

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg módosított hatóanyagleadású tabletta
Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg módosított hatóanyagleadású tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg módosított hatóanyagleadású tabletta

850 mg metformin-hidrokloridot, 2,5 mg szaxagliptinnel egyenértékű szaxagliptin-hidrokloridot és 5 mg dapagliflozinnal egyenértékű dapagliflozin-propándiol-monohidrátot tartalmaz tablettánként.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg módosított hatóanyagleadású tabletta

1000 mg metformin-hidrokloridot, 2,5 mg szaxagliptinnel egyenértékű szaxagliptin-hidrokloridot és 5 mg dapagliflozinnal egyenértékű dapagliflozin-propándiol-monohidrátot tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

48 mg laktózt tartalmaz tablettánként (vízmentes formában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Módosított hatóanyagleadású tabletta (tabletta).

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg módosított hatóanyagleadású tabletta

Bézs színű, mindkét oldalán domború, 11 × 21 mm-es ovális tabletta, egyik oldalán „3005” mélynyomással.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg módosított hatóanyagleadású tabletta

Zöld színű, mindkét oldalán domború, 11 × 21 mm-es ovális tabletta, egyik oldalán „3002” mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Qtrilmet 18 éves és idősebb, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtteknek javallott:

- a glikémiás kontroll javítására, amikor a szulfonilureával együtt vagy anélkül adott metformin és vagy a szaxagliptin vagy a dapagliflozin nem biztosítja a megfelelő glikémiás kontrollt.
- amikor a beteget már kezelték metforminnal és szaxagliptinnel és dapagliflozinnal.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Tablettánként fix dózisú metformint, szaxagliptint és dapagliflozint tartalmaz (lásd 2. pont). Ha nem áll rendelkezésre megfelelő hatáserősségű Qtrilmet, akkor a módosított hatóanyagleadású kombináció helyett az egyes önálló összetevőket kell alkalmazni.

A Qtrilmet javasolt maximális napi adagja 2000 mg metformin/5 mg szaxagliptin/10 mg dapagliflozin.

A szaxagliptin és metformin vagy dapagliflozin és metformin kettős kombinációval nem megfelelően kontrollált betegek

A betegeknek 5 mg szaxagliptinnel és 10 mg dapagliflozinnal egyenértékű Qtrilmet teljes napi dózist kell kapniuk, a metformin már szedett teljes napi dózisa vagy a terápiásan annak megfelelő legközelebbi dózis mellett. A dózist szájon át, két tablettában kell bevenni, naponta egyszer, étellel együtt, mindig ugyanabban az időben.

A különálló metformin, szaxagliptin és dapagliflozin tablettákról átállításra kerülő betegek

Azoknak a betegeknek, akiket külön-külön adott metforminról, 5 mg szaxagliptinről, és 10 mg dapagliflozinról állítanak át Qtrilmet-re, ugyanazt a napi adag metformint, szaxagliptint és dapagliflozint kell kapniuk, mint amit előzőleg szedtek, vagy a legközelebbi, terápiásan megfelelő metformin dózist. A dózist szájon át, két tablettában kell bevenni, naponta egyszer, étellel együtt, mindig ugyanabban az időben.

Azonnali hatóanyagleadású metforminról módosított hatóanyagleadású metforminra váltás

Azoknál a betegeknek, akiknél azonnali hatóanyagleadású metforminról módosított hatóanyagleadású metforminra váltanak, a Qtrilmet dózisának a már szedett metformin dózist, vagy az ahhoz legközelebbi, terápiásan megfelelő dózist kell biztosítani (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Kihagyott adag

Ha egy napi adag kimaradt, és a következő adagig még legalább 12 óra hátra van, az adagot be kell venni. Ha egy napi adag kimaradt, és a következő adagig már kevesebb mint 12 óra van hátra, az elfelejtett adagot ki kell hagyni, és a következő adagot a szokott időben kell bevenni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Mivel az idős betegeknek (≥ 65 év) nagyobb a csökkent vesefunkció valószínűsége, ezt a gyógyszert az életkor növekedésével óvatosan kell alkalmazni. A metforminnal összefüggő laktacidosis megelőzésének elősegítése érdekében szükséges a veseműködés ellenőrzése, különösen idős betegeknek (lásd 4.3 és 4.4 pont). Emellett a gyógyszer mellett a volumendeplécio kockázatával is számolni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont). Az ezzel a gyógyszerrel szerzett korlátozott terápiás tapasztalat miatt a kezelés elkezdése a 75 éves és idősebb betegeknek nem javasolt.

Vesekárosodás

Az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknek, akiknél a GFR 60–89 ml/perc, a Qtrilmet dózis módosítása nem javasolt.

A metformint tartalmazó gyógyszerekkel végzett kezelés előtt, majd azt követően legalább évente a GFR-t meg kell mérni. Azoknál a betegeknek, akiknél fennáll a vesekárosodás további romlásának az emelkedett kockázata, valamint az időseknek, a vesefunkciót még gyakrabban, pl. 3-6 havonta kell értékelni.

Ez a gyógyszer nem alkalmazható a közepes és a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek (olyan betegeknek, akiknél a GFR < 60 ml/perc) (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont). Ez a gyógyszer ellenjavallt azoknál a betegeknek, akiknél a GFR < 30 ml/perc (lásd 4.3, 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Ezt a gyógyszert a májkárosodásban szenvedő betegeknek tilos alkalmazni (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

Ennek a gyógyszernek a biztonságosságát és hatásosságát 0–18 évesnél fiatalabb kor közé eső gyermekek és serdülők esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A metforminnal járó gastrointestinalis mellékhatások csökkentése érdekében a Qtrilmet adagját szájon át, naponta egyszer, ugyanabban az időben, étellel együtt kell bevenni. Minden egyes tablettát egészben kell lenyelni.

Alkalmanként a gyógyszer inaktív összetevői egy, az eredeti tablettára hasonlító, puha, hidratált massa formájában a székléttel ürülnek.

4.3 Ellenjavallatok

A Qtrilmet ellenjavallt az alábbi betegeknek:

- a készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység, vagy az anamnézisben szereplő súlyos túlérzékenységi reakció, beleértve az anaphylaxiás reakciót, az anaphylaxiás shockot és az angiooedemát is, bármilyen dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) inhibitorra vagy bármilyen nátrium-glükóz ko-transzporter 2 (SGLT-2) inhibitorra (lásd 4.4, 4.8 és 6.1 pont);
- az akut metabolikus acidosis bármely típusa (mint például a laktátacidosis, diabeteses ketoacidosis) (lásd 4.4 és 4.8 pont);
- diabeteses pre-coma (lásd 4.4 pont);
- súlyos veseelégtelenség (GFR < 30 ml/perc) (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont);
- olyan akut állapotok, amelyekben fennáll a vesefunkció megváltozásának lehetősége, mint például:
 - o kiszáradás,
 - o súlyos fertőzés,
 - o shock;
- olyan akut vagy krónikus betegségek, amelyek szöveti hypoxiát okozhatnak, mint például:
 - o szív- vagy légzési elégtelenség,
 - o nemrégiben lezajlott myocardialis infarctus,
 - o shock;
- májkárosodás (lásd 4.2 és 5.2 pont);
- heveny alkoholmérgezés, alkoholizmus (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Laktátacidosis

A laktátacidosis egy nagyon ritka, de súlyos metabolikus szövődmény, amely legtöbbször a veseműködés akut romlásakor vagy cardiorespiratoricus betegség vagy sepsis esetén fordul elő. A veseműködés akut romlásakor metformin-akkumuláció jelentkezik, ami növeli a laktátacidosis kockázatát.

Dehydratio esetén (súlyos hasmenés vagy hányás, láz vagy csökkent folyadékbevitel) a Qtrilmet-et átmenetileg abba kell hagyni, és javasolt felvenni a kapcsolatot egy egészségügyi szakemberrel.

Az olyan gyógyszereket, amelyek akutan ronthatják a vesefunkciót (mint például a vérnyomáscsökkentők, a diuretikumok és a nem-szteroid gyulladáscsökkentők), óvatosan kell elkezdni a metforminnal kezelt betegeknek. A laktátacidosis egyéb kockázati tényezői a túlzott alkoholfogyasztás, a májkárosodás, a nem megfelelően beállított diabetes, a ketosis, a tartós éhezés és minden hypoxiával járó betegség, valamint az olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, amelyek laktátacidosiszt okozhatnak (lásd még 4.3 és 4.5 pont).

A betegeket és/vagy a gondozókat tájékoztatni kell a laktátacidosis kockázatáról. A laktátacidosis acidoticus dyspnoe, hasi fájdalom, izomgörcsök, gyengeség és hypothermia jellemzi, amit coma követ. Gyanús tünetek esetén a betegnek abba kell hagynia a Qtrilmet szedését, és azonnal orvosi segítséget kell kérnie. A diagnosztikus laboratóriumi leletek a vér csökkent pH-értéke (< 7,35), az emelkedett laktátplazmaszint, ami magasabb mint 5 mmol/l, valamint a megnövekedett anionrés és laktát/piruvát-arány.

Diabeteses ketoacidosis

Diabeteses ketoacidosis (DKA) ritka eseteit, köztük életet veszélyeztető és halálos kimenetelű eseteket is jelentettek az SGLT2-gátlókkal kezelt betegeknel, beleértve a dapagliflozint is. Számos esetben ez az állapot atípusos volt, és csak közepes mértékű vércukorszint-emelkedéssel járt, 14 mmol/liter alatti értékekkel. Nem ismert, hogy a DKA nagyobb valószínűséggel fordul-e elő a dapagliflozin magasabb dózisai esetén.

A diabeteses ketoacidosis kockázatát feltétlenül mérlegelni kell az olyan atípusos tünetekkel járó esetekben, mint például a hányinger, hányás, anorexia, hasi fájdalom, fokozott szomjúság, légzési nehézség, zavartság, szokatlan fáradtság vagy álmosság. A vércukorszinttől függetlenül, a ketoacidosis fennállását azonnal ki kell vizsgálni a betegeknel, ha ilyen tünetek jelentkeznek.

A Qtrilmet-kezelést azonnal fel kell függeszteni azoknál a betegeknel, akiknél felmerül a diabeteses ketoacidosis gyanúja, vagy az bizonyított.

Nagyobb sebészeti beavatkozások vagy súlyos akut betegség miatt hospitalizált betegeknel a kezelést meg kell szakítani. Ezeknél a betegeknel a ketontestek monitorozása javasolt, ehhez a vérszint meghatározása előnyben részesítendő a vizeletszint meghatározáshoz képest. A Qtrilmet-kezelést újra lehet indítani, ha a ketontest-koncentráció normalizálódott és a beteg állapota stabilizálódott.

A Qtrilmet-kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell a beteg kórtörténetében szereplő, ketoacidosisra hajlamosító tényezőket.

A DKA kockázata nagyobb lehet azoknál a betegeknel, akiknél csökkent a béta-sejt működési rezerv (például 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknel alacsony C-peptid-szint mellett vagy felnőtteknél latens autoimmun diabetesben (LADA) vagy a beteg kórtörténetében szereplő pancreatitis esetében) vagy olyan állapotokban, amelyek korlátozott táplálékbevitelhez vagy súlyos dehidratációhoz vezetnek, olyan betegeknel, akiknél az inzulinadagot csökkentették, illetve az akut betegség, műtéti beavatkozás vagy alkohol abusus következtében megnövekedett inzulinigényű betegeknel. Ezeknél a betegnél az SGLT2-gátlókat elővigyázatosan kell alkalmazni.

Előzőleg SGLT2-gátló kezelés mellett DKA-ban szenvedő betegeknel az SGLT2-gátló kezelés újraindítása nem javasolt, kivéve, ha egyéb egyértelmű kiváltó tényezőt nem azonosítottak, és azt meg nem szüntették.

A biztonságosságot és hatásosságot az 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeknel nem igazolták, és a Qtrilmet-et nem szabad 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeknel alkalmazni. Az 1-es típusú diabetes mellitusban a dapagliflozinnal végzett vizsgálatokban gyakori frekvenciával számoltak be DKA-ról.

A veseműködés monitorozása

A dapagliflozinnak a hatásossága függ a veseműködéstől. A dapagliflozin hatásossága csökken a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknel, és a súlyos vesekárosodás esetén pedig valószínűleg nem hatásos (lásd 4.2 pont). A közepes - súlyos mértékű vesekárosodásban szenvedő betegeknel (akiknek a GFR-értéke < 60 ml/perc), a dapagliflozinnal kezelt betegek magasabb arányánál jelentkezett mellékhatásként az emelkedett kreatininszint, a foszforszint és a parathormon- (PTH) szint, és a hypotonia, szemben a placebóval kezeltékhez képest. Ezért a Qtrilmet-et nem szabad a közepes és a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknel alkalmazni (akiknél a GFR < 60 ml/perc). Ennek a gyógyszernek a hatásosságát súlyos vesekárosodás esetén (GFR < 30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben (ESDR) nem vizsgálták.

A metformin a veséken keresztül választódik ki. A közepesen súlyos, súlyos vesekárosodás növeli a laktacidosis kockázatát (lásd 4.4 pont).

A vesefunkciót értékelni kell:

- a gyógyszer elkezdése előtt és azt követően rendszeresen (lásd 4.2, 4.8, 5.1 és 5.2 pont);
- az olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazásának elkezdése előtt, amelyek csökkenthetik a veseműködést, majd azt követően rendszeres időközönként (lásd 4.5 pont);
- a GFR alapján mért olyan vesefunkció esetén, ami megközelíti a közepesen súlyos mértékű vesekárosodást, és idős betegeknél legalább 2–4 alkalommal évente. Ha a vesefunkció $GFR < 60$ ml/perc alá esik, a kezelést abba kell hagyni.

A metformin ellenjavallt az olyan betegeknél, akiknél a $GFR < 30$ ml/perc, és ezt a kezelést átmenetileg meg kell szakítani olyan állapotok jelenlétében, melyek megváltoztatják a vesefunkciót (lásd 4.3 pont).

A csökkent veseműködés az idős betegeknél gyakori és tünetmentes. Fokozott elővigyázatosság szükséges azokban a helyzetekben, amikor károsodott lehet a veseműködés, például vérnyomáscsökkentő vagy vízhajtó kezelés elkezdésekor, vagy akkor, amikor egy nem-szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) kezelést kezdenek el.

Alkalmazása olyan betegeknél, akiknél fennáll a volumendepléció, a hypotonia és/vagy elektrolit-egyensúlyzavar kockázata

A dapagliflozin hatásmechanizmusa miatt a Qtrilmet fokozza a diuresist, ami a vérnyomás mérsékelt csökkenésével jár (lásd 5.1 pont), ami még kifejezettebb lehet a nagyon magas vércukorszintű betegeknél.

A gyógyszer alkalmazása nem javasolt a volumendepléció kockázatának kitett betegeknél (például a kacsdiuretikumokat kapóknál) (lásd 4.5 pont) vagy azoknál, akik például egy akut betegség (például a hányingerrel, hányással vagy hasmenéssel járó akut gastrointestinalis kórképek) miatt válnak volumendeplécióssá.

Elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akiknél a vérnyomás dapagliflozin-indukálta csökkenése veszélyes lehet, mint például az olyan betegeknél, akiknek ismert cardiovascularis betegségük van, a vérnyomáscsökkentő kezelésben részesülő betegeknél, akiknek az anamnézisében hypotonia szerepel vagy az időseknél.

Azoknál a betegeknél, akik Qtrilmet-et kapnak, olyan interkurrens betegségek esetén, amelyek volumendepléciót okozhatnak, javasolt gondosan monitorozni a volumenstátuszt (pl. fizikális vizsgálat, vérnyomásmérések, laboratóriumi vizsgálatok, beleértve a haematocritot is) és az elektrolitokat. Az olyan betegeknél, akiknél volumendepléció alakul ki, a hiány korrekciójáig az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés átmeneti abbahagyása javasolt (lásd 4.8 pont).

