτη ασθενούς, ($p=0,011$), και έναντι των συνδυασμένων ομάδων μονοθεραπείας σουλφονουρίας και ινσουλίνης 18,9 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς ($p=0,021$).
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς, δίαιτα μόνη 18 συμβάντα/1.000 ανθρωποέτη ασθενούς ($p=0,01$).

Μελέτη αξιολόγησης της σαξαγλιπτίνης ως προς αγγειακές εκβάσεις καταγεγραμμένες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη-θρομβόλυση για το έμφραγμα του μυοκαρδίου (SAVOR)

Η SAVOR ήταν μια δοκιμή καρδιαγγειακών εκβάσεων σε 16.492 ασθενείς με $HbA1c \geq 6,5\%$ και $< 12\%$ (12.959 με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, 3.533 με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου μόνο), οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε σαξαγλιπτίνη ($n = 8.280$) ή εικονικό φάρμακο ($n = 8.212$), που προστέθηκαν στις κατά τόπους καθιερωμένες αγωγές για τη ρύθμιση της $HbA1c$ και των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο πληθυσμός της μελέτης συμπεριέλαβε ασθενείς με ηλικία ≥ 65 ετών ($n = 8.561$) και ≥ 75 ετών ($n = 2.330$) με φυσιολογική ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία ($n = 13.916$) καθώς και μέτριου ($n = 2.240$) ή σοβαρού ($n = 336$) βαθμού νεφρική δυσλειτουργία.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ασφαλείας (κατάδειξης μη κατωτερότητας) και αποτελεσματικότητας (κατάδειξης ανωτερότητας) ήταν ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο αποτελούμενο από τον χρόνο για την αρχική εκδήλωση οποιουδήποτε από τα ακόλουθα μείζονα συμβάντα του καρδιαγγειακού [Major Adverse CV Events (MACE)]: θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Μετά από μέσο διάστημα παρακολούθησης 2 ετών, επιτεύχθηκε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ασφαλείας της δοκιμής, καταδεικνύοντας ότι η σαξαγλιπτίνη δεν αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο

σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο όταν προστίθεται στην τρέχουσα θεραπεία υποβάθρου.

Δεν παρατηρήθηκε όφελος στα μείζονα συμβάντα του καρδιαγγειακού (MACE) ή στη θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας.

Μια παράμετρος του δευτερεύοντος σύνθετου καταληκτικού σημείου, η νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, εμφανίστηκε σε υψηλότερο ποσοστό στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης (3,5%) συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (2,8%), με ονομαστική στατιστική σημασία ευνοώντας το εικονικό φάρμακο [$HR = 1,27$ (95% ΔΕ 1,07, 1,51), $p = 0,007$]. Δεν ήταν εφικτή η οριστική ταυτοποίηση κλινικά σημαντικών προγνωστικών παραγόντων για αυξημένο σχετικό κίνδυνο της θεραπείας της σαξαγλιπτίνης. Τα άτομα με υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, ανεξάρτητα από τη θεραπεία όπου κατανεμήθηκαν, ήταν εφικτό να αναγνωριστούν από γνωστούς παράγοντες κινδύνου για την καρδιακή ανεπάρκεια, όπως αρχικό ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας ή νεφρικής δυσλειτουργίας. Ωστόσο, τα υπό θεραπεία άτομα με σαξαγλιπτίνη που είχαν ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας ή νεφρικής δυσλειτουργίας κατά την έναρξη δεν είχαν αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με το εικονικό φάρμακο για τα πρωτεύοντα ή τα δευτερεύοντα σύνθετα καταληκτικά σημεία ή τη θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας.

Ένα άλλο δευτερεύον καταληκτικό σημείο, η θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας, εμφανίστηκε σε ποσοστό 5,1% στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης και 4,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι καρδιαγγειακοί θάνατοι ήταν ισορροπημένοι στις ομάδες θεραπείας. Υπήρχε μια αριθμητική ανισορροπία σε μη-καρδιαγγειακούς θανάτους, με περισσότερα συμβάντα στη σαξαγλιπτίνη (1,8%) από ό, τι στο εικονικό φάρμακο (1,4%) [$HR = 1,27$ (95% ΔΕ 1,00, 1,62) $p = 0,051$].

Δαπαγλιφλοζίνη

Στα πλαίσια του κλινικού προγράμματος, διενεργήθηκε μια μετα-ανάλυση των καρδιαγγειακών συμβάντων. Στο κλινικό πρόγραμμα, 34,4% των ατόμων είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (εξαιρουμένης της υπέρτασης) κατά την έναρξη και 67,9% είχαν υπέρταση. Η αναλογία κινδύνου κατά τη σύγκριση της δαπαγλιφλοζίνης με τον παράγοντα σύγκρισης ήταν 0,79 (95% ΔΕ: 0,58, 1,07), υποδεικνύοντας ότι στη συγκεκριμένη ανάλυση η δαπαγλιφλοζίνη δεν συσχετίζεται με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, ΕΜ και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παρατηρήθηκαν με αναλογία κινδύνου 0,77 (95% ΔΕ: 0,54, 1,10).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Qtrilmet σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η βιοϊσοδυναμία μεταξύ των δισκίων Qtrilmet και των μεμονωμένων συστατικών (μετορμίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σαξαγλιπτίνη και δαπαγλιφλοζίνη) επιβεβαιώθηκε σε υγιή άτομα μετά τη χορήγηση σε κατάσταση σίτισης.

Απορρόφηση

Μετορμίνη: Μετά τη χορήγηση μίας εφάπαξ από του στόματος δόσης μετορμίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης, η C_{max} επιτυγχάνεται σε διάμεση τιμή 7 ωρών και εύρος 4 έως 8 ωρών. Η έκταση της απορρόφησης της μετορμίνης (όπως μετράται από την AUC) από το δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης μετορμίνης αυξήθηκε περίπου κατά 50%, όταν χορηγήθηκε με τροφή. Δεν υπήρξε καμία επίδραση της τροφής στη C_{max} και τον T_{max} της μετορμίνης.

Σαξαγλιπτίνη: Η σαξαγλιπτίνη απορροφήθηκε ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση σε

κατάσταση νηστείας, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) της σαξαγλιπτίνης και του κύριου μεταβολίτη της να επιτυγχάνονται εντός 2 και 4 ωρών (T_{max}), αντίστοιχα. Οι τιμές της C_{max} και της AUC της σαξαγλιπτίνης και του κύριου μεταβολίτη της αυξήθηκαν αναλογικά με τη σταδιακή αύξηση της δόσης της σαξαγλιπτίνης και αυτή η αναλογικότητα ως προς τη δόση παρατηρήθηκε σε δόσεις έως και 400 mg. Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 5 mg από του στόματος σε υγιή άτομα, οι μέσες τιμές της AUC πλάσματος για τη σαξαγλιπτίνη και τον κύριο μεταβολίτη της ήταν 78 ng h/ml και 214 ng h/ml, αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες τιμές C_{max} πλάσματος ήταν 24 ng/ml και 47 ng/ml, αντίστοιχα. Οι ενδοατομικοί συντελεστές διακύμανσης των C_{max} και AUC της σαξαγλιπτίνης ήταν κάτω από 12%.

Δαπαγλιφλοζίνη: Η δαπαγλιφλοζίνη απορροφήθηκε ταχέως και ικανοποιητικά μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις δαπαγλιφλοζίνης στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνονται συνήθως εντός 2 ωρών μετά τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Οι γεωμετρικές μέσες τιμές C_{max} και AUC_t της δαπαγλιφλοζίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση ακολούθως της χορήγησης δόσεων 10 mg άπαξ ημερησίως ήταν 158 ng/ml και 628 ng h/ml, αντίστοιχα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά την από του στόματος χορήγηση δόσης των 10 mg είναι 78%. Η τροφή έχει σχετικά μέτριες επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της δαπαγλιφλοζίνης σε υγιή άτομα. Η χορήγηση με ένα γεύμα υψηλών λιπαρών μειώνει τη C_{max} της δαπαγλιφλοζίνης έως και 50% και παρατείνει το T_{max} περίπου κατά 1 ώρα, αλλά δεν μεταβάλλει την AUC συγκριτικά με την κατάσταση νηστείας. Οι μεταβολές αυτές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Κατανομή

Μετορμίνη: Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα. Η μετορμίνη κατανέμεται στα ερυθροκύτταρα. Η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα είναι χαμηλότερη από ό,τι στο πλάσμα και εμφανίζεται περίπου στον ίδιο χρόνο. Τα ερυθροκύτταρα πιθανότατα αποτελούν δευτερεύον διαμέρισμα κατανομής. Ο μέσος όγκος κατανομής V_d κυμαίνεται μεταξύ 63-276 l.