Akut pancreatitis

A DDP-4-inhibitorok alkalmazása az akut pancreatitis kialakulásának kockázatával járt. A betegekkel ismertetni kell az akut pancreatitis jellemző tüneteit, a tartós, erős hasi fájdalmat. Pancreatitis gyanúja esetén a gyógyszer alkalmazását abba kell hagyni. Ha az akut pancreatitis igazolódik, akkor az alkalmazását nem szabad újra elkezdeni. Elővigyázatosság szükséges az olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében pancreatitis szerepel.

A szaxagliptin forgalomba hozatalát követően beszámoltak akut pancreatitistről.

A gát necrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena)

SGLT2-gátlókat szedő nőknél és férfiaknál a forgalomba hozatalát követően a gát necrotizáló fasciitisét (más néven Fournier-gangraena) jelentették (lásd 4.8 pont), ami egy ritka, de súlyos állapot, amely életveszélyes is lehet, és sürgős sebészeti beavatkozást, valamint antibiotikus kezelést igényel.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy forduljanak orvoshoz, ha a következő tünetek együttesét tapasztalják: fájdalom, érzékenység, erythema vagy duzzanat a nemi szervek vagy a gát területén, láz vagy rossz közérzet mellett. Tudni kell, hogy a necrotizáló fasciitist megelőzheti húgy-ivarszervi fertőzés vagy gáttáji tályog. Fournier-gangraena gyanúja esetén abba kell hagyni a Qtrilmet szedését, és azonnal meg kell kezdeni a kezelést (beleértve az antibiotikum-terápiát és a sebészi debridement eljárást).

Túlérzékenységi reakciók

A szaxagliptinnel a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalat során, beleértve a spontán bejelentéseket és a klinikai vizsgálatokat is, az alábbi mellékhatásokról számoltak be a szaxagliptin alkalmazása mellett: súlyos túlérzékenységi reakciók, beleértve az anaphylaxiás reakciót, az anaphylaxiás shockot és az angiooedemát is. A Qtrilmet adását abba kell hagyni, ha súlyos túlérzékenységi reakciókra van gyanú. Az eseményt értékelni kell, és a diabetes alternatív kezelését kell elkezdeni (lásd 4.8 pont).

Húgyúti fertőzések

Az SGLT2-gátló kezelés megnöveli a húgyúti fertőzések kockázatát (lásd 4.8 pont). A betegeknél ki kell vizsgálni a húgyúti fertőzésekkel kapcsolatos panaszokat és tüneteket, és ha indokolt, azonnal kezelni kell azokat.

Dapagliflozinnal és egyéb SGLT2-gátlókkal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően beszámoltak kórházi ellátást igénylő, súlyos húgyúti fertőzésekről, beleértve az urosepsist és a pyelonephritist is. A pyelonephritis vagy urosepsis kezelésekor a kezelés átmeneti abbahagyását kell mérlegelni.

Idősek

Az idős betegeknél nagyobb a vesekárosodás valószínűsége, és nagyobb a kockázata a volumendeplesiának. Emellett az idős betegeket nagyobb valószínűséggel kezelik olyan vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel, amelyek volumendepliciót okozhatnak és/vagy megváltoztathatják a vesefunkciót [például az angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorok (ACEI-k) és az I-es típusú angiotenzin-II receptor blokkolók (ARB-k)]. Ezért a Qtrilmet-kezelés elkezdése előtt a vesefunkciót és a volumendeplició kockázatát tekintetbe kell venni. A veseműködés monitorozása tekintetében ugyanazok az ajánlások vonatkoznak az idősekre, mint minden más betegre (lásd 4.2, 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

A ≥ 65 éves betegeknél a dapagliflozinnal kezelt betegek nagyobb részénél fordultak elő a volumendeplicióval és vesekárosodással vagy a veseelégtelenséggel összefüggő mellékhatások, mint a placebót kapóknál (lásd 4.8 pont).

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

A szaxagliptinnel végzett nem-klinikai toxikológiai vizsgálatokban majmok végtagjain megjelenő fekélyes és nekrotikus bőrelváltozásokról számoltak be (lásd 5.3 pont). A szaxagliptinnel végzett klinikai vizsgálatokban nem észlelték a bőrléziók emelkedett előfordulási gyakoriságát. A forgalomba hozatalt követően bőrkiütést írtak le a DPP4-inhibitor gyógyszer-csoporttal kapcsolatosan. Ezzel a gyógyszerrel is észleltek nemkívánatos eseményként jelentkező bőrkiütést (lásd 4.8 pont). Ezért a diabeteses beteg rutinszerű gondozásának megfelelően a bőrbetegségek, például a bőr felhólyagosodása, kifelélyesedése vagy a bőrkiütés ellenőrzése javasolt.

Bullosus pemphigoid

A forgalomba hozatalt követően kórházi ellátást igénylő bullosus pemphigoid eseteket jelentettek a DPP-4-inhibitorok alkalmazásakor, beleértve a szaxagliptint is. A bejelentett esetekben, a helyi vagy szisztémás immunszuppresszív kezelésre és a DPP-4-inhibitorok abbahagyására a betegek általában

reagáltak. Ha egy betegnél a szaxagliptin adásakor hólyagok vagy eróziók alakulnak ki és felmerül a bullosus pemphigoid gyanúja, akkor a gyógyszer alkalmazását fel kell függeszteni és a diagnózis illetve a megfelelő kezelés megállapításához bőrgyógyással történő konzultációt kell mérlegelni (lásd 4.8 pont).

Szívelégtelenség

A NYHA I-II. stádiumban dapagliflozinnal szerzett tapasztalat korlátozott. A dapagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban nincs a NYHA III-IV stádiummal szerzett tapasztalat. A NYHA III-IV stádiumban szaxagliptinnel szerzett tapasztalat korlátozott.

A SAVOR-vizsgálatban a placebohoz viszonyítva a szaxagliptinnel kezelt betegeknél a szívelégtelenség miatti hospitalizáció arányának kisfokú növekedését figyelték meg, bár az oki összefüggést nem állapították meg (lásd 5.1 pont). A kiegészítő analízis nem jelzett a NYHA stádiumok közötti megkülönböztető hatást.

Elővigyázatosság indokolt, ha a Qtrilmet-et olyan betegeknél alkalmazzák, akik a szívelégtelenség miatti hospitalizáció ismert kockázati tényezőivel rendelkeznek, mint például az anamnézisben szereplő szívelégtelenség vagy közepesen súlyos - súlyos vesekárosodás. A betegeket tájékoztatni kell a szívelégtelenség jellemző tüneteiről, és azt kell javasolni nekik, hogy azonnal számoljanak be az ilyen tünetekről.

Arthralgia

A forgalomba hozatalt követően a DPP-4-inhibitorok esetén ízületi fájdalomról számoltak be, ami súlyos lehet (lásd 4.8 pont). A betegek a gyógyszer abbahagyása után a tünetek enyhülését észlelték, és egyesek ugyanannak vagy egy másik DPP-4-inhibitornak az ismételt elkezdésekor a tünetek visszatérését tapasztalták. A kezelés elkezdése után a tünetek megjelenése lehet gyors, vagy hosszabb ideig tartó kezelés után is jelentkezhetnek. Ha egy betegnél erős ízületi fájdalom jelentkezik, a kezelés folytatását egyénileg kell értékelni.

Legyengült immunrendszerű betegek

Legyengült immunrendszerű betegeket, például akik szervtranszplantáción estek át, vagy akiknél humán immunhiányos szindrómát diagnosztizáltak, a szaxagliptin klinikai programban nem vizsgáltak. A Qtrilmet hatásosságát és biztonságossági profilját ezeknél a betegeknél nem állapították meg.

Alsó végtagi amputációk

Egyéb SGLT2-gátlóval végzett, folyamatban lévő, hosszú távú klinikai vizsgálatokban az alsó végtagi (elsődlegesen a lábujj) amputációval járó esetek számának növekedését figyelték meg. Nem ismert, hogy ez gyógyszercsoportra jellemző hatás-e. Csakúgy, mint minden diabeteses beteg esetében, fontos a betegek figyelmét felhívni a megelőzési célú, rutinszerű lábápolásra.

Alkalmazása inzulinval vagy inzulin szekréciót fokozó hatóanyagokkal, amelyekről ismert, hogy hypoglykaemiát idéznek elő

Mind a szaxagliptin, mind a dapagliflozin jellemzően növeli a hypoglykaemia kockázatát, amikor inzulinval vagy egy inzulin szekréciót fokozó gyógyszerrel (szulfonilurea) kombinálják. Az alkalmazás szokásos körülményei között nem fordul elő hypoglykaemia a metformin monoterápiával kezelt betegeknél, de jelentkezhet az egyéb, glükózsztencsökkentő gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás alatt. Ezért ezeknek a gyógyszereknek a Qtrilmet-tel történő kombinált alkalmazás esetén a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb dózisu inzulinra vagy inzulin szekréciót fokozó hatóanyagra lehet szükség (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Műtét

A Qtrilmet-et az általános, spinal vagy epiduralis anaesthesia idejére fel kell függeszteni. A kezelést a műtét után vagy a *per os* táplálás újrakezdését követően 48 óránál hamarabb nem lehet ismételtten elkezdni, és csak azzal a feltétellel, hogy a vesefunkciót ismételtten ellenőrizték és az stabil volt.

Jódozott kontrasztanyagok alkalmazása

A jódozott kontrasztanyagok intravasculáris adása kontrasztanyag indukálta nephropathiához vezethet, ami a metformin akkumulálódását, és a laktacidosis fokozott kockázatát eredményezi. A Qtrilmet adását a képalkotó vizsgálat előtt vagy annak időpontjában abba kell hagyni, és 48 óránál hamarabb nem kezdhető újra, és csak azzal a feltétellel, hogy a vesefunkciót ismételtten ellenőrizték és az stabil volt (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Emelkedett haematocrit-érték

A haematocrit-érték emelkedését figyelték meg a dapagliflozin-kezelés során (lásd 4.8 pont), ezért indokolt az óvatosság a már megemelkedett haematocrit-értékkel rendelkező betegeknél.

Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

Hatásmechanizmusa miatt a dapagliflozint szedő betegek vizeletének glükózvizsgálata pozitív lesz.

Alkalmazása pioglitazonnal kezelt betegeknél

Bár a dapagliflozin és a húgyhólyagrák közötti oki összefüggés nem valószínű (lásd 4.8 és 5.3 pont), elővigyázatosságból a Qtrilmet alkalmazása az egyidejűleg pioglitazonnal kezelt betegeknél nem javasolt. A pioglitazonnal kapcsolatban rendelkezésre álló epidemiológiai adatok a pioglitazonnal kezelt diabeteses betegeknél a húgyhólyagrák kockázatának kismértékű emelkedésére utalnak.

Alkalmazása erős CYP3A4-induktorokkal

CYP3A4-induktorok, például a glükokortikoidok, béta-2 agonisták, diuretikumok, karbamazepin, dexametazon, fenobarbitál, fenitoin és rifampicin, alkalmazása gyengítheti a Qtrilmet vércukorszint-csökkentő hatását. Egy erős CYP3A4/5-induktor és a gyógyszer együttes alkalmazásakor, a szénhidrátanyagcsere-egyensúly ellenőrzése szükséges, különösen a kezelés elkezdésekor (lásd 4.5 pont).

Interferencia az 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) méréssel

Az 1,5-AG vizsgálat nem ajánlott a glikémiás kontroll ellenőrzésére, mivel az SGLT2-gátló kezelésben részesülő betegeknél a szénhidrátanyagcsere-egyensúly értékelésekor az 1,5-AG mérése megbízhatatlan eredményt ad. A glikémiás kontroll ellenőrzésére alternatív módszerek alkalmazása javasolt.

Laktóz

A tabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátriumtartalom

A Qtrilmet kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat a Qtrilmet egyes hatóanyagaival végeztek.

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Egyidejű alkalmazása nem javasolt

Alkohol

A gyógyszer metformin hatóanyaga miatt különösen éhezés, malnutríció vagy májkárosodás esetén az alkohol intoxikáció a laktátacidosis fokozott kockázatával jár (lásd 4.4 pont). Az alkohol és az alkohol tartalmú gyógyszerek fogyasztását kerülni kell.

Jódozott kontrasztanyagok

A jódozott kontrasztanyagok intravascularis adása kontrasztanyag indukálta nephropathiához vezethet, ami a metformin akkumulálódását, és a laktátacidosis fokozott kockázatát eredményezi. A Qtrilmet adását a képalkotó vizsgálat előtt vagy annak időpontjában abba kell hagyni, és az 48 óránál hamarabb nem kezdhető újra, és csak azzal a feltétellel, hogy a vesefunkciót ismételt ellenőrizték és az stabil volt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Kombinációk, melyek alkalmazásakor óvintézkedések szükségesek

A glükokortikoidoknak (szisztémásan vagy lokálisan alkalmazva), a béta-2 agonistáknak és a diuretikumoknak intrinszc hyperglykaemiás aktivitásuk van. A betegeket erről tájékoztatni kell, és a vércukorszint gyakoribb ellenőrzése szükséges, különösen az ilyen gyógyszerekkel történő kezelés kezdetén, és monitorozni kell náluk a vércukorszint-kontroll megszűnését vagy a hypoglykaemiát. Ha szükséges, a másik gyógyszerrel végzett kezelés ideje alatt és annak abbahagyásakor a vércukorszint-csökkentő gyógyszer adagját módosítani kell.

Bizonyos gyógyszerek, például a nem-szteroid gyulladáscsökkentők, köztük a szelektív ciklooxygenáz (COX) II-gátlók, az ACE-gátlók, az angiotenzin II-receptor antagonisták és a diuretikumok, különösen a kacsdiuretikumok károsan befolyásolhatják a veseműködést, ami növelheti a laktátacidosis kockázatát. Az ilyen készítmények metforminnal történő együttes adásának megkezdésekor vagy a kombinációs kezelés során a veseműködés szoros monitorozása szükséges.

Diuretikumok

A dapagliflozin hozzájárulhat a tiazid- és kacsdiuretikumok diuretikus hatásához, és növelheti a dehidratio és a hypotonia kockázatát (lásd 4.4 pont).

Alkalmazása hypoglykaemiát előidéző gyógyszerekkel

A szaxagliptin és a dapagliflozin jellemzően növeli a hypoglykaemia kockázatát, amikor inzulinnal vagy egy inzulin szekréciót fokozó gyógyszerrel kombinálják. Az alkalmazás szokásos körülményei között nem fordul elő hypoglykaemia a metformin monoterápiával kezelt betegeknél, de jelentkezhet az egyéb, glükózszintcsökkentő gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás alatt. Ezért ezeknek a gyógyszereknek a Qtrilmet-tel történő kombinált alkalmazása esetén, a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb dózisú inzulinra vagy inzulin szekréciót fokozó hatóanyagra lehet szükség (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Metformin

A metformin változatlan formában választódik ki a vizeletben. Embernél nem azonosítottak metabolitokat.

Szaxagliptin

A szaxagliptin lebomlását elsősorban a citokróm P450 3A4/5 (CYP3A4/5) mediálja.

Dapagliflozin

A dapagliflozin metabolizmusa elsősorban az uridin-difoszfát- (UDP)-glükuroniltranszferáz 1A9 (UGT1A9) által mediált glükuronid konjugáción keresztül megy végbe.

Más gyógyszerek metforminra, szaxagliptinre vagy dapagliflozinra gyakorolt hatása

Metformin

Klinikailag jelentős kölcsönhatást nem azonosítottak.

Szaxagliptin

A rifampicin kivételével, a szaxagliptin együttes adását más CYP3A4/5 induktorokkal (például a karbamazepinnel, a dexametazonnal, a fenobarbitállal és a fenitoinnal) nem vizsgálták, de az a szaxagliptin plazmakoncentrációjának csökkenését, valamint fő bomlásterméke plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti. Egy erős CYP3A4/5-induktor és a szaxagliptin együttes alkalmazásakor a szénhidrátanyagcsere-egyensúly gondos ellenőrzése szükséges.