Σαξαγλιπτίνη: Η *in vitro* σύνδεση της σαξαγλιπτίνης και του κύριου μεταβολίτη της με τις πρωτεΐνες στον ανθρώπινο ορό είναι αμελητέα. Επομένως, οι μεταβολές στα επίπεδα πρωτεϊνών στο αίμα σε διάφορες νοσηρές καταστάσεις (π.χ. νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία) δεν αναμένεται να μεταβάλλουν τη διάθεση της σαξαγλιπτίνης. Ο όγκος κατανομής της σαξαγλιπτίνης ήταν 205 l.

Δαπαγλιφλοζίνη: Η δαπαγλιφλοζίνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 91% κατά προσέγγιση. Η πρωτεϊνική σύνδεση δε μεταβλήθηκε σε διάφορες νοσηρές καταστάσεις (π.χ. νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία). Ο μέσος όγκος κατανομής της δαπαγλιφλοζίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 118 l.

Βιομετασχηματισμός

Μετορμίνη: Η μετορμίνη απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Κανένας μεταβολίτης δεν έχει ταυτοποιηθεί στον άνθρωπο.

Σαξαγλιπτίνη: Ο βιομετασχηματισμός της σαξαγλιπτίνης διαμεσολαβείται κυρίως από το κυτόχρωμα P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Ο κύριος ενεργός μεταβολίτης της σαξαγλιπτίνης, 5-OH-σαξαγλιπτίνη, είναι επίσης ένας εκλεκτικός, αναστρέψιμος, ανταγωνιστικός αναστολέας της DPP-4, με το ήμισυ της ισχύος της σαξαγλιπτίνης.

Σε *in vitro* μελέτες, η σαξαγλιπτίνη και ο κύριος μεταβολίτης της δεν έδρασαν ούτε ως αναστολείς των CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ή 3A4, ούτε ως επαγωγείς των CYP1A2, 2B6, 2C9 ή 3A4.

Δαπαγλιφλοζίνη: Η δαπαγλιφλοζίνη υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό κυρίως προς σχηματισμό 3-O-γλυκουρονιδίου δαπαγλιφλοζίνης, που είναι ανενεργός μεταβολίτης. Το 3-O-γλυκουρονίδιο δαπαγλιφλοζίνης ή άλλοι μεταβολίτες δεν συμβάλλουν στις υπογλυκαιμικές επιδράσεις. Ο σχηματισμός του 3-O-γλυκουρονιδίου δαπαγλιφλοζίνης διαμεσολαβείται από το UGT1A9, ένζυμο

που απαντάται στο ήπαρ και τους νεφρούς, και ο διαμεσολαβούμενος από το κυτόχρωμα CYP μεταβολισμός ήταν μια δευτερεύουσα οδός κάθαρσης στον άνθρωπο.

Σε *in vitro* μελέτες, η δαπαγλιφλοζίνη δεν έδρασε ούτε ως αναστολέας των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ούτε ως επαγωγέας των CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4. Κατά συνέπεια, η δαπαγλιφλοζίνη δεν αναμένεται να μεταβάλει τη μεταβολική κάθαρση των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα.

Αποβολή

Μετορμίνη: Η νεφρική κάθαρση της μετορμίνης είναι > 400 ml/min, γεγονός που υποδεικνύει ότι η μετορμίνη αποβάλλεται μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής απέκκρισης. Μετά από τη χορήγηση δόσης από του στόματος, ο φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής είναι περίπου 6,5 ώρες.

Σαξαγλιπτίνη: Οι μέσες τιμές τελικής ημίσειας ζωής στο πλάσμα ($t_{1/2}$) για τη σαξαγλιπτίνη και τον κύριο μεταβολίτη της είναι 2,5 ώρες και 3,1 ώρες αντίστοιχα, και η μέση τιμή $t_{1/2}$ για την αναστολή της DPP-4 στο πλάσμα ήταν 26,9 ώρες. Η σαξαγλιπτίνη αποβάλλεται τόσο δια της νεφρικής όσο και δια της ηπατικής οδού. Μετά από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 50 mg ^{14}C -σαξαγλιπτίνης, 24%, 36%, και 75% της δόσης απεκκρίθηκαν στα ούρα ως σαξαγλιπτίνη, ως τον κύριο μεταβολίτη της και ως ολική ραδιενέργεια, αντίστοιχα. Η μέση νεφρική κάθαρση της σαξαγλιπτίνης (~ 230 ml/min) ήταν υψηλότερη από τον μέσο εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (~ 120 ml/min), υποδηλώνοντας κάποιο βαθμό ενεργής νεφρικής απέκκρισης.

Δαπαγλιφλοζίνη: Η μέση τιμή τελικής ημίσειας ζωής στο πλάσμα ($t_{1/2}$) για τη δαπαγλιφλοζίνη ήταν 12,9 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης δαπαγλιφλοζίνης των 10 mg σε υγιή άτομα. Η μέση συνολική συστηματική κάθαρση της χορηγούμενης ενδοφλεβίως δαπαγλιφλοζίνης ήταν 207 ml/min. Η δαπαγλιφλοζίνη και οι σχετιζόμενοι μεταβολίτες απομακρύνονται κυρίως μέσω απέκκρισης στα ούρα, με ποσοστό μικρότερο του 2% ως αμετάβλητη δαπαγλιφλοζίνη.

Γραμμικότητα

Μετορμίνη: Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, η AUC και η $C_{\max}$ είναι μικρότερες αναλογικά με τη δόση για τη μετορμίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης στο εύρος από 500 έως 2.000 mg χορηγούμενη άπαξ ημερησίως.

Σαξαγλιπτίνη: Η $C_{\max}$ και η AUC της σαξαγλιπτίνης και του κύριου μεταβολίτη της αυξήθηκαν αναλογικά με τη δόση της σαξαγλιπτίνης. Δεν παρατηρήθηκε κάποια αξιοσημείωτη συσσώρευση της σαξαγλιπτίνης ή του κύριου μεταβολίτη της με την επαναλαμβανόμενη άπαξ ημερησίως χορήγηση σε οποιοδήποτε επίπεδο δόσης. Δεν παρατηρήθηκε εξάρτηση από τη δόση και τον χρόνο στην κάθαρση της σαξαγλιπτίνης και του κύριου μεταβολίτη της για ένα διάστημα 14 ημερών με χορήγηση σαξαγλιπτίνης άπαξ ημερησίως σε δόσεις που κυμαίνονταν από 2,5 mg έως 400 mg.

Δαπαγλιφλοζίνη: Η έκθεση της δαπαγλιφλοζίνης αυξήθηκε αναλογικά ως προς τη σταδιακή αύξηση της δόσης της δαπαγλιφλοζίνης στο εύρος των 0,1 έως 500 mg και η φαρμακοκινητική της δεν μεταβλήθηκε με την πάροδο του χρόνου κατά την επαναλαμβανόμενη ημερήσια χορήγηση για μια μέγιστη περίοδο 24 εβδομάδων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Μετορμίνη: Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια είναι ανεπαρκή και δεν μπορεί να γίνει καμία αξιόπιστη εκτίμηση της συστηματικής έκθεσης στη μετορμίνη σε αυτή την υποομάδα σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς με μειωμένη

νεφρική λειτουργία, ο χρόνος ημίσειας ζωής της μεταφορμίνης στο πλάσμα και το αίμα παρατείνεται και η νεφρική κάθαρση μειώνεται, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μεταφορμίνης στο πλάσμα, (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

Σαξαγλιπτίνη: Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης σαξαγλιπτίνης σε άτομα με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ή νεφρική νόσο τελική σταδίου ESRD) κατηγοριοποιημένη με βάση την κάθαρση κρεατινίνης οι μέσες τιμές AUC της σαξαγλιπτίνης ήταν 1,2, και έως 2,1 και 4,5 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, σε σχέση με τις τιμές AUC σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι τιμές AUC της 5-OH-σαξαγλιπτίνης ήταν επίσης αυξημένες. Ο βαθμός της νεφρικής δυσλειτουργίας δεν επηρέασε τη C_{max} της σαξαγλιπτίνης ή του κύριου μεταβολίτη της.