A szaxagliptin és egy erős CYP3A4/5 induktor, a rifampicin, együttes alkalmazásakor a szaxagliptin C_{max} -értéke 53%-kal, az AUC-értéke pedig 76%-kal csökkent. A rifampicin egy adagolási intervallum alatt nem volt hatással az aktív metabolit expozíciójára, valamint a plazma DPP-4 aktivitás gátlására (lásd 4.4 pont).

A szaxagliptin és egy közepesen erős CYP3A4/5 inhibitor, a diltiazem együttes alkalmazásakor a szaxagliptin C_{max} -értéke 63%-kal nőtt, és az AUC 2,1-szeresére emelkedett, míg az aktív metabolit esetén ugyanezek az értékek sorrendben 44%-kal, illetve 34%-kal csökkentek. Ezek a farmakodinámiás hatások klinikailag nem jelentősek, és nem igényelnek adagmódosítást.

A szaxagliptin és egy erős CYP3A4/5 inhibitor, a ketokonazol együttes alkalmazásakor a szaxagliptin C_{max} -értéke 62%-kal nőtt, és az AUC 2,5-szeresére emelkedett, míg az aktív metabolit esetén ugyanezek az értékek sorrendben 95%-kal, illetve 88%-kal csökkentek. Ezek a farmakodinámiás hatások klinikailag nem jelentősek, és nem igényelnek adagmódosítást.

Egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatokban a metformin, a glibenklamid, a pioglitazon, a digoxin, a diltiazem, a szimvasztatin, az omeprazol, az antacidok vagy a famotidin nem módosította jelentős mértékben sem a szaxagliptinnek, sem annak fő metabolitjának a farmakokinetikáját.

Dapagliflozin

A dapagliflozin rifampicinnel (ami egy uridin 5'-difoszfo-glükuronozil-transzferáz [UGT]- és CYP3A4/5-induktor) történő egyidejű alkalmazását követően a dapagliflozin szisztémás expozíciójának (AUC) 22%-os csökkenését észlelték, de ennek nem volt klinikailag jelentős hatása a vizelettel történő 24 órás glükóz-excretióra. A dózis módosítása nem javasolt. Más induktorokkal (pl. karbamazepin, fenitoin és fenobarbitál) klinikailag jelentős kölcsönhatás nem várható.

A dapagliflozin mefenamik-savval (ami egy UGT 1A9-inhibitor) történő egyidejű alkalmazását követően a dapagliflozin szisztémás expozíciójának 55%-os növekedését észlelték, de ennek nem volt klinikailag jelentős hatása a vizelettel történő 24 órás glükóz excretióra.

A dapagliflozin farmakokinetikai tulajdonságait nem változtatta meg jelentősen a szaxagliptin, a metformin, a pioglitazon, a szitagliptin, a glimepirid, a voglibóz, a hidroklorotiazid, a bumetanid, a valzartán vagy a szimvasztatin.

A metformin, szaxagliptin vagy dapagliflozin hatása más gyógyszerekre

Metformin

Szerves kation-transzporterek (organic cation transporters - OCT)

A metformin egyaránt szubsztrátja az OCT1- és az OCT2-transzportereknek is.

A metformin egyidejű alkalmazása:

- OCT1-inhibitorokkal (például verapamillal), csökkentheti a metformin hatásosságát;
- OCT1-induktorokkal (például rifampicinnel), növelheti a metformin gastrointestinalis felszívódását és hatásosságát;
- OCT2-inhibitorokkal (például cimetidinnel, dolutegravirral, ranolazinnal, trimetoprimmel, vandetanibbal, izavukonazollal), csökkentheti a metformin renális eliminációját, és ennek következtében a metformin plazmakoncentrációjának növekedéséhez vezet;
- mind az OCT1-, mind az OCT2-inhibitorok (például krizotinib, olaparib) megváltoztathatják a metformin hatásosságát és renális eliminációját.

Ezért elővigyázatosság javasolt, főleg a vesekárosodásban szenvedő betegeknél, amikor ezeket a gyógyszereket metforminnal egyidejűleg alkalmazzák, mivel a metformin plazmakoncentrációja emelkedhet (lásd 4.4 pont).

Szaxagliptin

A szaxagliptin nem változtatta meg jelentősen a dapagliflozin, a metformin, a glibenklamid (egy CYP2C9-szubsztrát), a pioglitazon [egy CYP2C8- (jelentős) és CYP3A4- (kisebb jelentőségű) szubsztrát], a digoxin (egy P-gp-szubsztrát), a szimvasztatin (egy CYP3A4-szubsztrát), egy kombinált orális fogamzásgátló aktív összetevői (etinilösztadiol és norgesztimát), a diltiazem vagy a ketokonazol farmakokinetikai tulajdonságait.

Dapagliflozin

Egészséges önkéntesekkel végzett, elsősorban egyszeri adagolást alkalmazó interakciós vizsgálatokban a dapagliflozin nem változtatta meg a szaxagliptin, a metformin, a pioglitazon [egy CYP2C8- (jelentős) és CYP3A4- (kisebb jelentőségű) szubsztrát], a szitagliptin, a glimepirid (egy CYP2C9-szubsztrát), a hidroklorotiazid, a bumetanid, a valzartán, a digoxin (egy P-gp-szubsztrát) vagy a warfarin (S-warfarin, egy CYP2C9-szubsztrát) farmakokinetikáját, vagy a warfarin INR-rel mért antikoaguláns hatását. Egyetlen 20 mg-os adag dapagliflozin és szimvasztatin (egy CYP3A4-szubsztrát) kombinációja a szimvasztatin AUC 19%-os emelkedését és a szimvasztatinsav AUC 31%-os emelkedését eredményezte. A szimvasztatin- és a szimvasztatinsav-expozíció emelkedését nem tartják klinikailag relevánsnak.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A gyógyszer vagy összetevői (metformin-hidroklorid, szaxagliptin és dapagliflozin) alkalmazását terhes nőknél nem vizsgálták. A szaxagliptinnel végzett állatkísérletek nagy dózisok mellett reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A dapagliflozinnal patkányokon történt, a humán terhesség második és harmadik trimeszterének megfelelő időszakában végzett vizsgálatok a fejlődő vesékre gyakorolt toxicitást jeleztek (lásd 5.3 pont). A metformin terhes nőknél történő alkalmazása során szerzett, korlátozott mennyiségű adat nem jelzi a veleszületett fejlődési rendellenességek fokozott kockázatát. A metforminnal végzett állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális vagy magzati fejlődést, szülést vagy szülés utáni fejlődést károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont).

A Qtrilmet alkalmazása nem javasolt a terhesség alatt. Terhesség kimutatásakor a Qtrilmet alkalmazását abba kell hagyni.

Ha a beteg terhességet tervez, valamint a terhesség alatt javasolt, hogy a kóros vércukorszinttel járó magzati malformatio kockázatának csökkentése érdekében a diabetest ne ezzel a gyógyszerrel kezeljék, hanem inzulint alkalmazzanak a vércukorszint normál szinthez lehető legközelebbi értéken tartásához.

Szoptatás

A metformin kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Nem ismert, hogy a szaxagliptin és a dapagliflozin és/vagy azok metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek a szaxagliptin és/vagy metabolitja anyatejbe történő kiválasztódását igazolták. Az állatkísérletekből rendelkezésre álló farmakodinámiai/toxikológiai adatok a dapagliflozin/metabolitok anyatejbe történő kiválasztódását, valamint a szoptatott utódokra gyakorolt, farmakológiaiilag-mediált hatások kialakulását igazolták (lásd 5.3 pont).

Ennek a gyógyszernek az alkalmazása nem javallott a szoptatás alatt.

Termékenységi

Ennek a gyógyszernek vagy összetevőinek (metformin-hidroklorid, szaxagliptin és dapagliflozin) a humán fertilitásra gyakorolt hatását nem vizsgálták. Toxicitás egyértelmű jeleivel járó nagy szaxagliptin dózisok alkalmazásakor hím és nőstény patkányoknál a termékenységre gyakorolt hatásokat figyelték meg (lásd 5.3 pont). Hím és nőstény patkányoknál a dapagliflozin egyetlen vizsgált dózisban sem mutatott a fertilitásra gyakorolt hatásokat. A metformin esetén az állatokon végzett kísérletek nem mutattak reprodukciós toxicitást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Qtrilmet nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Gépjárművezetéskor vagy a gépek kezelésekor tekintetbe kell venni, hogy vizsgálatokban a szaxagliptin alkalmazásakor szédülésről számoltak be. Emellett a betegeket figyelmeztetni kell a hypoglykaemia kockázatára, amikor ezt a gyógyszert olyan egyéb vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák, amelyekről ismert, hogy hypoglykaemiát okoznak (pl. inzulin és szulfonilureák).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Qtrilmet-tel járó, leggyakrabban jelentett mellékhatások a felső légúti fertőzések (nagyon gyakori), a hypoglykaemia, amikor szulfonilureával alkalmazzák (nagyon gyakori), a gastrointestinalis tünetek (nagyon gyakori) és a húgyúti fertőzések (gyakori). A diabeteses ketoacidosis ritkán jelentkezhet, és a laktacidosis nagyon ritkán jelentkezhet (lásd 4.4 pont).

A metformin, szaxagliptin és dapagliflozin kombinált alkalmazásának biztonságossági profilja hasonló az egyes összetevők esetén azonosított mellékhatásokkal.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A biztonságossági profil 1169 beteg, legfeljebb 52 héten át végzett három, placebokontrollos, III fázisú klinikai vizsgálatának összesített analizisén alapul, akik közül 492 beteg kapott 5 mg szaxagliptin, 10 mg dapagliflozin plusz metformin kombinációt (lásd 5.1 pont). A további biztonságossági adatok közé klinikai vizsgálatok, engedélyezést követő biztonságossági vizsgálatok és az egyes összetevőkkel a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok tartoznak. A Qtrilmet-kezeléssel járó mellékhatásokat az 1. táblázat mutatja be. Ezek a mellékhatások szervrendszeri kategóriáinként és gyakorisági kategóriáinként kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák az alábbi megegyezés szerint kerültek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($\geq 1/100\ 000 - < 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat A Qtrilmet-re vonatkozó mellékhatás-bejelentések összefoglalása

Szervrendszeri kategóriák	Nagyon gyakori	Gyakori ^A	Nem gyakori ^B	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Felső légúti fertőzés ^{¶1}	Húgyúti fertőzés ^{#¶2} , vulvovaginitis, balanitis és azzal összefüggő genitális fertőzések ^{#3} , gastroenteritis ^{¶D}	Gombás fertőzések [#]		A gát necrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena) ^{#C,7}	
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenységi reakciók ^{¶C}	Anaphylaxiás reakciók, beleértve az anaphylaxiás shockot is ^{¶C}		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypoglykaemia ^{D#¶} (amikor szulfonilureával alkalmazzák)	Dyslipidaemia ^{#4}	Volumendepresszió ^{#F} , szomjúság [#]	Diabetikus ketoacidosis ^{#H,7}	Laktacidosis [§] , B ₁₂ -vitamin hiány ^{§G}	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás [¶] , szédülés [¶]				
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gastro-intestinalis tünetek ^{§F}	Dyspepsia ^{D¶} , gastritis ^{D¶} , ízérzékszavar [§]	Székrekedés [#] , szájszárazság [#] , pancreatitis ^{¶C}			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek					Májfunktions eltérések [§] , hepatitis [§]	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Dysuria [#] , polyuria ^{#D,5}	Nocturia [#] , vesekárosodás [#]			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Bőrkütiés ^{#¶6}	Dermatitis ^{¶C} , pruritus ^{¶C} , urticaria ^{¶C}	Angiooedema ^{¶C}	Erythema [§]	Bullosus pemphigoid ^{C,7}
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet		Arthralgia [¶] , hátfájás [#] , myalgia ^{D¶}				

Szervrendszeri kategóriák	Nagyon gyakori	Gyakori ^A	Nem gyakori ^B	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
betegségei és tünetei						
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			Erectilis dysfunctio ^C , genitalis pruritus [#] , vulvovaginalis pruritus [#]			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság ^{¶D} , perifériás oedema ^{¶D}				
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Csökkent renális kreatinin-clearance [#] , emelkedett haematocrit ^{#E}	Emelkedett kreatininszint a vérben [#] , emelkedett karbamidszint a vérben [#] , testtömegcsökkenés [#]			

A dapagliflozin esetén jelentett mellékhatás.

¶ A szaxagliptin esetén jelentett mellékhatás.

§ A metformin esetén jelentett mellékhatás.

□ A szaxagliptin és a metformin kombinált alkalmazása esetén jelentett mellékhatás.

A Az összesített biztonságossági elemzésben a szaxagliptin + dapagliflozin + metformin kombinációval kezelt betegek $\geq 2\%$ -a jelentett mellékhatásokat, az ízérzészavart kivéve, vagy, ha az összesített biztonságossági elemzésben a bejelentések aránya $< 2\%$, azok az egyes összetevők adatain alapultak.

B Az összes nem gyakori mellékhatás az egyes összetevők adatain alapult.

C A mellékhatások a szaxagliptin vagy a dapagliflozin forgalomba hozatalát követő megfigyelések adataiból származtak.

D Bármelyik összetevőre vonatkozó mellékhatások, amit a betegek $\geq 2\%$ -a jelentett és több mint $\geq 1\%$ -a a placebohoz viszonyítva, de nem az összesített elemzésből származtak.

E A 10 mg dapagliflozinnal kezelt betegek 1,3%-ánál jelentettek $> 55\%$ haematocrit-értékeket, versus 0,4% a placebo esetében.

F A gastrointestinalis tünetek (közéjük tartozott a hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom és étvágytalanság) leggyakrabban a kezelés kezdetén jelentkeznek, és a legtöbb esetben spontán megszűnnek.

G A hosszan tartó metformin-kezelés a B₁₂-vitamin felszívódásának csökkenésével járt, ami nagyon ritkán klinikailag jelentős B₁₂-vitamin-hiányt eredményezhet. Az ilyen etiológia mérlegetése javasolt, ha egy betegnél megaloblastos anaemia jelentkezik.

H A dapagliflozinnal végzett cardiovascularis végpontú vizsgálatban a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél jelentették. A gyakoriság az évenkénti arányon alapul.

1 A felső légúti fertőzés az alábbi preferált szakkifejezéseket tartalmazza: nasopharyngitis, influenza, felső légúti fertőzés, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, bakteriális pharyngitis, tonsillitis, akut tonsillitis, laryngitis, vírusos pharyngitis és vírusos felső légúti fertőzés.

2 A húgyúti fertőzés az alábbi preferált szakkifejezéseket tartalmazza: húgyúti fertőzés, *Escherichia* okozta húgyúti fertőzés, pyelonephritis és prostatitis.

3 A vulvovaginitis, balanitis és ezekkel összefüggő genitális infekciók közé tartozó, preferált szakkifejezések: vulvovaginalis mycoticus fertőzés, balanoposthitis, gombás genitális fertőzés, vaginalis fertőzés és vulvovaginitis.

4 Dyslipidaemia az alábbi preferált szakkifejezéseket tartalmazza: dyslipidaemia, hyperlipidaemia, hypercholesterinaemia és hypertrigliceridaemia.

5 A polyuria az alábbi preferált szakkifejezéseket tartalmazza: polyuria és pollakisuria.

6 A szaxagliptin és a dapagliflozin forgalomba hozatalát követő alkalmazás során bőrkiütésről számoltak be. A klinikai vizsgálatokban jelentett, gyakoriság szerint felsorolt, preferált szakkifejezések: bőrkiütés,

generalizált bőrkiütés, viszkető bőrkiütés, macularis bőrkiütés, maculo-papularis bőrkiütés, pustularis bőrkiütés, hólyagos bőrkiütés és erythemás bőrkiütés.

⁷ Lásd 4.4 pont.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hypoglykaemia

Az összesített biztonságossági analízisben a hypoglykaemia teljes előfordulási gyakorisága (összes jelentett esemény, beleértve azokat is, ahol a központi laboratóriumi vizsgálat szerint az éhomi plazma glükózszint $\leq 3,9$ mmol/l) 2,0% volt a 10 mg dapagliflozinnal és 5 mg szaxagliptinnel kezelt betegeknel (kombinált kezelés), 0,6% volt a szaxagliptin plusz metformin csoportban, és 2,3% volt a dapagliflozin plusz metformin csoportban.