Δαπαγλιφλοζίνη: Στη σταθεροποιημένη κατάσταση (20 mg δαπαγλιφλοζίνης μία φορά ημερησίως για 7 ημέρες), τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (όπως καθορίζεται από την κάθαρση ιοξόλης στο πλάσμα) είχαν μέσες συστηματικές εκθέσεις δαπαγλιφλοζίνης 32%, 60% και 87% υψηλότερες, αντίστοιχα, σε σχέση με εκείνες των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η 24ωρη απέκκριση γλυκόζης στα ούρα σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν σε μεγάλο βαθμό εξαρτώμενη από τη νεφρική λειτουργία και 85, 52, 18 και 11 g γλυκόζης/ημέρα απεκκρίνονταν σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Οι επιπτώσεις της αιμοκάθαρσης στην έκθεση της δαπαγλιφλοζίνης δεν είναι γνωστές.

Ηπατική δυσλειτουργία

Υδροχλωρική μεταφορμίνη: Δεν έχουν διεξαχθεί φαρμακοκινητικές μελέτες της μεταφορμίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Σαξαγλιπτίνη: Σε άτομα με ήπια (κατηγορία A κατά Child-Pugh), μέτρια (κατηγορία B κατά Child-Pugh), ή σοβαρή (κατηγορία C κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία, οι εκθέσεις στη σαξαγλιπτίνη ήταν 1,1, 1,4 και 1,8 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, και οι εκθέσεις στο BMS-510849 (μεταβολίτης της σαξαγλιπτίνης) ήταν 22%, 7% και 33% χαμηλότερες, αντίστοιχα, από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε υγιή άτομα.

Δαπαγλιφλοζίνη: Στα άτομα με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίες A και B κατά Child-Pugh), η μέση C_{max} και AUC της δαπαγλιφλοζίνης ήταν έως 12% και 36% υψηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με τα εξομοιωμένα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου. Οι διαφορές αυτές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές. Στα άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) η μέση C_{max} και AUC της δαπαγλιφλοζίνης ήταν 40% και 67% υψηλότερες συγκριτικά με τα εξομοιωμένα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου, αντίστοιχα.

Ηλικιωμένοι

Υδροχλωρική μεταφορμίνη: Περιορισμένα δεδομένα από ελεγχόμενες μελέτες φαρμακοκινητικής της μεταφορμίνης σε υγιή ηλικιωμένα άτομα υποδηλώνουν ότι η ολική κάθαρση πλάσματος της μεταφορμίνης μειώνεται, ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται και η C_{max} αυξάνεται, σε σύγκριση με υγιή νεαρά άτομα. Από τα δεδομένα αυτά, φαίνεται ότι η μεταβολή της φαρμακοκινητικής της μεταφορμίνης με την ηλικία αποδίδεται κατά κύριο λόγο στη μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Σαξαγλιπτίνη: Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (65-80 ετών) εμφάνισαν περίπου 60% υψηλότερη AUC σαξαγλιπτίνης σε σχέση με τους ασθενείς νεότερης ηλικίας (18-40 ετών). Αυτό δεν θεωρείται κλινικά σημαντικό.

Δαπαγλιφλοζίνη: Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική αύξηση στην έκθεση με βάση αποκλειστικά την ηλικία σε άτομα ηλικίας έως 70 ετών. Ωστόσο, μπορεί να αναμένεται αυξημένη έκθεση λόγω εξαρτώμενης από την ηλικία μείωσης της νεφρικής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την εξαγωγή συμπερασμάτων αναφορικά με την έκθεση σε ασθενείς > 70 ετών.

Φύλο

Υδροχλωρική μετορμίνη: Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της μετορμίνης δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και ασθενών με διαβήτη τύπου 2, όταν αναλύθηκαν σύμφωνα με το φύλο (άντρες=19, γυναίκες=16). Παρομοίως, σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η αντιυπεργλυκαιμική δράση της μετορμίνης ήταν συγκρίσιμη σε άνδρες και γυναίκες.

Σαξαγλιπτίνη: Οι γυναίκες είχαν κατά προσέγγιση 25% υψηλότερες τιμές συστηματικής έκθεσης για τη σαξαγλιπτίνη. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της σαξαγλιπτίνης μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Δαπαγλιφλοζίνη: Η μέση AUC_{ss} της δαπαγλιφλοζίνης στις γυναίκες εκτιμήθηκε ότι είναι υψηλότερη περίπου κατά 22% σε σχέση με τους άνδρες.

Φυλή

Υδροχλωρική μετορμίνη: Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες φαρμακοκινητικών παραμέτρων της μετορμίνης σύμφωνα με τη φυλή.

Σαξαγλιπτίνη: Η φυλή δεν προσδιορίστηκε ως στατιστικά σημαντική συμμεταβλητή στη φαινόμενη κάθαρση της σαξαγλιπτίνης και του μεταβολίτη της.

Δαπαγλιφλοζίνη: Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις συστηματικές εκθέσεις μεταξύ της Λευκής, της Μαύρης ή της Ασιατικής φυλής.

Σωματικό βάρος

Σαξαγλιπτίνη: Το σωματικό βάρος είχε μικρή και μη κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση της σαξαγλιπτίνης. Οι γυναίκες είχαν κατά προσέγγιση 25% υψηλότερες τιμές συστηματικής έκθεσης για τη σαξαγλιπτίνη, η διαφορά αυτή θεωρείται μη κλινικά σημαντική.

Δαπαγλιφλοζίνη: Η έκθεση στη δαπαγλιφλοζίνη διαπιστώθηκε ότι μειώνεται με την αύξηση του βάρους. Συνεπώς, οι ασθενείς με χαμηλό βάρος μπορεί να έχουν κάποιου βαθμού αυξημένη έκθεση και οι ασθενείς με υψηλό βάρος κάποιου βαθμού μειωμένη έκθεση. Ωστόσο, οι διαφορές στην έκθεση δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι μη κλινικές μελέτες είτε της μετορμίνης, σαξαγλιπτίνης είτε της δαπαγλιφλοζίνης δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας ή καρκινογόνου δράσης.

Σαξαγλιπτίνη: Η σαξαγλιπτίνη προκάλεσε αναστρέψιμες δερματικές βλάβες (εφελκίδες, εξελκώσεις και νέκρωση) στα άκρα (ουρά, δάκτυλα, όσχεο ή/και μύτη) σε κυνομόλογους πιθήκους. Το επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOEL) για τις βλάβες είναι 1 και 2 φορές μεγαλύτερο από την ανθρώπινη έκθεση για τη σαξαγλιπτίνη και τον κύριο μεταβολίτη, αντίστοιχα, στη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (ΣΔΑ) των 5 mg/ημέρα. Η κλινική σημασία των δερματικών βλαβών δεν είναι γνωστή και δεν παρατηρήθηκαν δερματικές βλάβες στον άνθρωπο.

Σχετιζόμενα με το ανοσοποιητικό ευρήματα μη προϊούσας λεμφοειδούς υπερπλασίας μικρού βαθμού, στον σπλήνα, τους λεμφαδένες και τον μυελό των οστών χωρίς αρνητικά επακόλουθα έχουν αναφερθεί σε όλα τα είδη που μελετήθηκαν σε εκθέσεις αρχίζοντας από 7 φορές τη ΣΔΑ.

Η σαξαγλιπτίνη προκάλεσε γαστρεντερική τοξικότητα σε σκύλους, συμπεριλαμβανομένων αιματηρών/βλεννώδων κοπράνων, και εντεροπάθεια σε υψηλότερες δόσεις, με NOEL 4 και 2 φορές μεγαλύτερο από την ανθρώπινη έκθεση για τη σαξαγλιπτίνη και τον κύριο μεταβολίτη, αντίστοιχα,

στη ΣΔΑ. Επίδραση στα σωματικά βάρη των απογόνων παρατηρήθηκε έως τη μεταγεννητική ημέρα 92 και 120 σε θήλεις και άρρενες, αντίστοιχα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μη κλινικές μελέτες για τον συνδυασμό μετορμίνης/ σαξαγλιπτίνης/ δαπαγλιφλοζίνης.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη

Μετορμίνη: Μελέτες σε ζώα με μετορμίνη δεν κατέδειξαν επιβλαβείς επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη.

Σαξαγλιπτίνη: Η σαξαγλιπτίνη επιδρά στη γονιμότητα σε άρρενες και θήλεις επίμυες σε υψηλές δόσεις, προκαλώντας εμφανή σημεία τοξικότητας. Η σαξαγλιπτίνη δεν είχε τερατογόνο δράση σε καμία από τις δόσεις που αξιολογήθηκαν σε επίμυες ή κονίκλους. Σε υψηλές δόσεις σε επίμυες, η σαξαγλιπτίνη προκάλεσε μειωμένη οστεοποίηση (αναπτυξιακή καθυστέρηση) της εμβρυϊκής πυέλου και μειωμένο εμβρυϊκό σωματικό βάρος (παρουσία μητρικής τοξικότητας), με NOEL 303 και 30 φορές μεγαλύτερο από την ανθρώπινη έκθεση του ανθρώπου για τη σαξαγλιπτίνη και τον κύριο μεταβολίτη, αντίστοιχα, στη ΣΔΑ. Στους κονίκλους, οι επιδράσεις της σαξαγλιπτίνης περιορίστηκαν σε ελάχιστες σκελετικές αποκλίσεις που παρατηρήθηκαν μόνο σε τοξικές δόσεις για τη μητέρα (NOEL 158 και 224 φορές μεγαλύτερο από την ανθρώπινη έκθεση για τη σαξαγλιπτίνη και τον κύριο μεταβολίτη, αντίστοιχα, στη ΣΔΑ). Σε μια μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε επίμυες, η σαξαγλιπτίνη προκάλεσε μείωση του βάρους στα νεογνά σε τοξικές δόσεις για τη μητέρα, με NOEL 488 και 45 φορές μεγαλύτερο από την ανθρώπινη έκθεση για τη σαξαγλιπτίνη και τον κύριο μεταβολίτη, αντίστοιχα, στη ΣΔΑ. Επίδραση στα σωματικά βάρη των απογόνων παρατηρήθηκε έως τη μεταγεννητική ημέρα 92 και 120 της μεταγεννητικής περιόδου σε θήλεις και άρρενες, αντίστοιχα.

Δαπαγλιφλοζίνη: Η άμεση χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης σε απογαλακτισμένους νεαρούς επίμυες και η έμμεση έκθεση κατά τα όψιμα στάδια της κύησης (που αντιστοιχούν στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σε σχέση με την ωρίμανση των νεφρών στον άνθρωπο) και τη γαλουχία συσχετίζονται αμφοτέρως με αυξημένη επίπτωση και/ή βαρύτητα της διάτασης της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων στους απογόνους.

Σε μια μελέτη σε νεαρά ζώα, όταν η δαπαγλιφλοζίνη χορηγήθηκε άμεσα σε νεαρούς επίμυες από τη μεταγεννητική ημέρα 21 μέχρι τη μεταγεννητική ημέρα 90, αναφέρθηκε διάταση της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων (με δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στο βάρος των νεφρών και μακροσκοπική διόγκωση των νεφρών) σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα· οι εκθέσεις των νεογνών στη χαμηλότερη μελετώμενη δόση ήταν ≥ 15 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο. Η διάταση της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων, που παρατηρήθηκε σε νεαρά ζώα, δεν αντιστράφηκε πλήρως εντός της κατά προσέγγιση 1 μηνός περιόδου ανάκαμψης.

Η δαπαγλιφλοζίνη χορηγήθηκε σε μητέρες επίμυες από την ημέρα 6 της κύησης έως τη μεταγεννητική ημέρα 21, και τα νεογνά εκτέθηκαν έμμεσα στο φάρμακο *in utero* και καθ' όλη τη διάρκεια της γαλουχίας. Αυξημένη επίπτωση ή βαρύτητα της διάτασης της νεφρικής πυέλου παρατηρήθηκε σε ενήλικες απογόνους μητέρων που έλαβαν θεραπεία, μολονότι εμφανίστηκε αποκλειστικά στην υψηλότερη μελετώμενη δόση (σε εκθέσεις της μητέρας και του νεογνού στη δαπαγλιφλοζίνη κατά 1.415 και 137 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, από τις τιμές στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο [ΜΣΔΑ]). Επιπρόσθετη αναπτυξιακή τοξικότητα περιορίστηκε σε δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στο σωματικό βάρος των νεογνών και παρατηρήθηκε μόνο σε δόσεις ≥ 15 mg/kg/ημέρα (εκθέσεις των νεογνών ≥ 29 φορές των τιμών στον άνθρωπο στη ΜΣΔΑ). Η μητρική τοξικότητα ήταν εμφανής μόνο στην υψηλότερη μελετώμενη δόση και περιορίστηκε σε παροδικές μειώσεις στο σωματικό βάρος και την κατανάλωση τροφής κατά τη λήψη της δόσης. Το επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) για την αναπτυξιακή τοξικότητα συσχετίζεται με συστηματική έκθεση της μητέρας 19 φορές μεγαλύτερη από τις τιμές στον άνθρωπο στη ΜΣΔΑ.

Σε επιπρόσθετες μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε κονίκλους, η δαπαγλιφλοζίνη δεν προκάλεσε ούτε τοξικότητα στη μητέρα ούτε αναπτυξιακή τοξικότητα σε οποιαδήποτε μελετώμενη δόση· η

υψηλότερη μελετώμενη δόση αντιστοιχούσε σε συστηματική έκθεση 1.191 φορές μεγαλύτερη της ΜΣΔΑ. Σε επίμυες, η δαπαγλιφλοζίνη δεν είχε εμβρυοτοξική ή τερατογόνο δράση σε εκθέσεις έως 1.441 φορές μεγαλύτερες από τις τιμές στον άνθρωπο στη ΜΣΔΑ.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Καρμελλόζη νατριούχος (E466)
Κροσποβιδόνη (E1202)
Υπρομελλόζη (E464)
Λακτόζη
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460i)
Πυριτίου οξειδίου, οδοντιατρικού τύπου (E551)

Επικάλυψη δισκίου

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τάλκης (E553b)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τάλκης (E553b)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κυψέλη PVC/PCTFE/Αλουμίνιο
Διάρκεια ζωής: 2 χρόνια

Κυψέλη PA/Αλουμίνιο/PVC/Αλουμίνιο
Διάρκεια ζωής: 30 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κυψέλη PVC/PCTFE/Αλουμίνιο
Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Κυψέλη PA/Αλουμίνιο/PVC/Αλουμίνιο
Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη PVC/PCTFE/Αλουμίνιο

Μεγέθη συσκευασίας των 14, 28, 56 και 196 δισκίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε ημερολογιακές κυψέλες.

Μεγέθη συσκευασίας των 14, 28, 56, 60 και 196 δισκίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε κυψέλες.

Κυψέλη PA/Αλουμίνιο/PVC/Αλουμίνιο

Μεγέθη συσκευασίας των 14, 28, 56, 60 και 196 δισκίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε κυψέλες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Κυψέλη PVC/PCTFE/Αλουμίνιο

EU/1/19/1401/001 14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

EU/1/19/1401/002 28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

EU/1/19/1401/003 56 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

EU/1/19/1401/004 60 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

EU/1/19/1401/005 196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

EU/1/19/1401/006 14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης (ημερολογιακή κυψέλη)

EU/1/19/1401/007 28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης (ημερολογιακή κυψέλη)

EU/1/19/1401/008 56 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης (ημερολογιακή κυψέλη)

EU/1/19/1401/009 196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης (ημερολογιακή κυψέλη)

Κυψέλη PA/Αλουμίνιο /PVC/Αλουμίνιο

EU/1/19/1401/010 14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

EU/1/19/1401/011 28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

EU/1/19/1401/012 56 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

EU/1/19/1401/013 60 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

EU/1/19/1401/014 196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Κυψέλη PVC/PCTFE/Αλουμίνιο

EU/1/19/1401/015 14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

EU/1/19/1401/016 28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

EU/1/19/1401/017 56 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

EU/1/19/1401/018 60 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

EU/1/19/1401/019 196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

EU/1/19/1401/020 14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης (ημερολογιακή κυψέλη)

EU/1/19/1401/021 28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης (ημερολογιακή κυψέλη)

EU/1/19/1401/022 56 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης (ημερολογιακή κυψέλη)
EU/1/19/1401/023 196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης (ημερολογιακή κυψέλη)

Κυψέλη PA/Αλουμίνιο /PVC/Αλουμίνιο

EU/1/19/1401/024 14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/19/1401/025 28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/19/1401/026 56 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/19/1401/027 60 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/19/1401/028 196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11 Νοεμβρίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
υδροχλωρική μετφορμίνη/σαξαγλιπτίνη/δαπαγλιφλοζίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης, υδροχλωρική σαξαγλιπτίνη ισοδύναμη με 2,5 mg σαξαγλιπτίνης και μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
56 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
60 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Κυψέλη PVC/PCTFE/Αλουμίνιο:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κυψέλη PVC/PCTFE/Αλουμίνιο