Egy 24 hetes vizsgálatban, ami összehasonlította a szulfonilureával vagy anélkül adott szaxagliptin és dapagliflozin plusz metformin kombinációt, a szulfonilureával vagy anélkül adott inzulin plusz metforminnal, a hypoglykaemia teljes előfordulási gyakoriságának aránya a szulfonilurea háttérkezelést nem kapó betegeknel 12,7% volt a kombináció esetén, az inzulin mellett észlelt 33,1%-kal szemben. A hypoglykaemia teljes előfordulási gyakoriságának aránya két 52 hetes, a kombinált kezelést a glimepiridhez (szulfonilurea) hasonlító vizsgálatban a következő volt: az 1. vizsgálatban 4,2% a kombinált kezelés esetén, versus 27,9% a glimepirid plusz metformin esetén, versus 2,9% a dapagliflozin plusz metformin esetén; a 2. vizsgálatban, 18,5% a kombinált kezelés esetén, versus 43,1% a glimepirid plusz metformin esetén.

Volumendeplécio

Az összesített biztonságossági analízisben a volumendeplécioval (például hypotonia, dehydratio és hypovolaemia) összefüggő események a dapagliflozin mellett jelentkező nemkívánatos eseményeket tükrözték, és 2 beteg (0,4%) jelentette a szaxagliptin plusz dapagliflozin plusz metformin csoportban (ájulás súlyos nemkívánatos esemény és az ürített vizelet mennyiségének csökkenése nemkívánatos esemény), és 3 beteg (0,9%) a dapagliflozin plusz metformin csoportban (2 ájulás és 1 hypotonia nemkívánatos esemény).

Csökkent veseműködés

Metformin/szaxagliptin/dapagliflozin kombináció: A Qtrilmet-re vonatkozó, összesített biztonságossági elemzésben a csökkent veseműködéssel összefüggő nemkívánatos események előfordulása 2,0% volt a szaxagliptin plusz dapagliflozin plusz metformin csoportban, 1,8% volt a szaxagliptin plusz metformin csoportban és 0,6% volt a dapagliflozin plusz metformin csoportban. A vesekárosodás nemkívánatos eseményt jelentő betegeknel alacsonyabb, 61,8 ml/perc/1,73 m² volt az átlagos eGFR-értékük a vizsgálat megkezdésekor, a teljes populáció 93,6 ml/perc/1,73 m² értékéhez viszonyítva. Az események többségét nem súlyos, enyhe vagy közepesen súlyos intenzitásúnak tekintették, és az megszűnt. A 24. héten az átlagos eGFR-változás a kiindulási értékhez viszonyítva -1,17 ml/perc/1,73 m² volt a szaxagliptin plusz dapagliflozin plusz metformin csoportban, -0,46 ml/perc/1,73 m² volt a szaxagliptin plusz metformin csoportban és 0,81 ml/perc/1,73 m² volt a dapagliflozin plusz metformin csoportban.

Dapagliflozin: Emelkedett kreatininszinttel összefüggő nemkívánatos eseményeket jelentettek a dapagliflozinnal, mint összetevővel kapcsolatban. A kreatininszint emelkedése általában átmeneti volt a folyamatos kezelés során vagy reverzibilis volt a kezelés abbahagyásakor.

Vulvovaginitis, balanitis és ezekkel összefüggő genitális infekciók

Az összesített biztonságossági elemzésben a vulvovaginitis, balanitis és ezekkel összefüggő genitális fertőzések bejelentett nemkívánatos események a dapagliflozin biztonságossági profilját tükrözték. Genitális fertőzés mellékhatásokat 3,0%-ban jelentettek a szaxagliptin plusz dapagliflozin plusz metformin csoportban, 0,9%-ban a szaxagliptin plusz metformin csoportban és 5,9%-ban a dapagliflozin plusz metformin csoportban. A genitális fertőzés többségét nőknél jelentették (genitális

fertőzés a betegek 84%-ánál volt), intenzitásuk enyhe vagy közepesen súlyos volt, egyénenként egyszer fordult elő és a legtöbb beteg folytatta a kezelést.

A gát nekrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena)

Az SGLT2-gátlókat szedő betegeknél, beleértve a dapagliflozint is, a forgalomba hozatalt követően a gát nekrotizáló fasciitisét (más néven Fournier-gangraena) jelentették (lásd 4.4 pont).

A dapagliflozinnal végzett cardiovascularis végpontú vizsgálatban, amelyben 17 160, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteget kezeltek és az expozíció medián időtartama 48 hónap volt, összesen 6 esetben jelentettek Fournier-gangraena-t, egy alkalommal a dapagliflozinnal kezelt csoportban és öt alkalommal a placebocsoportban.

Diabeteses ketoacidosis

A dapagliflozinnal végzett cardiovascularis végpontú vizsgálatban, amelyben az expozíció medián időtartama 48 hónap volt, diabeteses ketoacidosis 27 betegnél jelentettek a 10 mg-os dapagliflozin-, és 12 betegnél jelentettek a placebocsoportban. Az események a vizsgálati periódus alatt egyenletesen fordultak elő. A dapagliflozin-csoportban a diabeteses ketoacidosis mutató 27 beteg közül 22 egyidejűleg inzulin-kezelést is kapott az adott időpontban. A 2-es típusú diabetes mellitus esetén a ketoacidosis lehetséges bekövetkezése várható (lásd 4.4 pont).

Húgyúti fertőzések

Az összesített biztonságossági elemzésben a húgyúti fertőzések a 3 terápiás csoportban kiegyenlítettek voltak: 5,7% a szaxagliptin plusz dapagliflozin plusz metformin csoportban, 7,4% a szaxagliptin plusz metformin csoportban és 5,6% a dapagliflozin plusz metformin csoportban. A szaxagliptin plusz dapagliflozin plusz metformin csoportban egy beteg észlelt pyelonephritis súlyos nemkívánatos eseményt és hagyta abba a kezelést. A húgyúti fertőzés nemkívánatos események többségét nőknél jelentették (húgyúti fertőzés a betegek 81%-ánál volt), intenzitásuk enyhe vagy közepesen súlyos volt, egyénenként egyszer fordult elő és a legtöbb beteg folytatta a kezelést.

Malignitások

Szaxagliptin/dapagliflozin kombináció: Az összesített biztonságossági analízisben 3 betegnél számoltak be rosszindulatú és nem meghatározott daganatokról. Ezek közé nemkívánatos eseményként ventricularis neoplasma, hepaticus metastasisokat adó pancreas carcinoma, valamint invazív ductalis emlőcarcinoma tartozott a szaxagliptin plusz dapagliflozin plusz metformin csoportban. Tekintetbe véve az első gyógyszer-expozíció és a daganat diagnosztizálása között eltelt rövid latenciaidőt, bármelyik specifikus daganattípussal való oki összefüggés nem valószínű.

Dapagliflozin: A 21, aktív, placebokontrollos vizsgálatból álló adathalmazban a malignus vagy nem meghatározott tumorok összesített előfordulási aránya a dapagliflozinnal (1,50%) és a placebóval/komparátorral kezelt betegeknél (1,50%) hasonló volt, és az állatkísérletes adatok között nem volt karcinogénitásra vagy mutagenitásra utaló jel (lásd 5.3 pont). A különböző szervrendszerekben előforduló tumor eseteket mérlegelve, a dapagliflozinnal összefüggésbe hozott relatív kockázat becsült értéke néhány tumornál (húgyhólyag, prosztata, emlő) 1 pont felett és a többinél (pl. vér- és vérképzőszervi, petefészek, húgyutak) 1 pont alatt volt, nem eredményezve dapagliflozinnal kapcsolatos megnövekedett összesített tumor kockázatot. A megnövekedett/csökkent kockázat egyik szervrendszerre nézve sem volt statisztikailag szignifikáns. A nem-klinikai vizsgálatokban a tumor hiányát, ill. az első gyógyszer expozíció és a tumor diagnózisa közötti rövid latenciát figyelembe véve, oki összefüggés fennállása nem valószínű. Az emlő-, húgyhólyag- és prosztatatumorok számbeli aránytalanságát óvatosan kell figyelembe venni, ezért a törzskönyvezést követő vizsgálatokban további tanulmányozásuk szükséges.

Laboratóriumi eredmények

A lymphocytaszám csökkenése

Szaxagliptin: A szaxagliptin programban végzett klinikai vizsgálatokban az abszolút lymphocytaszám kismértékű csökkenését figyelték meg, ami a placebohoz viszonyítva körülbelül 100 sejt/mikroliteres érték. Az átlagos abszolút lymphocytaszám a 102 hétig tartó napi adagolás során változatlan maradt. Ez az átlagos abszolút lymphocytaszám-csökkenés nem járt klinikailag jelentős mellékhatásokkal.

Lipidek

Az összesített analízist adó három önálló vizsgálat szaxagliptin és dapagliflozin plusz metformin kezelési karának adatai a kiindulási értékhez viszonyított átlagos százalékos növekedési tendenciát (a legközelebbi tizedesjegyre kerekítve) mutattak az összkoleszterinszintben (0,4% és 3,8% között), az LDL-koleszterinszintben (2,1% és 6,9% között) és a HDL-koleszterinszintben (2,3% és 5,2% között), a trigliceridszint kiindulási értékhez viszonyított átlagos százalékos csökkenésével együtt (-3,0% és -10,8% között).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az 1169 kezelt beteg 3 klinikai vizsgálatából származó összesített biztonságossági adatai alapján 1007 beteg (86,1%) volt 65 évesnél fiatalabb, 162 beteg (13,9%) volt legalább 65 éves, és 9 beteg (0,8%) volt legalább 75 éves. Általában a bejelentett leggyakoribb nemkívánatos események hasonlóak voltak a legalább 65 éves és a 65 évesnél fiatalabb betegek között. A 65 éves és idősebb betegekkel szerzett terápiás tapasztalat korlátozott, illetve a 75 éves és idősebb betegekkel nagyon korlátozott.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelezzék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén a beteg klinikai státuszától függő, megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni. A szaxagliptin és fő metabolitja haemodialysissal eltávolítható (4 óra alatt a dózis 23%-a). A dapagliflozin haemodialysissal történő eltávolítását nem vizsgálták. Jelentős túladagolás vagy a metformin egyidejű kockázatai laktacidosishoz vezethetnek. A laktacidózis egy sürgősségi állapot, amit kórházban kell kezelni. A laktát és a metformin eltávolításának leghatékonyabb módja a haemodialysis.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, vércukorcsökkentő szerek (*per os*) kombinációi, ATC kód: A10BD25.

Hatásmechanizmus

A Qtrilmet a 2-es típusú diabeteses betegeknél a szénhidrátanyagcsere-egyensúly javítása érdekében három, antihyperglykaemiás, különböző és egymást kiegészítő hatásmechanizmusú gyógyszert kombinál: metformin-hidrokloridot, ami a biguanidok csoportjának egyik tagja, szaxagliptint, ami egy DPP-4-inhibitor, és dapagliflozint, ami egy SGLT2-inhibitor.

A metformin egy antihyperglykaemiás hatással rendelkező biguanid, ami mind a bazális, mind a postprandiális plazma glükózsztintet csökkenti. Nem serkenti az inzulinszekréción, ezért nem okoz hypoglykaemiát.

A metformin három mechanizmuson keresztül hathat: a gluconeogenesis és a glycogenolysis gátlásával csökkenti a hepaticus glükóztermelést, mérsékelten növeli az inzulinszenzitivitást, javítja a perifériás glükózfelvételt és felhasználást az izmokban, és késlelteti az intestinalis glükózfelszívódást. A metformin a glikogén-szintetázra hatva serkenti az intracellularis glikogénszintézist. A metformin növeli a membrán glükóz-transzporterek (GLUT-1 és GLUT-4) specifikus típusainak transzportkapacitását.

A szaxagliptin a DPP-4 egy igen potens (K_i : 1,3 nM) szelektív, reverzibilis és kompetitív inhibitora, ami egy olyan enzim, amely felelős az inkretin hormonok lebomlásáért. Ez az inzulinszekréción glükóz-dependens növekedését eredményezi, csökkentve ezzel az éhomi és a posztprandiális vércukorszinteket.

A dapagliflozin a nátrium-glükóz ko-transzporter 2 (SGLT2) egy igen potens (K_i : 0,55 nM), szelektív és reverzibilis inhibitora. A dapagliflozin gátolja a filtrálódott glükóz visszaszívását a renális tubulus S1 szegmentumából, a glükóztól függő és az inzulintól független módon, hatékonyan csökkentve ezzel a vércukorszintet. A dapagliflozin a vizelettel történő glükóz-excretióhoz vezető renális glükóz-reabszorpción csökkentésével egyaránt javítja az éhomi és a posztprandiális plazma glükózsztintet is. A glükóznak az SGLT2 gátlása miatti, vizelettel történő excretiója ozmotikus diuresist idéz elő, és a szisztolés vérnyomás csökkenését eredményezheti.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A metformin/szaxagliptin/dapagliflozin fix dózisú kombinációt öt randomizált, kettősvak, aktív/placebokontrollos klinikai vizsgálatban értékelték felnőtt, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő vizsgálati alanyoknál. Két, kiegészítő kezeléssel végzett vizsgálatot, amelyekben vagy dapagliflozint adtak a szaxagliptin plusz metforminhoz, vagy szaxagliptint adtak a dapagliflozin plusz metforminhoz, 24 hétig folytattak, amit egy 28 hetes kiterjesztéses kezelési időszak követett. Egy 24 hétig zajló vizsgálatban dapagliflozint és szaxagliptint adtak egyidejűleg a metforminhoz, és hasonlították össze a szaxagliptin plusz metforminnal vagy a dapagliflozin plusz metforminnal. Két szupportív vizsgálat egyikében a dapagliflozin és szaxagliptin egyidejű kezelést hasonlították össze glimepiriddel, a metformin mellett nem megfelelően kontrollált betegeknek. A másik vizsgálatban a dapagliflozin és szaxagliptin egyidejű kezelést hasonlították össze a glargin inzulinnal, szulfonilureával vagy anélkül adva, a metformin mellett nem megfelelően kontrollált betegeknek.

Szénhidrátanyagcsere-egyensúly

Kiegészítő dapagliflozin-kezelés a szaxagliptin plusz metformin kombinációval nem megfelelően beállított betegeknek

Egy 24 hetes randomizált, kettősvak, placebokontrollos, és 28 hetes kiterjesztéses vizsgálat a 10 mg dapagliflozinhoz az 5 mg szaxagliptinhez és metforminhoz történő, sorozatos hozzáadását hasonlította össze a placebónak az 5 mg szaxagliptinhez (DPP-4-inhibitor) és metforminhoz történő hozzáadásával 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknek, és inadekvát glikémiás kontroll mellett ($HbA_{1c} \geq 7\%$ és $\leq 10,5\%$). Háromszázhusz (320) beteget randomizáltak egyenlő arányban vagy a szaxagliptin plusz metformin terápiás csoporthoz adott dapagliflozinra, vagy a szaxagliptin plusz metformin terápiás csoporthoz adott placebo. A terápiás csoportok a demográfiai jellemzők, a betegek jellemző tulajdonságai, a betegség jellemzők és az anamnézis tekintetében megfelelő egyensúlyban voltak. Az átlagéletkor 55,1 év volt, és a betegek 54,4%-a volt nő. A vizsgálatba való belépéskor a 2-es típusú diabetes mellitus átlagos időtartama 7,6 év volt, 8,2%-os átlag kiindulási HbA_{1c} -értékkel. Az összes beteg a szűrés előtt stabil dózisú metforminon volt (napi 1500 mg vagy több) legalább 8 hétig. A szűrés előtt 101 beteg volt a DPP-4-inhibitor maximális dózisan legalább 8 hétig, majd ezt követően 5 mg szaxagliptinre került átállításra, 8 héttel a vizsgálat elkezdése előtt. A fennmaradó 219 beteg a vizsgálat elkezdése előtt 16 héttel elkezdte szedni az 5 mg szaxagliptint.