EU/1/19/1401/001 14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/19/1401/002 28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/19/1401/003 56 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/19/1401/004 60 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/19/1401/005 196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/19/1401/006 14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης (ημερολογιακή κυψέλη)
EU/1/19/1401/007 28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης (ημερολογιακή κυψέλη)
EU/1/19/1401/008 56 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης (ημερολογιακή κυψέλη)
EU/1/19/1401/009 196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης (ημερολογιακή κυψέλη)

Κυψέλη PA/Αλουμίνιο /PVC/Αλουμίνιο

EU/1/19/1401/010 14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/19/1401/011 28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/19/1401/012 56 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/19/1401/013 60 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/19/1401/014 196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg δισκία
υδροχλωρική μετφορμίνη/σαξαγλιπτίνη/δαπαγλιφλοζίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΕΣ ΚΥΨΕΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg δισκία
υδροχλωρική μετφορμίνη/σαξαγλιπτίνη/δαπαγλιφλοζίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
υδροχλωρική μετφορμίνη/σαξαγλιπτίνη/δαπαγλιφλοζίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης, υδροχλωρική σαξαγλιπτίνη ισοδύναμη με 2,5 mg σαξαγλιπτίνης και μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
56 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
60 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Κυψέλη PVC/PCTFE/Αλουμίνιο:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κυψέλη PVC/PCTFE/Αλουμίνιο

EU/1/19/1401/015 14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/19/1401/016 28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/19/1401/017 56 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/19/1401/018 60 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/19/1401/019 196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/19/1401/020 14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης (ημερολογιακή κυψέλη)
EU/1/19/1401/021 28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης (ημερολογιακή κυψέλη)
EU/1/19/1401/022 56 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης (ημερολογιακή κυψέλη)
EU/1/19/1401/023 196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης (ημερολογιακή κυψέλη)

Κυψέλη PA/Αλουμίνιο /PVC/Αλουμίνιο

EU/1/19/1401/024 14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/19/1401/025 28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/19/1401/026 56 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/19/1401/027 60 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/19/1401/028 196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg δισκία
υδροχλωρική μετφορμίνη/σαξαγλιπτίνη/δαπαγλιφλοζίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΕΣ ΚΥΨΕΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg δισκία
υδροχλωρική μετφορμίνη/σαξαγλιπτίνη/δαπαγλιφλοζίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
υδροχλωρική μετφορμίνη/σαξαγλιπτίνη/δαπαγλιφλοζίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Qtrilmet και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Qtrilmet
3. Πώς να πάρετε το Qtrilmet
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Qtrilmet
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Qtrilmet και ποια είναι η χρήση του

Το Qtrilmet περιέχει τις δραστικές ουσίες μετφορμίνη, σαξαγλιπτίνη και δαπαγλιφλοζίνη. Η καθεμία ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «από του στόματος αντιδιαβητικά». Αυτό το φάρμακο λαμβάνεται από του στόματος για την αντιμετώπιση του διαβήτη και καθεμία από τις δραστικές ουσίες δρα με διαφορετικό τρόπο για την αντιμετώπιση της πάθησης.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται για έναν τύπο διαβήτη που ονομάζεται «σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2». Εάν έχετε διαβήτη τύπου 2, το πάγκρεας σας δε συνθέτει αρκετή ινσουλίνη ή ο οργανισμός σας δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει επαρκώς την ινσουλίνη που συνθέτει. Αυτό οδηγεί σε υψηλό επίπεδο σακχάρου (γλυκόζης) στο αίμα σας. Οι τρεις φαρμακευτικές ουσίες του Qtrilmet μειώνουν την ποσότητα σακχάρου στο αίμα, προκαλώντας την απορρόφησή του στα κύτταρα ή την αποβολή του από τον οργανισμό στα ούρα.

Το Qtrilmet χορηγείται μόνο σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω. Χρησιμοποιείται εάν άλλα από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα, μαζί με δίαιτα και άσκηση, δεν μπορούν να ελέγξουν επαρκώς τον διαβήτη σας. Λαμβάνεται μόνο του, ή μπορεί να συνδυαστεί μαζί με ένα άλλο αντιδιαβητικό φάρμακο που λέγεται σουλφονουρία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Qtrilmet

Μην πάρετε το Qtrilmet:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη μετφορμίνη, στη σαξαγλιπτίνη, στη δαπαγλιφλοζίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που είχατε σοβαρή αλλεργική αντίδραση σε ορισμένα άλλα φάρμακα που χορηγούνται για τον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα σας, συγκεκριμένα:
 - ο «γλιπτίνες» (ή αναστολείς της DPP-4) – όπως αλογλιπτίνη, λιναγλιπτίνη και σιταγλιπτίνη ή,
 - ο «γλιφλοζίνες» (ή αναστολείς SGLT2) – όπως καναγλιφλοζίνη και εμπαγλιφλοζίνη.

- σε περίπτωση που έχετε μη ελεγχόμενο διαβήτη, με
 - ο σοβαρή υπεργλυκαιμία (πολύ υψηλή γλυκόζη αίματος),
 - ο ναυτία, έμετο, διάρροια, ταχεία απώλεια βάρους,
 - ο γαλακτική οξέωση (βλέπε «Κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης» παρακάτω),
 - ο κετοξέωση, όπου συσσωρεύονται στο αίμα ουσίες που ονομάζονται «κετονικά σώματα» και μπορεί να οδηγήσει σε διαβητική προκωματώδη κατάσταση. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν στομαχικό πόνο, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, υπνηλία ή η αναπνοή σας αναπτύσσει μια ασυνήθιστη φρουτώδη οσμή.
- σε περίπτωση που είχατε ποτέ διαβητικό κώμα.
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρή λοίμωξη.
- σε περίπτωση που έχετε χάσει μεγάλη ποσότητα νερού από το σώμα σας (αφυδάτωση) – εξαιτίας μακροχρόνιας ή σοβαρής διάρροιας, ή έχετε κάνει εμετό αρκετές φορές συνεχόμενα (βλέπε «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» παρακάτω).
- σε περίπτωση που είχατε πρόσφατα καρδιακή προσβολή ή εάν έχετε καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρά προβλήματα με την κυκλοφορία του αίματός σας ή δυσκολίες στην αναπνοή.
- σε περίπτωση που έχετε προβλήματα με το συκώτι σας.
- σε περίπτωση που πίνετε μεγάλες ποσότητες οινοπνεύματος (είτε καθημερινά ή κατά καιρούς) (παρακαλούμε δείτε την παράγραφο "Qtrilmet με οινοπνευματώδη").

Μην πάρετε το Qtrilmet εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στη δική σας περίπτωση. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Qtrilmet.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Qtrilmet και κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

- εάν εμφανίσετε έμετο, πόνο στο στομάχι (κοιλιακό πόνο), μυϊκές κράμπες, ένα γενικό αίσθημα αδιαθεσίας με σοβαρή κόπωση, δυσκολία στην αναπνοή, χαμηλή θερμοκρασία σώματος ή αργό καρδιακό παλμό. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας πολύ σπάνιας, αλλά πολύ σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας που ονομάζεται **γαλακτική οξέωση**, η οποία μπορεί να παρουσιαστεί με το Qtrilmet, ιδιαίτερα στην περίπτωση που οι νεφροί σας δεν λειτουργούν σωστά. Ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης αυξάνεται επίσης με τον μη ελεγχόμενο διαβήτη, τις σοβαρές λοιμώξεις, την παρατεταμένη νηστεία ή την κατανάλωση οινοπνευματωδών, την αφυδάτωση (βλέπε περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω), τα ηπατικά προβλήματα και τις ιατρικές παθήσεις στις οποίες ένα μέρος του οργανισμού έχει μειωμένη παροχή οξυγόνου (όπως η οξεία σοβαρή καρδιοπάθεια). **Σταματήστε να παίρνετε το Qtrilmet και επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή πηγαίνετε στο πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως εάν παρουσιάσετε συμπτώματα γαλακτικής οξέωσης**, καθώς αυτή είναι μία επείγουσα ιατρική κατάσταση που μπορεί να οδηγήσει σε κώμα.
- εάν εμφανίσετε ταχεία απώλεια βάρους, αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία, πόνο στο στομάχι, υπερβολική δίψα, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση, μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή διαφορετική οσμή των ούρων ή του ιδρώτα σας. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας άλλης σπάνιας, αλλά πολύ σοβαρής, και ορισμένες φορές απειλητικής για τη ζωή κατάστασης που λέγεται **διαβητική κετοξέωση**. Με αυτή την κατάσταση, τα επίπεδα των ουσιών που ονομάζονται "κετονικά σώματα" αυξάνονται στα ούρα ή το αίμα σας και αυτό μπορεί να ανιχνευτεί στις εξετάσεις. Ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβητικής κετοξέωσης μπορεί να αυξηθεί με την παρατεταμένη νηστεία, την υπερβολική κατανάλωση οινοπνευματωδών, την αφυδάτωση, τις απότομες μειώσεις της δόσης της ινσουλίνης ή μείζονα χειρουργική επέμβαση ή σοβαρή ασθένεια (που μπορεί να αυξήσουν τις ανάγκες του σώματος για ινσουλίνη). **Σταματήστε να παίρνετε το Qtrilmet και επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή πηγαίνετε στο πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως εάν παρουσιάσετε συμπτώματα διαβητικής κετοξέωσης**, καθώς αυτή είναι μία επείγουσα ιατρική κατάσταση.
- εάν χάσετε πολλά σωματικά υγρά, όπως λόγω σοβαρού εμέτου, διάρροιας, πυρετού, ναυτίας (αίσθημα αδιαθεσίας), αυξημένης εφίδρωσης στη ζέστη, ή εάν δεν μπορείτε να φάτε ή να πιείτε.

Σταματήστε να παίρνετε το Qtrilmet για σύντομο χρονικό διάστημα εάν βρίσκεστε σε μία κατάσταση που οδηγεί σε αφυδάτωση και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας σχετικά με το τι πρέπει να κάνετε και πότε να αρχίσετε να παίρνετε πάλι το Qtrilmet.

- εάν έχετε «διαβήτη τύπου 1». Το Qtrilmet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αυτής της πάθησης.
- εάν έχετε ή είχατε νόσο του παγκρέατος.
- εάν έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία ή ηπατικά προβλήματα.
- εάν η ικανότητα του οργανισμού σας να αντιμετωπίζει τις λοιμώξεις (ανοσία) είναι μειωμένη, όπως σε μία ασθένεια σαν το AIDS ή από φάρμακα που μπορεί να πάρετε μετά από μεταμόσχευση οργάνου.
- εάν είχατε ποτέ σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας (αλλεργίας) ή εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι μπορεί να είχατε.
- εάν έχετε ή είχατε σοβαρή καρδιακή νόσο.
- εάν έχετε παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας όπως προβλήματα με τους νεφρούς σας. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για τα σημεία και τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, ταχεία αύξηση του βάρους και οίδημα στους αστραγάλους ή στα πόδια (οίδημα άκρου ποδός). Προσέξτε αυτά τα συμπτώματα και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από αυτά.
- εάν έχετε ή είχατε χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση).
- εάν έχετε πολύ υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας τα οποία μπορεί να σας προκαλέσουν αφυδάτωση (απώλεια μεγάλης ποσότητας σωματικών υγρών). Τα πιθανά σημεία αφυδάτωσης αναφέρονται στην παράγραφο 4. Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε το Qtrilmet εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από αυτά τα σημεία.
- εάν εμφανίζετε συχνά ουρολοιμώξεις ή έχετε σοβαρή ουρολοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας από μολυσμένα ούρα ή της πυελονεφρίτιδας, η οποία μπορεί να προκαλέσει πυρετό, ρίγη, αίσθημα καύσου κατά τη διούρηση (ούρηση), αίμα στα ούρα και πόνο στη μέση ή στα πλευρά σας. Πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.
- εάν έχετε σοβαρή αρθραλγία.
- εάν παίρνετε πιογλιταζόνη για τη μείωση του σακχάρου στο αίμα σας, το Qtrilmet δεν μπορεί να προταθεί για χρήση.
- εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα: γλυκοκορτικοειδή, β-2 αγωνιστές, διουρητικά, καρμαμαζεπίνη, δεξαμεθαζόνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη και ριφαμπικίνη, καθώς μπορεί να ελαττώσουν τη δράση του Qtrilmet (βλέπε «Άλλα φάρμακα και Qtrilmet»).
- εάν είστε 75 ετών ή μεγαλύτερος.
- εάν οι εξετάσεις αίματος δείχνουν ότι η ποσότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα σας είναι πολύ υψηλή.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στη δική σας περίπτωση (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Qtrilmet.

Χειρουργική επέμβαση και εγχείριση

Εάν πρέπει να υποβληθείτε σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Qtrilmet κατά τη διάρκεια και για κάποιο χρονικό διάστημα μετά την εγχείριση. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε πρέπει να σταματήσετε και πότε να ξαναρχίσετε τη θεραπεία με Qtrilmet.

Προβλήματα διαβητικού δέρματος και ποδιού

Οι δερματικές βλάβες, όπως πληγές ή έλκη, είναι μια συχνή επιπλοκή του διαβήτη. Μπορεί να παρουσιαστεί εξάνθημα τόσο με τη σαξαγλιπτίνη όσο και με τη δαπαγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 4). Ακολουθήστε τις συστάσεις για τη φροντίδα του δέρματος που σας δόθηκαν από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας, εάν εμφανίσετε φουσκάλες στο δέρμα, καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί ένδειξη για μια κατάσταση που ονομάζεται πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε το Qtrilmet.

Είναι σημαντικό να ελέγχετε τα πόδια σας τακτικά – και να ακολουθείτε τη συμβουλή σχετική με τη φροντίδα των ποδιών από τον επαγγελματία υγείας σας.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας αμέσως, εάν παρουσιάσετε έναν συνδυασμό συμπτωμάτων άλγους, ευαισθησίας, ερυθρότητας ή οιδήματος των γεννητικών οργάνων ή της περιοχής μεταξύ των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού σε συνδυασμό με πυρετό ή γενικό αίσθημα αδιαθεσίας. Αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να υποδηλώνουν την παρουσία μιας σπάνιας αλλά σοβαρής ή ακόμα και απειλητικής για τη ζωή λοίμωξης, που ονομάζεται νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου ή γάγγραινα του Fournier και καταστρέφει τον ιστό κάτω από το δέρμα. Η γάγγραινα του Fournier πρέπει να αντιμετωπιστεί αμέσως με θεραπεία.

Νεφρική λειτουργία

Πρέπει να κάνετε εξετάσεις αίματος, προκειμένου να ελέγξετε πόσο καλά λειτουργούν οι νεφροί σας, πριν αρχίσετε να παίρνετε και ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο. Η νεφρική σας λειτουργία θα ελέγχεται τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο ή πιο συχνά εάν είστε ηλικιωμένος ή εάν παρουσιάζετε επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία.

Εξέταση ούρων

Εξαιτίας του μηχανισμού δράσης του Qtrilmet, η εξέταση των ούρων σας θα είναι θετική για την παρουσία σακχάρου ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

Παιδιά και έφηβοι

Το Qtrilmet δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και Qtrilmet

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Qtrilmet σε περίπτωση που παίρνετε κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα:

- φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων του MEA (όπως εναλαπρίλη ή ραμιπρίλη), των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II (όπως λοσαρτάνη ή καντεσαρτάνη).
- ινσουλίνη, σουλφονυλουρίες (όπως γλιμεπιρίδη) ή πιογλιταζόνη για τη μείωση του σακχάρου στο αίμα σας.
- φάρμακα που αυξάνουν την παραγωγή ούρων και ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση (διουρητικά). Ο γιατρός μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε να παίρνετε το Qtrilmet. Τα πιθανά σημεία απώλειας μεγάλης ποσότητας υγρών από το σώμα σας αναφέρονται στην παράγραφο 4.
- φάρμακα που μπορεί να μεταβάλλουν την ποσότητα της μετορμίνης στο αίμα σας, ιδιαίτερα εάν έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία (όπως βεραπαμίλη, ντολουτεγκραβίρη, ρανολαζίνη, τριμεθοπρίμη, βανδετανίμη, ισαβουκοναζόλη, κριζοτινίμη ή ολαπαρίμη).
- εάν χρησιμοποιείτε φάρμακα που περιέχουν οποιαδήποτε από τις ακόλουθες δραστικές ουσίες:
 - ο β-2 αγωνιστές – χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του άσθματος.
 - ο καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φαινυτοΐνη – φάρμακα για την πρόληψη κρίσεων (σπασμών) ή ορισμένων τύπων χρόνιου πόνου.
 - ο σιμετιδίνη – χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση προβλημάτων του στομάχου.
 - ο κορτικοστεροειδή όπως η δεξαμεθαζόνη – χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση φλεγμονής σε παθήσεις όπως το άσθμα και η αρθρίτιδα.
 - ο διλτιαζέμη – χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της στηθάγχης (πόνος στο στήθος) και τη μείωση της αρτηριακής πίεσης.
 - ο δισκία κετοκοναζόλης – χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του συνδρόμου Cushing (όταν το σώμα παράγει υπερβολική ποσότητα κορτιζόλης).
 - ο ριφαμικίνη – ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση λοιμώξεων όπως η φυματίωση.
 - ο μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) όπως η ιβουπροφαίνη και η σελεκοξίμη (ένας «αναστολέας της COX-2») – τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου και της φλεγμονής.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στη δική σας περίπτωση (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Qtrilmet.