Az a csoport, amelyben a dapagliflozint sorozatosan hozzáadták a szaxagliptinhez és a metforminhoz, statisztikailag szignifikánsan (p -érték $< 0,0001$) nagyobb HbA_{1c}-csökkenést ért el a 24. héten, mint az a csoport, amelyben placebót adtak sorozatosan a szaxagliptinhez és a metforminhoz (lásd 2. táblázat). A HbA_{1c}-re gyakorolt, a 24. héten megfigyelt hatás az 52. hétig fennmaradt. A HbA_{1c}-ben bekövetkezett, a kiindulási értékhez viszonyított, korrigált átlagos változás a dapagliflozin és szaxagliptin plusz metformin csoportban -0,74% (95%-os CI: -0,90, -0,57), illetve a placebo és szaxagliptin plusz metformin csoportban 0,07% volt (95%-os CI: -0,13, 0,27). A terápiás csoportok között a kiindulási értékhez viszonyított, korrigált átlagos változásban az 52. hétre mutató különbség -0,81% volt (95%-os CI: -1,06, -0,55).

Kiegészítő szaxagliptin-kezelés a dapagliflozin plusz metformin kombinációval nem megfelelően beállított betegeknél

Egy 24 hetes randomizált, kettős-vak, placebokontrollos vizsgálatot végeztek a csak metformint és dapagliflozint kapó, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, és nem megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú betegeknél (HbA_{1c} $\geq 7\%$ és $\leq 10,5\%$), és összehasonlították az 5 mg szaxagliptinnek 10 mg dapagliflozinhoz és metforminhoz történő sorozatos hozzáadását a placebónak a 10 mg dapagliflozinhoz és metforminhoz történő hozzáadásával. 153 beteget randomizáltak a dapagliflozin plusz metformin terápiás csoporthoz adott szaxagliptinre, és 162 beteget randomizáltak a dapagliflozin plusz metformin terápiás csoporthoz adott placebo. A terápiás csoportok a demográfiai jellemzők, a betegek jellemző tulajdonságai, a betegség jellemzők és az anamnézis tekintetében megfelelő egyensúlyban voltak. Az átlagéletkor 54,6 év volt, és a betegek 52,7%-a volt nő. A vizsgálatba való belépéskor a 2-es típusú diabetes mellitus átlagos időtartama 7,7 év volt, 7,9%-os átlag kiindulási HbA_{1c}-értékkel. A betegek a szűrés előtt stabil dózisú metforminnal voltak (napi 1500 mg vagy több) legalább 8 hétig, majd ezt követően a vizsgálat elkezdése előtt metforminnal és 10 mg dapagliflozinnal kezelték őket 10 hétig.

Az a csoport, amelyben az 5 mg szaxagliptint sorozatosan hozzáadták a 10 mg dapagliflozinhoz és a metforminhoz, statisztikailag szignifikánsan (p -érték $< 0,0001$) nagyobb HbA_{1c}-csökkenést ért el a 24. héten, mint az a csoport, amelyben placebót adtak sorozatosan a dapagliflozinhoz és a metforminhoz (lásd 2. táblázat). A HbA_{1c}-re gyakorolt, a 24. héten megfigyelt hatás az 52. hétig fennmaradt. Az 52. héten a HbA_{1c}-ben bekövetkezett, a kiindulási értékhez viszonyított, korrigált átlagos változás a szaxagliptin és dapagliflozin plusz metformin csoportban -0,38% (95%-os CI: -0,53, -0,22), illetve a placebo és a dapagliflozin plusz metformin csoportban 0,05% volt (95%-os CI: -0,11, 0,20). A terápiás csoportok között a kiindulási értékhez viszonyított, korrigált átlagos változásban az 52. hétre mutató különbség -0,42% volt (95%-os CI: -0,64, -0,20).

2. táblázat A vizsgálat megkezdésétől a 24. hétig a HbA_{1c}-ben bekövetkezett változás, kizárva a „mentőkezelés” utáni adatokat a randomizált önkénteseknél – MB102129 és CV181168 vizsgálat

Hatásossági paraméter	Sorozatos kiegészítő kezeléssel végzett klinikai vizsgálatok			
	MB102129-vizsgálat		CV181168-vizsgálat	
	5 mg szaxagliptinhez + metforminhoz adott 10 mg dapagliflozin (N = 160) [†]	Placebo + 5 mg szaxagliptin + metformin (N = 160) [†]	10 mg dapagliflozinhez + metforminhoz adott 5 mg szaxagliptin (N = 153) [†]	Placebo + 10 mg dapagliflozin + metformin (N = 162) [†]
HbA_{1c} (%) a 24. héten*				
Kiindulási érték (átlag)	8,24	8,16	7,95	7,85

A kiindulási értékekhez viszonyított változás (korrigált átlag [†]) (95%-os CI)	-0,82 (-0,96; 0,69)	-0,10 (-0,24; 0,04)	-0,51 (-0,63; -0,39)	-0,16 (-0,28; -0,04)
A HbA1c-re gyakorolt hatásban mutatkozó különbség Korrigált átlag (95%-os CI) p-érték	-0,72 (-0,91; -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52; -0,18) < 0,0001	

* LRM = Longitudinális ismételt mérések (Longitudinal repeated measures - a „mentőkezelés” előtti értékek felhasználásával).

† Az N az olyan randomizált és kezelt betegek száma, akiknek a vizsgálat megkezdésekor és a vizsgálat megkezdése után legalább 1 hatássági vizsgálati eredményük volt.

‡ A kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga.

Az MB102129- és a CV181168-vizsgálatban 7% alatti HbA1c-t elérő betegek aránya

Az 5 mg szaxagliptin plusz metforminhoz egyidejűleg hozzáadott 10 mg dapagliflozinnal végzett vizsgálatban a 24. hétre 7,0% alatti HbA1c-értéket elérő betegek aránya magasabb volt a 10 mg dapagliflozin és 5 mg szaxagliptin plusz metformin csoportban (38%) (95%-os CI [30,9; 45,1]), mint a placebo plusz 5 mg szaxagliptin plusz metformin csoportban (12,4%) (95%-os CI [7,0; 17,9]). A HbA1c-re gyakorolt, a 24. héten megfigyelt hatás az 52. hétig fennmaradt. Az 52. hétre 7,0% alatti HbA1c-értéket elérő betegek korrigált százalékaránya 29,4% volt a dapagliflozin és szaxagliptin plusz metformin csoportban, és 12,6% volt a placebo és szaxagliptin plusz metformin csoportban. A terápiás csoportok között a korrigált százalékos különbség az 52. héten 16,8% volt.

A 10 mg dapagliflozin plusz metforminhoz egyidejűleg hozzáadott 5 mg szaxagliptinnel végzett vizsgálatban a 24. hétre 7,0% alatti HbA1c-értéket elérő betegek aránya magasabb volt az 5 mg szaxagliptin és 10 mg dapagliflozin plusz metformin csoportban (35,3%) (95%-os CI [28,2; 42,2]), mint a placebo plusz 10 mg dapagliflozin plusz metformin csoportban (23,1%) (95%-os CI [16,9; 29,3]). A HbA1c-re gyakorolt, a 24. héten megfigyelt hatás az 52. hétig fennmaradt. Az 52. hétre 7,0% alatti HbA1c-értéket elérő betegek korrigált százalékaránya 29,3% volt a szaxagliptin és dapagliflozin plusz metformin csoportban, illetve 13,1% volt a placebo és dapagliflozin plusz metformin csoportban. A terápiás csoportok között a korrigált százalékos különbség az 52. héten 16,2% volt.

Egyidejű 5 mg szaxagliptin- és 10 mg dapagliflozin-kezelés a metforminnal nem megfelelően beállított betegeknél

Összesen 534, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, kizárólag metforminnal nem megfelelően beállított szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú beteg ($HbA1c \geq 8\%$ és $\leq 12\%$) vett részt ebben a 24 hetes randomizált, kettősvak, aktív komparátor-kontrollos superioritási vizsgálatban, amely a metforminhoz egyidejűleg hozzáadott 5 mg szaxagliptin és 10 mg dapagliflozin kombinációt hasonlította össze a metforminhoz adott 5 mg szaxagliptinnel (DDP-4-inhibitor) vagy 10 mg dapagliflozinnal (SGLT-2-inhibitor). A terápiás csoportok a demográfiai jellemzők, a betegek jellemző tulajdonságai, a betegség jellemzők és az anamnézis tekintetében megfelelő egyensúlyban voltak. Az átlagéletkor 53,8 év volt, és a betegek 49,8%-a volt nő. A 2-es típusú diabetes mellitus átlagos időtartama a vizsgálatba való belépéskor 7,6 év volt, a kiindulási átlagos HbA1c 8,94% volt, és a betegek a szűrés előtt stabil dózisú metforminon voltak (napi 1500 mg vagy több) legalább 8 hétig. A betegeket a három kettősvak terápiás csoport egyikére randomizálták, amelyekben metforminhoz adott 5 mg

szaxagliptint és 10 mg dapagliflozint, metforminhoz adott 5 mg szaxagliptint és placebót, vagy metforminhoz adott 10 mg dapagliflozint és placebót kaptak.

A szaxagliptin és dapagliflozin csoport a HbA1c szignifikánsan nagyobb mértékű csökkenését érte el a 24. hétre, mint akár a szaxagliptin csoport, akár a dapagliflozin csoport (lásd 3. táblázat).

3. táblázat A HbA1c a 24. héten a metforminhoz egyidejűleg hozzáadott 5 mg szaxagliptin és 10 mg dapagliflozin kombinációt metforminhoz adott 5 mg szaxagliptinnel vagy 10 mg dapagliflozinnal összehasonlító, aktív-kontrollos vizsgálatban

Hatásossági paraméter	5 mg szaxagliptin, + 10 mg dapagliflozin + metformin N = 179 [†]	5 mg szaxagliptin + metformin N = 176 [†]	10 mg dapagliflozin + metformin N = 179 [†]
HbA1c (%) a 24. héten*			
Kiindulási érték (átlag)	8,93	9,03	8,87
A kiindulási értékekhez viszonyított változás (korrigált átlag [‡]) (95%-os konfidencia intervallum [CI])	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
A szaxagliptin + metforminhoz viszonyított különbség (korrigált átlag [‡]) (95%-os CI)	-0,59 [§] (-0,81; -0,37)	-	-
A dapagliflozin + metforminhoz viszonyított különbség (korrigált átlag [‡]) (95%-os CI)	-0,27 [¶] (-0,48; -0,05)	-	-

* 1. LRM = Longitudinális ismételt mérések (Longitudinal repeated measures - a „mentőkezelés” előtti értékek felhasználásával).

[†] Randomizált és kezelt betegek.

[‡] A kiindulási értékre korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga.

[§] p-érték < 0,0001.

[¶] p-érték = 0,0166.

Ebben a vizsgálatban a betegek többségének a kiindulási HbA1c-szintje > 8% volt (lásd 4. táblázat). A metforminhoz adott 5 mg szaxagliptin és 10 mg dapagliflozin kombináció a kiindulási HbA1c-szintre való tekintet nélkül következetesen nagyobb HbA1c-csökkenést mutatott, mint a metforminhoz önmagában adott szaxagliptin vagy dapagliflozin. Egy önálló, előre meghatározott alcsoport-analízisben a HbA1c kiindulási értékhez viszonyított átlagos csökkenése általában nagyobb volt azoknál a betegeknél, akiknek magasabbak voltak a kiindulási HbA1c-értékeik.

4. táblázat A HbA1c alcsoport-analízis, a kiindulási HbA1c-szint alapján, a 24. héten, a randomizált betegekénél

Kezelések	A kiinduláshoz viszonyított korrigált átlagos változás a vizsgálat megkezdésekor mért HbA1c szerint		
	< 8,0%	≥ 8% - < 9,0%	< 9,0%
Szaxagliptin + dapagliflozin + metformin A kiinduláshoz viszonyított korrigált átlagos változás (95%-os CI)	-0,80 (n = 37) (-1,12; -0,47)	-1,17 (n = 56) (-1,44; -0,90)	-2,03 (n = 65) (-2,27; -1,80)
Szaxagliptin + metformin A kiinduláshoz viszonyított korrigált átlagos változás (95%-os CI)	-0,69 (n = 29) (-1,06; -0,33)	-0,51 (n = 51) (-0,78; -0,25)	-1,32 (n = 63) (-1,56; -1,09)
Dapagliflozin + metformin A kiinduláshoz viszonyított korrigált átlagos változás (95%-os CI)	-0,45 (n = 37) (-0,77; -0,13)	-0,84 (n = 52) (-1,11; -0,57)	-1,87 (n = 62) (-2,11; -1,63)

n = azoknak a betegeknek a száma, akiknek nem hiányoznak a kiindulási értékei és a 24. heti értékei.

A 7% alatti HbA1c-értéket elérő betegek aránya

Az 5 mg szaxagliptin és 10 mg dapagliflozin kombinációt kapó csoport betegeinek 41,4%-a (95%-os CI [34,5; 48,2]) ért el 7% alatti HbA1c-szintet a 24. héten, szemben az 5 mg szaxagliptin csoport betegeinek 18,3%-ával (95%-os CI [13,0; 23,5]) és a 10 mg dapagliflozin csoport betegeinek 22,2%-ával (95%-os CI [16,1; 28,3]).

Egyidejű 5 mg szaxagliptin- és 10 mg dapagliflozin-kezelés összehasonlítása a glimepiriddel, a metforminnal nem megfelelően beállított betegekénél

Egy 52 hetes randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos, párhuzamos csoportú vizsgálat, egy 104 hetes, vak elrendezésű kiterjesztéssel a napi egyszer 5 mg szaxagliptin és 10 mg dapagliflozin plusz metformin adását hasonlította össze az 1–6 mg dózsig emelt glimepiriddel (egy szulfonilurea) plusz placebóval és metforminnal kiegészítve, olyan 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekénél, akiknél a monoterápiában adott metformin mellett nem volt megfelelő a szénhidrátanyagcsere-egyensúly ($\text{HbA1c} \geq 7,5\%$ és $\leq 10,5\%$). A glimepiridet/placebót kapó betegekénél a dózist napi 1 mg-mal kezdve, 12 hét alatt az optimális glikémiás hatás eléréséig (éhomi plazma glükózszint $< 6,1$ mmol/l), vagy a legmagasabb tolerálható dózsig emelték. Ezt követően a glimepirid/placebo dózist állandó szinten tartották, kivéve a hypoglykaemia megelőzése érdekében tett dóziscsökkentést.

Az 52. héten a HbA1c-ben bekövetkezett, a kiindulási értékhez viszonyított, korrigált átlagos változás az 5 mg szaxagliptin és 10 mg dapagliflozin plusz metformin csoportban ($N = 218$) -1,35% volt, a glimepirid plusz metformin csoport ($N = 212$) -0,98% értékéhez viszonyítva (különbség -0,37%, 95%-os CI [-0,57; -0,18], $p < 0,001$).

Egyidejű 5 mg szaxagliptin és 10 mg dapagliflozin-kezelés, a glargin inzulinhoz hasonlítva, egy szulfonilureával együtt vagy anélkül adott, metforminnal nem megfelelően kontrollált betegekénél

Egy 24 hetes randomizált, nyílt elrendezésű, aktív-kontrollos, párhuzamos csoportú vizsgálat, egy 28 hetes kiterjesztéssel a napi egyszeri *per os* 5 mg szaxagliptin és 10 mg dapagliflozin plusz szulfonilureával együtt vagy anélkül adott metformint hasonlította össze a titrált, subcutan adott glargin

inzulin plusz szulfonilureával együtt vagy anélkül adott metforminnal, olyan 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknek, akiknél nem volt megfelelő a szénhidrátanyagcsere-egyensúly ($HbA1c \geq 8,0\%$ és $\leq 12,0\%$).

A 24. héten a $HbA1c$ -ben bekövetkezett, a kiindulási értékhez viszonyított, korrigált átlagos változás a szulfonilureával vagy anélkül adott 5 mg szaxagliptin és 10 mg dapagliflozin plusz metformin csoportban ($N = 319$) -1.67% volt, ami non-inferioritás mutatott a glargin inzulin plusz egy szulfonilureával vagy anélkül adott metformin csoport ($N = 312$) -1.54% változásához képest (különbség -0.13% , 95%-os CI $[-0,30, 0,03]$).

Testtömeg

A monoterápiában adott metformin mellett nem megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyban lévő, 2-es típusú diabetes mellitusos betegeknek a glimepiridhez képest az 5 mg szaxagliptinnel és 10 mg dapagliflozinnal végzett kombinált kezelés az 52. hétre az átlagos testtömegváltozásban bekövetkezett, szignifikáns különbséget eredményezett. A kiindulási értékhez viszonyított, korrigált átlagos változás $-3,11$ kg volt (95%-os CI $[-3,65; -2,57]$) az 5 mg szaxagliptin és 10 mg dapagliflozin plusz metformin csoport esetén, és $0,95$ kg volt (95%-os CI $[0,38; 1,51]$) a glimepirid plusz metformin csoport esetén. A terápiás csoportok között az átlagos testtömegben észlelt különbség $-4,06$ kg volt (95%-os CI $[-4,84; -3,28]$) $p < 0,001$ az 52. héten.

A kombinált 5 mg szaxagliptin, 10 mg dapagliflozin és egy szulfonilureával vagy anélkül adott metformin-kezelés a glargin inzulin és egy szulfonilureával vagy anélkül adott metformin-kezeléshez viszonyítva a 24. hétre a testtömegváltozásban bekövetkezett, szignifikáns különbséget eredményezett. A kiindulási értékhez viszonyított átlagos változás $-1,50$ kg volt (95%-os CI $[-1,89; -1,11]$) az 5 mg szaxagliptin, 10 mg dapagliflozin és metformin csoport esetén, illetve $2,14$ kg volt (95%-os CI $[1,75; 2,54]$) a glargin inzulin plusz metformin csoportban. A terápiás csoportok között az átlagos testtömegben észlelt különbség $-3,64$ kg volt (95%-os CI $[-4,20; -3,09]$) $p < 0,001$.

A szaxagliptin és dapagliflozin egyidejű adásával végzett vizsgálatban a testtömegben a vizsgálat megkezdésétől a 24. hétig bekövetkezett korrigált átlagos változás (kizárva a „mentő kezelés” utáni adatokat) $-2,05$ kg volt (95%-os CI $[-2,52; -1,58]$) az 5 mg szaxagliptin és 10 mg dapagliflozin plusz metformin csoportban, és $-2,39$ kg volt (95%-os CI $[-2,87; -1,91]$) a 10 mg dapagliflozin plusz metformin csoportban, miközben az 5 mg szaxagliptin plusz metformin csoportban nem volt változás ($0,00$ kg) (95%-os CI $[-0,48; 0,49]$).

Vérnyomás

Az MB102129- és a CV181168-vizsgálatban a Qtrilmet-kezelés a vizsgálat megkezdésétől a szisztolés vérnyomás $-1,3$ és $-2,2$ Hgmm közé eső, míg a diasztolés vérnyomás $-0,5$ és $-1,2$ Hgmm közé eső változását idézte elő, a Qtrilmet enyhe diuretikus hatása révén. A mérsékelt vérnyomáscsökkentő hatás az idő múlásával konzisztens volt, és a 24. héten az összes terápiás csoportban hasonló számú betegnek volt a szisztolés vérnyomása < 130 Hgmm, vagy a diasztolés vérnyomása < 80 Hgmm.

A metformin-monoterápiával nem megfelelően kontrollált betegekkel végzett vizsgálatban, ami összehasonlítja az egyidejű szaxagliptin és dapagliflozin kezelést a glimepiriddel, a szisztolés vérnyomásban az 52. hétre bekövetkező csökkenés az 5 mg szaxagliptin és 10 mg dapagliflozin plusz metformin csoportban ($-2,6$ Hgmm, 95%-os CI $[-4,4; -0,8]$) nagyobb volt, mint a glimepirid plusz metformin csoportban ($1,0$ Hgmm, 95%-os CI $[-0,9; 2,9]$). A terápiás csoportok között az átlagos szisztolés vérnyomásban észlelt különbség $-3,6$ Hgmm volt (95%-os CI $[-6,3; -1,0]$) $p = 0,007$.

Cardiovascularis biztonságosság

Az összesített biztonságossági analízisben a szaxagliptin plusz dapagliflozin plusz metformin csoportban az összes beteg $1,0\%$ -ánál jelentettek olyan cardiovascularis eseményeket, amelyeket igazoltan cardiovascularis eseményként rögzítettek, $0,6\%$ a szaxagliptin plusz metformin csoportban, és $0,9\%$ a dapagliflozin plusz metformin csoportban.

Metformin

Egy prospektív randomizált (UKPDS) vizsgálat igazolta az intenzív vércukorszint beállítás hosszú távú kedvező hatásait 2-es típusú diabetesben. A csak diétás kezelés elégtelensége után metforminnal kezelt túlsúlyos betegek eredményeinek analízise azt mutatta, hogy:

- szignifikánsan csökken valamennyi, diabétesssel összefüggő szövődmény abszolút kockázata a metformin csoportban (29,8 esemény/1000 betegév) a csak diétához képest (43,3 esemény/1000 betegév), $p = 0,0023$, valamint a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápiás csoportokhoz képest (40,1 esemény/1000 betegév), $p = 0,0034$;
- szignifikánsan csökken valamennyi, diabétesssel összefüggő mortalitás abszolút kockázata: a metformin esetén 7,5 esemény/1000 betegév, a csak diéta esetén 12,7 esemény/1000 betegév, $p = 0,017$;
- szignifikánsan csökken az öszmortalitás abszolút kockázata, ami a metformin esetén 13,5 esemény/1000 betegév, a csak diétához képest 20,6 esemény/1000 betegév ($p = 0,011$), valamint a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápiás csoportokhoz képest 18,9 esemény/1000 betegév ($p = 0,021$);
- szignifikánsan csökken a myocardialis infarctus abszolút kockázata: a metformin esetén 11 esemény/1000 betegév, a csak diéta esetén 18 esemény/1000 betegév ($p = 0,01$).

A cukorbetegknél szaxagliptin mellett regisztrált vascularis eredmények értékelése - thrombolysis myocardialis infarctusban (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus- Thrombolysis in Myocardial Infarction, SAVOR-vizsgálat)

A SAVOR egy cardiovascularis végpont vizsgálat volt, amit 16 492 olyan beteggel végeztek, akiknél a $HbA1c \geq 6,5\%$ és $< 12\%$ közé esett (12 959-nek igazolt cardiovascularis betegsége volt, míg 3533-nak csak többszörös kockázati tényezője), és akiket szaxagliptinre ($n = 8280$) vagy placebóra ($n = 8212$) randomizáltak, amit a $HbA1c$ és a cardiovascularis kockázati tényezők helyi standard kezelésének kiegészítéseként adtak. A vizsgálati populációba tartoztak azok a ≥ 65 évesek ($n = 8561$) és ≥ 75 évesek ($n = 2330$), akiknek a veseműködése normális volt, vagy enyhe vesekárosodásban ($n = 13 916$), valamint közepesen súlyos ($n = 2240$) vagy súlyos ($n = 336$) vesekárosodásban szenvedtek.

Az elsődleges biztonságossági (non-inferioritás) és hatásossági (szuperioritás) végpont egy összetett végpont volt, ami az alábbi jelentős cardiovascularis nemkívánatos események (major adverse cardiovascular events - MACE) valamelyikének az első megjelenéséig eltelt idő volt: cardiovascularis eredetű halálozás, nem végzetes myocardialis infarctus vagy nem végzetes ischaemiás stroke.

Az átlagosan 2 éves követés után a vizsgálat teljesítette az elsődleges biztonságossági végpontját, igazolva, hogy a szaxagliptin a placebohoz képest nem növeli a cardiovascularis kockázatot a 2-es típusú diabeteses betegeknek, ha azt a folyamatban lévő háttérkezelés kiegészítéseként adják.

A jelentős cardiovascularis nemkívánatos eseményekre (MACE) vagy az öszmortalitásra vonatkozóan előnyt nem állapítottak meg.

A másodlagos összetett végpont egyik komponense, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció nagyobb arányban fordult elő a szaxagliptin-csoportban (3,5%), mint a placebocsoportban (2,8%), a placebónak kedvező nominális statisztikai szignifikanciával [$HR = 1,27$; (95%-os CI 1,07; 1,51); $P = 0,007$]. A szaxagliptin-kezeléssel összefüggő, az emelkedett relatív kockázatra prediktív, klinikailag jelentős tényezőket nem sikerült egyértelműen beazonosítani. Azokat a betegeket, akiknél magasabb a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázata, tekintet nélkül az alkalmazott kezelésre, a szívelégtelenség ismert kockázati tényezői alapján azonosítani lehet, ilyenek például az anamnézisben a kezelés megkezdésekor már szereplő szívelégtelenség vagy vesekárosodás. Ugyanakkor azoknál a szaxagliptint kapó betegeknek, akiknek az anamnézisben a kezelés megkezdésekor már szívelégtelenség vagy vesekárosodás szerepelt, nem volt nagyobb az elsődleges vagy másodlagos összetett végpontok vagy az öszmortalitás placebohoz viszonyított relatív kockázata.

Egy másik másodlagos végpont, az öszmortalitás aránya 5,1% volt a szaxagliptin-csoportban, és 4,6% a placebocsoportban. A cardiovascularis eredetű halálozás kiegyenlített volt a terápiás csoportok

között. A nem cardiovascularis eredetű halálozásban számszerű eltérés volt a placebohoz (1,4%) viszonyítva, a szaxagliptin (1,8%) melletti több eseménnyel [HR = 1,27; (95%-os CI 1,00; 1,62); P = 0,051].

Dapagliflozin

A klinikai programban elvégezték a cardiovascularis események meta-analízisét. A klinikai programban a vizsgálat megkezdésekor a betegek 34,4%-ának az anamnesisében volt cardiovascularis megbetegedés (a hypertóniát kivéve), és 67,9%-ának volt hypertóniája. A dapagliflozint a komparátorral összehasonlító relatív hazard 0,79 volt (95%-os CI: 0,58; 1,07), ami azt jelzi, hogy ebben az analízisben a dapagliflozin a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél nem járt a cardiovascularis kockázat emelkedésével. Cardiovascularis eredetű halálozást, myocardialis infarktust és stroke-ot észleltek, ezek relatív hazardja 0,77 volt (95%-os CI: 0,54; 1,10).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Qtrilmet vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a 2-es típusú diabetes kezelésében (lásd 4.2 pont, Gyermekek és serdülők).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Qtrilmet tableta és a külön-külön adott összetevők (módosított hatóanyagleadású metformin, szaxagliptin és dapagliflozin) bioekvivalenciáját egészséges vizsgálati alanyoknál étkezést követően alkalmazva igazolták.

Felszívódás

Metformin: Egyetlen per os adag retard metformin tableta után a C_{max} 4–8 órás tartományon belül, 7 órás medián értékkel került elérésre. A metformin retard tablettából a metformin felszívódásának mértéke (az AUC alapján mérve) megközelítőleg 50%-kal növekedett, amikor azt étellel együtt adták. Az ételnek nem volt hatása a metformin C_{max} és T_{max} -értékeire.

Szaxagliptin: Éhomi állapotban per os adagolást követően a szaxagliptin gyorsan felszívódott, a szaxagliptin és fő metabolitja a maximális plazmakoncentrációt (C_{max}) sorrendben 2 órán és 4 órán belül érte el (T_{max}). A szaxagliptin és fő metabolitjának C_{max} - és AUC-értékei a szaxagliptin-dózis növelésével arányosan emelkedtek, és ezt a dózis-arányosságot legfeljebb 400 mg-os dózisokig észlelték. A szaxagliptin egyszeri, per os 5 mg-os dózisát követően egészséges egyéneknél a szaxagliptin átlagos plazma AUC-értéke 78 ng óra/ml, a fő metabolitjáé pedig 214 ng óra/ml volt. A megfelelő plazma C_{max} -értékek sorrendben 24 ng/ml és 47 ng/ml voltak. A szaxagliptin C_{max} és AUC esetén az intraindividuális variációs koefficiensek 12%-nál kisebbek voltak.

Dapagliflozin: Szájon át történő alkalmazást követően a dapagliflozin gyorsan és jól felszívódott. A dapagliflozin maximális plazmakoncentrációi (C_{max}) az éhomi alkalmazást követően rendszerint 2 órán belül kialakultak. A dapagliflozin napi egyszeri 10 mg-os dózisa után a dapagliflozin geometriai átlag steady state C_{max} - és AUC_τ-értéke sorrendben 158 ng/ml és 628 ng óra/ml volt. Egy 10 mg-os dózis alkalmazása után a dapagliflozin abszolút orális biohasznosulása 78%. Egészséges alanyoknál az étel viszonylag kis mértékben befolyásolta a dapagliflozin farmakokinetikáját. Nagy zsírtartalmú étel adása a dapagliflozin C_{max} -értékét legfeljebb 50%-kal csökkentette, és a T_{max} -értékét megközelítőleg 1 órával megnyújtotta, de az éhomi állapothoz képest nem változtatta meg az AUC-értékét. Ezeket a változásokat nem tartják klinikailag jelentősnek.

Eloszlás

Metformin: A plazmafehérjéhez kötődés elhanyagolható. A metformin belép az erythrocytákba. A vér csúskoncentráció alacsonyabb, mint a plazma csúskoncentráció, és megközelítőleg ugyanabban az

időben alakul ki. A vörösvértestek a legnagyobb valószínűséggel egy másodlagos megoszlási kompartmentet képviselnek. Az átlagos V_d 63-276 l között van.

Szaxagliptin: A humán szérumban a szaxagliptinnek és fő metabolitjának in vitro fehérjekötődése elhanyagolható. Ezért a betegségek különböző állapotaiban (pl. vese- vagy májkárosodás) fellépő vérfehérjeszint-változások feltehetőleg nem befolyásolják a szaxagliptin eloszlását. A szaxagliptin megoszlási térfogata 205 liter volt.

Dapagliflozin: A dapagliflozin megközelítőleg 91%-a kötődik a fehérjékhez. A fehérjekötődés nem változott a különböző kórállapotokban (pl. vese- vagy májkárosodás). A dapagliflozin dinamikus egyensúlyi állapotú átlagos megoszlási térfogata 118 liter volt.

Biotranszformáció

Metformin: A metformin változatlan formában választódik ki a vizeletben. Embernél nem azonosítottak metabolitokat.

Szaxagliptin: A szaxagliptin biotranszformációját elsősorban a citokróm P450 3A4/5 (CYP3A4/5) mediálja. A szaxagliptin fő aktív metabolitja, az 5-OH-szaxagliptin szintén szelektív, reverzibilis kompetitív DPP-4 inhibitor, fele olyan hatékony, mint a szaxagliptin.

In vitro vizsgálatokban sem a szaxagliptin, sem annak fő bomlásterméke nem gátolta a CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 vagy 3A4, illetve nem indukálta a CYP1A2, 2B6, 2C9 vagy 3A4 enzimek működését.

Dapagliflozin: A dapagliflozin nagymértékben metabolizálódik, elsősorban dapagliflozin 3-O-glükuroniddá, ami egy inaktív metabolit. Sem a dapagliflozin 3-O-glükuronid, sem más metabolitok nem járulnak hozzá a glükózszintesökkentő hatáshoz. A dapagliflozin 3-O-glükuronid kialakulását az UGT1A9 mediálja, ez az enzim jelen van a májban és a vesékben is, és embarnél a CYP-mediálta metabolizmus csak jelentéktelen kiürülési útvonal volt.

Az *in vitro* vizsgálatokban a dapagliflozin nem gátolta a citokróm P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, és nem indukálta a CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A4 izoenzimeket. Ezért a dapagliflozin várhatóan nem változtatja meg az ezen enzimek által metabolizált, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek metabolikus clearance-ét.