Εάν πρέπει να σας χορηγηθεί σκιαγραφικό μέσο που περιέχει ιώδιο με ένεση στην κυκλοφορία του αίματος, για παράδειγμα στο πλαίσιο διενέργειας ακτινογραφίας ή τομογραφίας, πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε Qtrilmet πριν από ή τη στιγμή της χορήγησης της ένεσης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε πρέπει να σταματήσετε και πότε να ξαναρχίσετε τη θεραπεία με Qtrilmet.

Το Qtrilmet με οίνοπνευματώδη

Αποφύγετε την υπερβολική κατανάλωση οίνοπνευματωδών ενώ παίρνετε το Qtrilmet, καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης (βλέπε «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» και «Μην πάρετε το Qtrilmet σε περίπτωση»).

Κόηση και θηλασμός

Το Qtrilmet δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν μείνετε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τον καλύτερο τρόπο ελέγχου του σακχάρου στο αίμα σας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το Qtrilmet εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε. Η μετορμίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές ποσότητες. Δεν είναι γνωστό εάν η σαξαγλιπτίνη και η δαπαγλιφλοζίνη απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο εάν επιθυμείτε να θηλάσετε ή εάν θηλάζετε το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Qtrilmet δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε αυτοκίνητο ή να χειρίζεστε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα. Ωστόσο, εάν αισθάνεστε ζάλη ενώ λαμβάνετε το Qtrilmet, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα. Επίσης, μπορεί να είναι επικίνδυνο να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα, εάν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας μειωθούν πολύ (υπογλυκαιμία), κάτι το οποίο μπορεί να προκαλέσει τρέμουλο, εφίδρωση, γρήγορο καρδιακό παλμό, μεταβολή στην όραση, πονοκέφαλο και σύγχυση.

Το Qtrilmet περιέχει λακτόζη

Το Qtrilmet περιέχει λακτόζη (σάκχαρο του γάλακτος). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

3. Πώς να πάρετε το Qtrilmet

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Ποια είναι η δόση

- Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει την κατάλληλη δόση Qtrilmet ανάλογα με τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας και τα αντιδιαβητικά φάρμακα που παίρνατε πριν. Η συνιστώμενη δόση είναι δύο δισκία μία φορά την ημέρα.

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση του Qtrilmet είναι μετορμίνη 2.000 mg, σαξαγλιπτίνη 5 mg και δαπαγλιφλοζίνη 10 mg.

Μετάβαση σε θεραπεία με Qtrilmet

Σε περίπτωση που λαμβάνετε ήδη μετορμίνη, σαξαγλιπτίνη και δαπαγλιφλοζίνη ως μεμονωμένα δισκία ή συνδυασμό σαξαγλιπτινής και δαπαγλιφλοζίνης μαζί με μετορμίνη, ο γιατρός σας μπορεί να

σας ζητήσει να μεταβείτε σε θεραπεία με αυτό το φάρμακο, προκειμένου να λαμβάνετε μόνο ένα δισκίο. Για την αποφυγή υπερδοσολογίας, μην συνεχίσετε να παίρνετε τα μενομωμένα δισκία των φαρμάκων αυτών παράλληλα με το Qtrilmet.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με μισό ποτήρι νερό.
- Να παίρνετε τα δισκία με τροφή. Αυτό αποσκοπεί στη μείωση του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών στο στομάχι.
- Να παίρνετε τα δισκία σας περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Μπορεί να παρατηρήσετε υπολείμματα του περιβλήματος του δισκίου στα κόπρανά σας. Αυτό είναι φυσιολογικό και είναι ό,τι απομένει από το δισκίο μετά την αποδέσμευση όλου του φαρμάκου.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει άλλα φάρμακα για τη μείωση του σακχάρου στο αίμα σας. Θυμηθείτε να πάρετε αυτά τα άλλα φάρμακα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Αυτό θα σας βοηθήσει να επιτύχετε τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα για την υγεία σας.

Δίαιτα και άσκηση

Για τον έλεγχο του διαβήτη σας, χρειάζεται να ακολουθείτε τις συμβουλές του γιατρού σας σχετικά με τη διαίτα και την άσκηση, ακόμα και όταν παίρνετε αυτό το φάρμακο. Συγκεκριμένα, εάν ακολουθείτε διαβητική διαίτα για τον έλεγχο του βάρους, συνεχίστε να την ακολουθείτε ενώ παίρνετε το Qtrilmet.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Qtrilmet από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία Qtrilmet από το κανονικό, ενημερώστε έναν γιατρό ή πηγαίνετε αμέσως σε ένα νοσοκομείο. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου. Η υψηλή υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση (βλέπε παραγράφους 2 και 4).

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Qtrilmet

Τι πρέπει να κάνετε εάν ξεχάσετε να πάρετε το Qtrilmet στην ώρα του.

- Εάν έχουν παρέλθει λιγότερες από 12 ώρες από την ώρα που έπρεπε να πάρετε την ημερήσια δόση σας, πάρτε μία δόση Qtrilmet αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Στη συνέχεια πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.
- Εάν έχουν παρέλθει περισσότερες από 12 ώρες από την ώρα που έπρεπε να πάρετε την ημερήσια δόση σας, μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Στη συνέχεια πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση Qtrilmet για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Qtrilmet

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Qtrilmet χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας. Τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας μπορεί να αυξηθούν χωρίς αυτό το φάρμακο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένα συμπτώματα χρήζουν άμεσης ιατρικής παρακαλούθησης:

Σταματήστε να παίρνετε το Qtrilmet και επισκεφτείτε αμέσως έναν γιατρό, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Σοβαρή αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία),** παρατηρείται σπάνια (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 1.000 άτομα)

Συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης:

- ο εξάνθημα,
- ο υπερεγερμένες ερυθρές πλάκες στο δέρμα σας (κνίδωση),
- ο οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη, στη γλώσσα και στον λαιμό που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση.

Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει ένα φάρμακο για την αντιμετώπιση της αλλεργικής αντίδρασης σας και να αλλάξει το αντιδιαβητικό φάρμακο.

- **Γαλακτική οξέωση**, παρατηρείται πολύ σπάνια (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10.000 άτομα) Το Qtrilmet μπορεί να προκαλέσει μια πολύ σπάνια, αλλά πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται γαλακτική οξέωση.

Τα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης περιλαμβάνουν:

- ο έμετο,
- ο πόνος στο στομάχι (κοιλιακό πόνο),
- ο μυϊκές κράμπες,
- ο γενικό αίσθημα αδιαθεσίας με σοβαρή κόπωση,
- ο δυσκολία στην αναπνοή,
- ο χαμηλή θερμοκρασία σώματος και βραδύτερο καρδιακό παλμό.

Εάν συμβεί αυτό, πρέπει να **σταματήσετε να παίρνετε το Qtrilmet και να επικοινωνήσετε με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως**, καθώς η γαλακτική οξέωση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα.

- **Παγκρεατίτιδα**, παρατηρείται όχι συχνά (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα)

Σημεία παγκρεατίτιδας:

- ο σοβαρός και επίμονος πόνος στην κοιλιά (περιοχή του στομάχου), ο οποίος μπορεί να επεκταθεί μέχρι τη μέση σας,
- ο ναυτία και έμετος.

- **Αφυδάτωση, (απώλεια μεγάλης ποσότητας υγρών από το σώμα σας)**, παρατηρείται όχι συχνά (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα)

Σημεία αφυδάτωσης:

- ο πολύ ξηρό ή κολλώδες στόμα, αίσθημα έντονης δίψας,
- ο υπερβολική υπνηλία ή κόπωση,
- ο μειωμένη ή και καθόλου ούρηση (ούρα),
- ο γρήγορος καρδιακός παλμός.