Elimináció

Metformin: A metformin renális clearance-e > 400 ml/perc, ami arra utal, hogy a metformin glomerulus filtrációval és tubuláris szekrécióval is eliminálódik. Egy *per os* dózis adását követően a látszólagos terminális eliminációs felezési idő megközelítőleg 6,5 óra.

Szaxagliptin: A szaxagliptin átlagos plazma terminális felezési ideje ($t_{1/2}$) 2,5 óra, fő metabolitjéé 3,1 óra, a plazma DPP-4 inhibíció átlagos $t_{1/2}$ -értéke 26,9 óra. A szaxagliptin a vesén és a májon keresztül is eliminálódik. Egyszeri 50 mg-os ^{14}C -szaxagliptin-dózist követően annak 24%-a szaxagliptin, 36%-a a fő metabolit formájában, valamint a teljes radioaktivitás 75%-a választódott ki a vizelettel. A szaxagliptin átlagos renális clearance-e (~ 230 ml/perc) nagyobb volt, mint az átlagos becsült glomerulus filtrációs ráta (~ 120 ml/perc), ami némi aktív renális kiválasztásra utal.

Dapagliflozin: A dapagliflozin átlagos terminális felezési ideje ($t_{1/2}$) a plazmában 12,9 óra volt egészséges alanyoknál a dapagliflozin egyszeri 10 mg-os *per os* dózisát követően. Az intravénásan adott dapagliflozin átlagos teljes szisztémás clearance-e 207 ml/perc volt. A dapagliflozin és annak metabolitjai elsősorban a vizeletbe történő excretión keresztül eliminálódnak, amelyben kevesebb, mint 2% a változatlan formájú dapagliflozin.

Linearitás

Metformin: Dinamikus egyensúlyi állapotban a napi egyszeri dózisban, az 500–2000 mg-os tartományban adott retard metformin esetén az AUC- és a C_{max} -értékei a dózissal arányosnál kisebbek.

Szaxagliptin: A szaxagliptinnek és fő metabolitjának C_{max} - és AUC-értékei a szaxagliptin-dózissal arányosan növekedtek. A napi egyszeri ismételt adagolás során egyetlen dózisszintnél sem figyelték meg a szaxagliptinnek vagy fő metabolitjának az észrevehető akkumulációját. Tizennégy napon keresztül, napi egyszeri 2,5 mg-tól a 400 mg-ig terjedő szaxagliptin-dózisok alkalmazása során a szaxagliptin és fő metabolitja clearance-ében nem észleltek sem dózis- sem időfüggőséget.

Dapagliflozin: A dapagliflozin-expozíció a 0,1–500 mg-os dózistartományban a dapagliflozin-dózis növekedésének mértékével arányosan nőtt, és a farmakokinetikája a legfeljebb 24 hétig tartó, ismételt naponkénti adagolás mellett az idő múlásával nem változott.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Metformin: A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén rendelkezésre álló adatok szűkösek, és nincs a metformin szisztémás expozíciójára vonatkozó megbízható becslés ebben az alcsoportban, szemben az egészséges veseműködésű betegekkel, akiknél ez megtehető. A csökkent veseműködésű betegeknek a metformin plazma- és vér felezési ideje megnyúlt, és a renális clearance csökkent, ami a metformin emelkedett szintjéhez vezet a plazmában (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

Szaxagliptin: Egyetlen szaxagliptin adag után a kreatinin-clearance alapján besorolt enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek (vagy végstádiumú vesebetegségben) a szaxagliptin átlagos AUC-értékei sorrendben 1,2-szer és legfeljebb 2,1-szer és 4,5-szer magasabbak voltak, mint az egészséges veseműködésű vizsgálati alanyoknál mért AUC-értékek. Az 5-OH-szaxagliptin AUC-értékei szintén emelkedettek voltak. A vesekárosodás mértéke nem befolyásolta a szaxagliptinnek vagy fő metabolitjának a C_{max} -értékeit.

Dapagliflozin: Dinamikus egyensúlyi állapotban (naponta egyszer 20 mg dapagliflozin 7 napig) a 2-es típusú diabetes mellitusban és enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő (iohexol plazma-clearance-szel meghatározva) betegeknek a dapagliflozin átlagos szisztémás expozíciója sorrendben 32%-kal, 60%-kal és 87%-kal volt magasabb, mint az egészséges veseműködésű, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknek. A 24 órás, vizelettel történő steady state glükóz-excretio nagymértékben függött a veseműködéstől, és a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, egészséges veseműködésű, vagy enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek sorrendben 85, 52, 18 és 11 g glükóz választódott ki naponta. A haemodialysis dapagliflozin-expozícióra gyakorolt hatása nem ismert.

Májkárosodás

Metformin-hidroklorid: A metforminnal májkárosodásban szenvedő betegeknek nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat.

Szaxagliptin: Az enyhe (Child-Pugh A stádium), közepesen súlyos (Child-Pugh B stádium) vagy súlyos (Child-Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknek a szaxagliptin-expozíció sorrendben 1,1-szer, 1,4-szer és 1,8-szer volt magasabb, és a BMS-510849- (szaxagliptin-metabolit) expozíció sorrendben 22%-kal, 7%-kal és 33%-kal volt alacsonyabb, mint amit egészséges májműködésű alanyoknál észleltek.

Dapagliflozin: Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh A és B stádiumú) betegeknek a dapagliflozin átlagos C_{max} - és AUC-értéke sorrendben legfeljebb 12%-kal és 36%-kal volt magasabb, mint az egészséges, megfelelően párosított kontroll alanyoknál. Ezeket a különbségeket nem tartották klinikailag jelentősnek. A súlyosan károsodott májműködésű (Child-Pugh C stádiumú) betegeknek a dapagliflozin átlagos C_{max} - és AUC-értéke sorrendben 40%-kal és 67%-kal volt magasabb, mint az egészséges, megfelelően párosított kontroll alanyoknál.

Idősek

Metformin-hidroklorid: A metforminnal egészséges, idős vizsgálati alanyokkal végzett kontrollos farmakokinetikai vizsgálatokból származó korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a metformin teljes plazma-clearance-e lecsökkent, és felezési ideje megnyúlt, és a C_{max} -értéke megnövekedett az egészséges, fiatal vizsgálati alanyokhoz képest. Ezekből az adatokból úgy tűnik, hogy a metformin farmakokinetikai tulajdonságaiban az életkor növekedésével bekövetkező változásért elsősorban a veseműködésben történő változás a felelős (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Szaxagliptin: Idős (65-80 éves) betegeknél a szaxagliptin AUC-értéke kb. 60%-kal nagyobb volt, mint a fiatal (18-40 éves) betegeknél. Ezt nem tekintik klinikai szempontból jelentősnek.

Dapagliflozin: Csak az életkor alapján a legfeljebb 70 éves betegeknél nincs klinikailag jelentős expozíció-növekedés. Ugyanakkor a veseműködés életkorfüggő csökkenése miatt az expozíció növekedése várható. Nincs elegendő adat ahhoz, hogy a 70 évnél idősebb betegek expozícióját illetően következtetést lehessen levonni.

Nemek

Metformin-hidroklorid: A metformin farmakokinetikai paraméterei nem különböztek jelentősen az egészséges vizsgálati alanyok és a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek között, amikor a nemek szerint vizsgálták (férfi = 19, nő = 16). Ehhez hasonlóan, a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekkel végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban a metformin anti-hyperglykaemiás hatása férfiaknál és nőknél hasonló volt.

Szaxagliptin: Nőknél a szaxagliptin szisztémás expozíciós értékei megközelítőleg 25%-kal magasabbak voltak. Nem észlelték a szaxagliptin farmakokinetikai tulajdonságainak klinikailag jelentős különbségét férfiaknál és nőknél.

Dapagliflozin: A becslések szerint nőknél az átlagos dapagliflozin-AUC_{ss} megközelítőleg 22%-kal magasabb volt, mint férfiaknál.

Rassz

Metformin-hidroklorid: A metformin rasszok szerinti farmakokinetikai paramétereit nem vizsgálták.

Szaxagliptin: A rasszt nem azonosították a szaxagliptin és metabolitjai látszólagos clearance-ének statisztikailag szignifikáns kovariánsaként.

Dapagliflozin: Nem volt klinikailag jelentős különbség a szisztémás expozícióban a fehér, a fekete bőrű vagy az ázsiai rasszok között.

Testtömeg

Szaxagliptin: A testtömegnek csekély és klinikailag jelentős hatása nem volt a szaxagliptin-expozícióra. Nőknél a szaxagliptin szisztémás expozíciós értékei megközelítőleg 25%-kal magasabbak voltak, ezt a különbséget nem tartják klinikailag jelentősnek.

Dapagliflozin: A testtömeg növekedésével a dapagliflozin-expozíció csökkenését észlelték. Ennek következtében az alacsonyabb testtömegű betegeknél valamelyest magasabb lehet az expozíció, és a magasabb testtömegű betegeknél valamelyest alacsonyabb lehet az expozíció. Ugyanakkor az expozícióban mutatkozó különbségeket nem tartották klinikailag jelentősnek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A metforminnal, szaxagliptinnel vagy a dapagliflozinnal végzett hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási vagy karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Szaxagliptin: Makákó majmokban a szaxagliptin a perifériás területeken (farok, ujjak, herezacskó és/vagy orr) reverzibilis bőrelváltozásokat (hegeket, kifekélyesedést és necrosist) okozott. A léziókat még nem okozó expozíció szintje (no effect level, NOEL) a napi 5 mg-os javasolt humán dózis (Recommended Human Dose, RHD) mellett kialakuló humán expozíció egyszerese a szaxagliptin, és kétszerese a fő metabolit esetében. A bőrelváltozások klinikai jelentősége nem ismert, és bőrelváltozásokat embernél nem észleltek.

A lépben, a nyirokcsomókban és a csontvelőben jelentkező, szövődménnyel nem járó, kismértékű, nem progresszív, immunrendszeri elváltozásokról, lymphoid hyperplasiáról számoltak be minden olyan állatfaj esetén, amelyet 7-szeres RHD-ről induló expozíciók mellett vizsgáltak.

A megfigyelhető hatást nem okozó szintnél nagyobb dózisokban adva, a szaxagliptin kutyáknál véres/nyákos székletürítéssel járó gastrointestinalis toxicitást, valamint enteropathiát okozott a javasolt humán dózis melletti humán expozíció 4-szeresénél a szaxagliptin, valamint a humán expozíció 2-szeresénél a fő metabolitja esetében. Az utódok testtömegére gyakorolt hatást nőstényeknél a 92., hímeknél a 120. posztnatális napig észlelték.

A metformin/szaxagliptin/dapagliflozin kombinációval nem-klinikai vizsgálatokat nem végeztek.

Reproduktív és fejlődési toxicitás

Metformin: A metforminnal végzett állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális vagy magzati fejlődést, szülést vagy szülés utáni fejlődést károsan befolyásoló hatásra.

Szaxagliptin: Toxicitás egyértelmű jeleivel járó nagy dózisok alkalmazásakor a szaxagliptin hatással volt a hím és nőstény patkányok fertilitására. A szaxagliptin patkányoknál vagy nyulaknál egyetlen vizsgált dózisban sem volt teratogén. Nagy dózisban a szaxagliptin patkányoknál a magzati medence csontosodásának csökkenését (fejlődésbeli visszamaradást), valamint csökkent magzati testtömeget (anyai toxicitás mellett) okozott, és a javasolt humán dózis mellett a NOEL a szaxagliptin esetében a humán expozíció 303-szorosa, a fő metabolit esetében a humán expozíció 30-szorosa volt. Nyulaknál a szaxagliptin hatása a vázrendszert érintő kisebb elváltozásokra korlátozódott, amit csak anyai toxicitást okozó dózisok mellett észleltek (a javasolt humán dózis mellett a NOEL a szaxagliptin esetében a humán expozíció 158-szorosa, a fő metabolit esetében a humán expozíció 224-szerese volt). Patkányokkal végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatokban a szaxagliptin anyai toxicitást okozó dózisokban a kölykök testtömegének csökkenését idézte elő, a javasolt humán dózis mellett a NOEL a szaxagliptin esetében a humán expozíció 488-szorosa, a fő metabolit esetében a humán expozíció 45-szerese volt. Az utódok testtömegére gyakorolt hatást nőstényeknél a 92., hímeknél a 120. posztnatális napig észlelték.

Dapagliflozin: A dapagliflozin elválasztott fiatal patkányoknak történő közvetlen adása, valamint a késői vemhesség (a humán terhesség második és harmadik trimeszterének megfelelő időszak, az emberi vesék érése) és szoptatás alatti indirekt alkalmazása mind az utódok vesemedencéi és renális tubulusai kitágulásának megnövekedett incidenciájával és/vagy annak súlyosbodásával járt.

Egy fiataalkori vizsgálatban, ahol a dapagliflozint a posztnatális 21. naptól a posztnatális 90. napig közvetlenül adagolták fiatal patkányoknak, minden dózisszinten a vesemedencék és renális tubulusok dilatációjáról számoltak be (a vesék tömegének dóziszfüggő növekedésével és a vesék makroszkópos megnagyobbodásával). A kölyköknél vizsgált legalacsonyabb expozíciós dózis a maximális javasolt humán dózis ≥ 15 -szöröse volt. A megközelítőleg 1 hónapos regenerációs időszak alatt a vesemedencék és a renális tubulusok fiatal állatoknál észlelt dilatációja nem fejlődött vissza teljesen.

Vemhes patkányoknak a gesztáció 6. napjától a 21. posztnatális napjáig adagolták a dapagliflozint, és a kölyköket *in utero*, valamint a szoptatáson keresztül indirekt expozíciónak tették ki. A kezelt anyaállatok felnőtt utódainál a vesemedence tágulat emelkedett előfordulási gyakoriságát vagy súlyosabb formáját észlelték, jóllehet, csak a legmagasabb vizsgált dózis mellett (a dapagliflozin-expozíció az anyánál 1415-ször és az utódoknál 137-szer magasabb, mint a maximális javasolt humán dózis melletti humán értékek). Egy kiegészítő fejlődési toxicitási vizsgálat csak a kölykök testtömegének dóziszfüggő csökkenésére korlátozódott, amit csak a napi ≥ 15 mg/kg-os dózis mellett észleltek (az expozíció az utódoknál ≥ 29 -szer magasabb, mint a maximális javasolt humán dózis melletti humán értékek). Az anyai toxicitás csak a legmagasabb vizsgált dózis mellett volt nyilvánvaló, és csak a testtömeg és a táplálékfogyasztás átmeneti csökkenésére korlátozódott. A fejlődési toxicitásra vonatkozó, észlelhető mellékhatást még nem okozó szint a maximális javasolt humán dózis melletti humán értékeknél 19-szer magasabb anyai szisztémás expozícióval járt.

A nyulakkal végzett kiegészítő embrio-foetalis fejlődési vizsgálatokban a dapagliflozin semmilyen vizsgált dózisban nem okozott sem anyai, sem fejlődési toxicitást. A legmagasabb vizsgált dózis a javasolt maximális humán dózis melletti szisztémás expozíció 1191-szeresének felelt meg. Patkányoknál a dapagliflozin a maximális javasolt humán dózis akár 1441-szeresét elérő expozícióban nem okozott sem embrioethalitást, és nem volt teratogén sem.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Karmellóz-nátrium (E466)
Kroszpovidon (E1202)
Hipromellóz (E464)
Laktóz
Magnézium-sztearát (E470b)
Mikrokristályos cellulóz (E460i)
Szilícium-dioxid fogászati célra (E551)

Filmbevonat

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg módosított hatóanyagleadású tablettá
Makrogol (E1521)
Poli(vinil-alkohol) (E1203)
Titán-dioxid (E171)
Talkum (E553b)
Sárga vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)
Fekete vas-oxid (E172)

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg módosított hatóanyagleadású tablettá
Makrogol (E1521)
Poli(vinil-alkohol) (E1203)
Titán-dioxid (E171)
Talkum (E553b)
Fekete vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

PVC/PCTFE/Alu buboréksomagolás:

Felhasználhatósági időtartam: 2 év

PA/Alu/PVC/Alu buboréksomagolás:

Felhasználhatósági időtartam: 30 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

PVC/PCTFE/Alu buboréksomagolás:

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

PA/Alu/PVC/Alu buboréksomagolás:

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PCTFE/Alu buboréksomagolás:

Kiszerelés: 14, 28, 56 és 196 módosított hatóanyagleadású tabletta, naptáros buboréksomagolásban.