- **Ουρολοίμωξη**, παρατηρείται συχνά (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα)

Τα σημεία μίας σοβαρής ουρολοίμωξης περιλαμβάνουν:

- ο πυρετό, ρίγη,
- ο αίσθημα καύσου κατά τη διούρηση (ούρηση),
- ο μεταβληθείσα συχνότητα ούρησης, συμπεριλαμβανομένης της επείγουσας ανάγκης για συχνότερη ούρηση,
- ο δύσσομα ή θολά σε εμφάνιση ούρα,
- ο πόνος στη μέση ή τα πλευρά σας.

- **Διαβητική κετοξέωση**, παρατηρείται σπάνια (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 1.000 άτομα)

Σημεία διαβητικής κετοξέωσης (βλέπε επίσης παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»):

- ο αυξημένα επίπεδα "κετονικών σωμάτων" που παρατηρούνται στις εξετάσεις ούρων ή αίματος σας,
- ο ταχεία απώλεια βάρους,
- ο αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία,
- ο πόνος στο στομάχι,
- ο υπερβολική δίψα,
- ο ταχεία και βαθιά αναπνοή,
- ο σύγχυση,
- ο ασυνήθιστη υπνηλία ή κούραση,

- ο μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή διαφορετική οσμή των ούρων ή του ιδρώτα σας.

Αυτά μπορεί να εμφανιστούν ανεξάρτητα από τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά ή μόνιμα τη θεραπεία σας με το Qtrilmet.

Σταματήστε να παίρνετε το Qtrilmet και επισκεφθείτε έναν γιατρό αμέσως, εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παραπάνω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως εάν εμφανίσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου ή γάγγραινα του Fournier, μια σοβαρή λοίμωξη του μαλακού ιστού των γεννητικών οργάνων ή της περιοχής μεταξύ των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού (βλέπε παράγραφο 2 «Προβλήματα διαβητικού δέρματος και ποδιού»).

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό εάν εμφανίσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία)**, παρατηρείται πολύ συχνά (μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα), εάν χρησιμοποιείται μαζί με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, τα οποία προκαλούν υπογλυκαιμία.
Σημεία χαμηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα:
 - ο τρέμουλο, εφίδρωση, έντονο άγχος, γρήγορος καρδιακός παλμός,
 - ο αίσθημα πείνας, πονοκέφαλος, μεταβολή στην όραση,
 - ο αλλαγή της διάθεση ή αίσθημα σύγχυσης.
 Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με την αντιμετώπιση των χαμηλών επιπέδων σακχάρου και το τι να κάνετε σε περίπτωση που εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω σημεία.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες όταν λαμβάνετε το Qtrilmet περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές

- ναυτία, έμετος
- διάρροια ή πόνος στο στομάχι
- απώλεια της όρεξης
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού που συμπεριλαμβάνει:
 - ο λοίμωξη του ανώτερου τμήματος του θώρακα ή των πνευμόνων,
 - ο λοίμωξη των παραρρινίων κόλπων με αίσθημα πόνου και πλήρωσης πίσω από τα μάγουλα και τα μάτια σας (παραρρινοκολπίτιδα),
 - ο φλεγμονή της μύτης ή του φάρυγγα (ρινοφαρυγγίτιδα) (σημεία αυτής μπορεί να περιλαμβάνουν κρυολόγημα ή πονόλαιμο).

Συχνές

- γεννητική λοίμωξη (καντιντίαση) του πέους ή του κόλπου σας (τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν ερεθισμό, φαγούρα, ασυνήθιστες εκκρίσεις ή οσμή)
- πόνος στη μέση
- αποβολή μεγαλύτερης ποσότητας ούρων από τη συνηθισμένη ή ανάγκη για συχνή ούρηση
- ζάλη
- κόπωση
- σοβαρός πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- πόνος στο στομάχι και δυσπεψία
- έμετος, φλεγμονή του στομάχου (γαστρίτιδα)
- φλεγμονή του στομάχου ή του εντέρου που προκαλείται συνήθως από λοίμωξη (γαστρεντερίτιδα)
- πονοκέφαλος, μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- μεταβολές στις εξετάσεις αίματος (μεταβολές στην ποσότητα της χοληστερόλης ή των λιπιδίων στο αίμα σας, αυξήσεις της ποσότητας των ερυθροκυττάρων στο αίμα σας ή μειώσεις της νεφρικής κάθαρσης της κρεατινίνης)

- εξάνθημα
- μεταβολές στη γεύση
- οίδημα των χεριών, των αστραγάλων ή των ποδιών (περιφερικό οίδημα)

Όχι συχνές

- δίψα
- δυσκοιλιότητα
- αφύπνιση κατά τη διάρκεια της νύκτας για ούρηση
- ξηροστομία
- μειωμένο σωματικό βάρος
- μείωση της νεφρικής λειτουργίας, αυξήσεις στην κρεατινίνη ή την ουρία (όπως φαίνεται στις εξετάσεις αίματος)
- δερματικό εξάνθημα που μπορεί να περιλαμβάνει εξογκώματα, ερεθισμό του δέρματος ή φαγούρα
- δυσκολίες στη επίτευξη ή διατήρηση στύσης (στυτική δυσλειτουργία)
- μυκητιασική λοίμωξη
- ήπια αλλεργική (υπερευαισθησία) αντίδραση (εξάνθημα)
- φαγούρα στην περιοχή των γεννητικών οργάνων (κνησμός γεννητικών οργάνων ή αιδοιοκολπικός κνησμός) ή ενόχληση κατά την ούρηση

Πολύ σπάνιες

- μειωμένα επίπεδα βιταμίνης B12 στο αίμα
- μη φυσιολογικές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας, φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- ερυθρότητα του δέρματος (ερύθημα), φαγούρα, ή εξάνθημα με φαγούρα (κνίδωση)

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- φλύκταινες του δέρματος (πομφολυγώδες πεμφιγοειδές)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Qtrilmet

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Κυψέλη PVC/PCTFE/Αλουμίνιο:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Κυψέλη PA/Αλουμίνιο/PVC/Αλουμίνιο:

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Qtrilmet

- Οι δραστικές ουσίες είναι μετφορμίνη, σαξαγλιπτίνη και δαπαγλιφλοζίνη.
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης:
 - ο Κάθε δισκίο περιέχει 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης, υδροχλωρική σαξαγλιπτίνη ισοδύναμη με 2,5 mg σαξαγλιπτίνης και μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης.*Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης:*
 - ο Κάθε δισκίο περιέχει 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης, υδροχλωρική σαξαγλιπτίνη ισοδύναμη με 2,5 mg σαξαγλιπτίνης και μονοϋδρική δαπαγλιφλοζίνη με προπανοδιόλη ισοδύναμη με 5 mg δαπαγλιφλοζίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - ο πυρήνας δισκίου: καρμελλόζη νατριούχος (E466) (βλέπε παράγραφο 2 «Περιεκτικότητα σε νάτριο»), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i), κροσποβιδόνη (E1202), υπομελλόζη (E464), λακτόζη (βλέπε παράγραφο 2 «το Qtrilmet περιέχει λακτόζη»), μαγνήσιο στεατικό (E470b), πυριτίου διοξείδιο οδοντιατρικού τύπου (E551).
 - ο επικάλυψη:
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης:
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521), πολυβινυλαλκοόλη (E1203), τιτανίου διοξείδιο (E171), τάλκης (E553b), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172).
Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης:
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521), πολυβινυλαλκοόλη (E1203), τιτανίου διοξείδιο (E171), τάλκης (E553b), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172).

Εμφάνιση του Qtrilmet και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης είναι μπεζ, αμφίκυρτο, 11 x 21 mm οβάλ δισκίο, που φέρει χαραγμένη την ένδειξη 3005 στη μία πλευρά.

Το Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης είναι πράσινο, αμφίκυρτο, 11 x 21 mm οβάλ δισκίο, που φέρει χαραγμένη την ένδειξη 3002 στη μία πλευρά.

Το Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης και το Qtrilmet 1.000 mg/2,5 mg/5 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης διατίθενται σε συσκευασία κυψέλης. Τα μεγέθη των συσκευασιών είναι 14, 28, 56 και 196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε ημερολογιακές κυψέλες και 14, 28, 56, 60 και 196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε κυψέλες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 4455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 391 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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.