Kiszerelés 14, 28, 56, 60 és 196 módosított hatóanyagleadású tabletta, buboréksomagolásban.

PA/Alu/PVC/Alu buboréksomagolás:

Kiszerelés 14, 28, 56, 60 és 196 módosított hatóanyagleadású tabletta, buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg módosított hatóanyagleadású tabletta

PVC/PCTFE/Alu buboréksomagolás:

EU/1/19/1401/001 14 módosított hatóanyagleadású tabletta

EU/1/19/1401/002 28 módosított hatóanyagleadású tabletta

EU/1/19/1401/003 56 módosított hatóanyagleadású tabletta

EU/1/19/1401/004 60 módosított hatóanyagleadású tabletta

EU/1/19/1401/005 196 módosított hatóanyagleadású tabletta

EU/1/19/1401/006 14 módosított hatóanyagleadású tabletta (naptaáros buboréksomagolás)

EU/1/19/1401/007 28 módosított hatóanyagleadású tabletta (naptaáros buboréksomagolás)

EU/1/19/1401/008 56 módosított hatóanyagleadású tabletta (naptaáros buboréksomagolás)

EU/1/19/1401/009 196 módosított hatóanyagleadású tabletta (naptaáros buboréksomagolás)

PA/Alu/PVC/Alu buboréksomagolás:

EU/1/19/1401/010 14 módosított hatóanyagleadású tabletta

EU/1/19/1401/011 28 módosított hatóanyagleadású tabletta

EU/1/19/1401/012 56 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/013 60 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/014 196 módosított hatóanyagleadású tabletta

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg módosított hatóanyagleadású tabletta

PVC/PCTFE/Alu buboréksomagolás:

EU/1/19/1401/015 14 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/016 28 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/017 56 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/018 60 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/019 196 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/020 14 módosított hatóanyagleadású tabletta (naptáros buboréksomagolás)
EU/1/19/1401/021 28 módosított hatóanyagleadású tabletta (naptáros buboréksomagolás)
EU/1/19/1401/022 56 módosított hatóanyagleadású tabletta (naptáros buboréksomagolás)
EU/1/19/1401/023 196 módosított hatóanyagleadású tabletta (naptáros buboréksomagolás)

PA/Alu/PVC/Alu buboréksomagolás:

EU/1/19/1401/024 14 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/025 28 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/026 56 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/027 60 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/028 196 módosított hatóanyagleadású tabletta

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. november 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL
A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS
HASZNÁLATÁRA**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svédország

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verziójában részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg módosított hatóanyagleadású tabletta
metformin-hidroklorid/szaxagliptin/dapagliflozin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

850 mg metformin-hidrokloridot, 2,5 mg szaxagliptinnel egyenértékű szaxagliptin-hidrokloridot és 5 mg dapagliflozinnal egyenértékű dapagliflozin-propándiol-monohidráttal tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a Betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Módosított hatóanyagleadású tabletta

14 módosított hatóanyagleadású tabletta
28 módosított hatóanyagleadású tabletta
56 módosított hatóanyagleadású tabletta
60 módosított hatóanyagleadású tabletta
196 módosított hatóanyagleadású tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

PVC/PCTFE/Alu buboréksomagolás:
Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

PVC/PCTFE/Alu buboréksomagolás:

EU/1/19/1401/001 14 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/002 28 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/003 56 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/004 60 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/005 196 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/006 14 módosított hatóanyagleadású tabletta (naptáros buboréksomagolás)
EU/1/19/1401/007 28 módosított hatóanyagleadású tabletta (naptáros buboréksomagolás)
EU/1/19/1401/008 56 módosított hatóanyagleadású tabletta (naptáros buboréksomagolás)
EU/1/19/1401/009 196 módosított hatóanyagleadású tabletta (naptáros buboréksomagolás)

PA/Alu/PVC/Alu buboréksomagolás:

EU/1/19/1401/010 14 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/011 28 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/012 56 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/013 60 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/014 196 módosított hatóanyagleadású tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletta
metformin HCl/szaxagliptin/dapagliflozin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

NAPTÁROS BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletta
metformin HCl/szaxagliptin/dapagliflozin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg módosított hatóanyagleadású tabletta
metformin-hidroklorid/szaxagliptin/dapagliflozin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1000 mg metformin-hidrokloridot, 2,5 mg szaxagliptinnel egyenértékű szaxagliptin-hidrokloridot és 5 mg dapagliflozinnal egyenértékű dapagliflozin-propándiol-monohidrátot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a Betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Módosított hatóanyagleadású tabletta

14 módosított hatóanyagleadású tabletta
28 módosított hatóanyagleadású tabletta
56 módosított hatóanyagleadású tabletta
60 módosított hatóanyagleadású tabletta
196 módosított hatóanyagleadású tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

PVC/PCTFE/Alu buboréksomagolás:
Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

PVC/PCTFE/Alu buboréksomagolás:

EU/1/19/1401/015 14 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/016 28 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/017 56 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/018 60 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/019 196 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/020 14 módosított hatóanyagleadású tabletta (naptáros buboréksomagolás)
EU/1/19/1401/021 28 módosított hatóanyagleadású tabletta (naptáros buboréksomagolás)
EU/1/19/1401/022 56 módosított hatóanyagleadású tabletta (naptáros buboréksomagolás)
EU/1/19/1401/023 196 módosított hatóanyagleadású tabletta (naptáros buboréksomagolás)

PA/Alu/PVC/Alu buboréksomagolás:

EU/1/19/1401/024 14 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/025 28 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/026 56 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/027 60 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/19/1401/028 196 módosított hatóanyagleadású tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletta
metformin HCl/szaxagliptin/dapagliflozin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

NAPTÁROS BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletta
metformin HCl/szaxagliptin/dapagliflozin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg módosított hatóanyagleadású tabletta
Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg módosított hatóanyagleadású tabletta
metformin-hidroklorid/szaxagliptin/dapagliflozin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Qtrilmet és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Qtrilmet szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Qtrilmet-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Qtrilmet-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Qtrilmet és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Qtrilmet hatóanyagai: a metformin, a szaxagliptin és a dapagliflozin. Mindegyik hatóanyag az úgynevezett „orális antidiabetikumok” (a szájon át szedhető vércukorszint-csökkentő gyógyszerek) csoportjába tartozik. Ezt a gyógyszert szájon át szedik a cukorbetegség kezelésére, és a hatóanyagok mindegyike különböző módon hatva kezeli a betegséget.

Ez a gyógyszer a cukorbetegség egyik típusának, a „2-es típusú diabétesz” kezelésére való. Ha Önnek 2-es típusú diabétesz mellitusa van, akkor a hasnyálmirigye nem termel elegendő inzulint, vagy a szervezete nem képes az általa megfelelő mennyiségben termelt inzulint felhasználni. Ez magas vércukorszinthez (glükóz) vezet. A Qtrilmet-ben lévő három gyógyszer azáltal csökkenti a vérben lévő cukor mennyiségét, hogy segíti a sejteknek azt felvenni, vagy a vizelettel történő kiválasztását a szervezetből.

A Qtrilmet-et csak 18 éves és idősebb felnőtteknek adják. Akkor alkalmazzák, amikor a cukorbetegség ellen szájon át adott más gyógyszerek, a diéta és testmozgás mellett nem tudják kellőképpen egyensúlyban tartani a cukorbetegségét. Önmagában vagy egy másik típusú, a cukorbetegség kezelésére szolgáló, szulfonilureának nevezett gyógyszerrel kombinálva kell szedni.

2. Tudnivalók a Qtrilmet szedése előtt

Ne szedje a Qtrilmet-et:

- ha allergiás a metforminra, a szaxagliptinre, a dapagliflozinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha Önnek súlyos allergiás reakciója volt néhány más, a vércukorszintje beállítására szedett gyógyszerekre, nevezetesen:
 - o a „gliptinekre” (vagy DPP-4-gátlók) – mint az alogliptin, a linagliptin és szitagliptin, vagy

- a „gliflozinokra” (vagy SGLT-2-gátlók) – mint a kanagliflozin és az empagliflozin;
- ha nincs beállítva a cukorbetegsége, és az alábbiak kísérik:
 - súlyos hiperglikémia (nagyon magas vércukorszint),
 - hányinger, hányás, hasmenés, gyors fogyás,
 - laktacidózis (lásd a „Laktacidózis kockázata”, alább),
 - ketoacidózis, ahol is a „ketontesteknek” nevezett vegyületek képződnek a vérben, és ami diabéteszes prekómához vezethet. A tünetek közé tartozik a hasi fájdalom, a gyors és mély légzés, az álmoság vagy a szokatlanul gyümölcsös szagú lehelet kialakulása;
- ha valaha diabéteszes kómája volt;
- ha súlyos vesekárosodásban szenved;
- ha súlyos fertőzése van;
- ha a szervezete sok vizet veszített (dehidráció) – egy hosszan tartó vagy súlyos hasmenés miatt, vagy ha egymás után többször hányt (lásd alább, „Figyelmeztetések és óvintézkedések”);
- ha nemrégiben szívrohamra volt, vagy ha szívelégtelensége vagy súlyos vérkeringési zavara vagy nehézlégzése van;
- ha májbetegségben szenved;
- ha nagy mennyiségű alkoholt iszik (akár naponta, akár csak alkalmanként) (kérjük, nézze meg „A Qtrilmet és az alkohol” részt).

Ne szedje a Qtrilmet-et, ha a fentiek bármelyike igaz Önre. Ha nem biztos benne, akkor a Qtrilmet szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Qtrilmet szedése előtt és a kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha Ön hányást, hasi fájdalmat, izomgörcsöket, általános rossz közérzetet, erős fáradtságot, nehézlégzést, csökkent testhőmérsékletet vagy lassú szívverést észlel. Ezek a Qtrilmet alkalmazásakor előfordulható, nagyon ritka, de nagyon súlyos, **laktacidózis** (tejsavas acidózis) tünetei lehetnek, főleg akkor, ha a veséi nem működnek megfelelően. A laktacidózis kockázata szintén magasabb nem beállított diabétesz, súlyos fertőzések, tartós éhezés vagy alkoholfogyasztás, kiszáradás (lásd a további információkat, alább), májbetegségek és olyan állapotok esetén, amikor a szervezet egy részében csökkent az oxigénellátás (mint például az akut, súlyos szívbetegség). **Ha a laktacidózis tüneteit tapasztalja, hagyja abba a Qtrilmet szedését, és azonnal forduljon orvoshoz, vagy menjen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára,** mivel ez az állapot olyan sürgősségi állapot, ami kómához vezethet.
- ha Ön gyors fogyást, hányingert vagy hányást, hasi fájdalmat, túlzott szomjúságot, gyors és mély légzést, zavartságot, szokatlan álmoságot vagy fáradtságot észlel, édeskes szagúvá vált a lehelete, édes vagy fémcsípő ízű szájíz érez, vagy a vizeletének vagy a verejtékének szokásostól eltérő szaga van. Ezek egy másik ritka, de nagyon súlyos, néha életveszélyes, **diabéteszes ketoacidózisnak** nevezett betegség tünetei lehetnek. Ebben a betegségben a „ketontestek” szintje megnövekszik az Ön vizeletében vagy vérében, ami tesztvizsgálattal kimutatható. A diabéteszes ketoacidózis kialakulásának kockázata megnövekedhet a tartós koplalás, a túlzott alkoholfogyasztás, a kiszáradás, az inzulinadag hirtelen csökkentése, illetve nagyobb műtéti beavatkozás vagy súlyos betegség miatt (ami növeli a szervezete inzulinszükségletét). **Hagyja abba a Qtrilmet szedését, és azonnal forduljon orvoshoz, vagy menjen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára, ha a diabéteszes ketoacidózis néhány tünetét tapasztalja, mivel ez az állapot egy sürgősségi állapot.**
- ha Ön sok testnedvet veszített, például erős hányás, hasmenés, láz, hányinger, magas hőmérsékleten történő fokozott verejtékezés miatt, vagy ha a normálisnál kevesebb folyadékot iszik. **Ha Ön kiszáradáshoz vezető betegségben szenved, rövid ideig hagyja abba a Qtrilmet szedését,** és beszéljen kezelőorvosával arról, hogy mit tegyen, és mikor kezdje el újra a Qtrilmet szedését.
- ha Önnek „1-es típusú cukorbetegsége” van. A Qtrilmet nem alkalmazható ennek a betegségnek a kezelésére.

- ha Önnek hasnyálmirigy betegsége van, vagy valaha volt.
- ha vesebetegsége vagy májbetegsége van.
- ha az Ön szervezetének a fertőzésekkel szembeni védekezőképessége (immunitás) lecsökkent, például olyan betegségeken, mint az AIDS, vagy az olyan gyógyszerektől, amelyeket egy szervátültetés után szed.
- ha Önnek súlyos túlérzékenységi (allergiás) reakciója van, vagy valaha volt, vagy az Ön kezelőorvosa azt mondta Önnek, hogy ez kialakulhat Önnél.
- ha Önnek súlyos szívbetegsége van, vagy valaha volt.
- ha fennállnak Önnél a szívelégtelenség kialakulásának olyan kockázati tényezői, mint például a vesebetegség. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja a szívelégtelenség okozta panaszokról és tünetekről. A tünetek közé tartozhat a légszomj, a testtömeg gyors növekedése és a bokák és a lábak feldagadása (lábödéma). Figyelje ezeket a tüneteket, és azonnal értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Önnél ezek bármelyike jelentkezik.
- ha Önnek alacsony a vérnyomása, vagy valaha alacsony volt (hipotónia).
- ha nagyon magas a vércukorszintje, ami kiszáradáshoz vezethet (szervezete túl sok testnedvet veszít). A szervezetből történő folyadékvesztés (dehidráció) lehetséges jelei a 4. pontban vannak felsorolva. A Qtrilmet szedésének elkezdése előtt mondja el kezelőorvosának, ha ezeknek a tüneteknek bármelyike fennáll Önnél.
- ha gyakran van húgyúti fertőzése vagy súlyos húgyúti fertőzése van, beleértve az uroszepszist („vérmérgezés”) és a vesemedence-gyulladást (pielonefritisz), ami lázat, hidegrázást, vizeletürítés közben jelentkező égő érzést, vér megjelenését a vizeletében, illetve hát- vagy derékfájást okoz. Azonnal keresse fel kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha ezeknek a tüneteknek bármelyiket észleli.
- ha erős ízületi fájdalma van.
- ha pioglitazont szed a vércukorszint csökkentésére, a Qtrilmet alkalmazása nem ajánlott.
- ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi: glükokortikoidok, béta-2 agonisták, diuretikumok, karbamazepin, dexametazon, fenobarbitál, fenitoin és rifampicin, mert ezek csökkenthetik a Qtrilmet hatását (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Qtrilmet” részt).
- ha Ön 75 éves vagy idősebb.
- ha a vérvizsgálatok alapján a vérében túl magas a vörösvértestek száma.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, (vagy nem biztos benne), akkor a Qtrilmet szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Műtėti beavatkozások, operációk

Ha nagy műtét előtt áll, abba kell hagynia a Qtrilmet szedését a beavatkozás alatt, és bizonyos ideig még az operáció után is. Kezelőorvosa fogja eldönteni, mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Qtrilmet-kezelést.

Diabéteszes bőr- és lábproblémák

Bőrkárosodások, mint például a hólyagok vagy a fekélyek a cukorbetegség gyakori szövődményei. Mind a szaxagliptin, mind a dapagliflozin mellett bőrkütiés jelentkezhet (lásd 4. pont). Kövesse kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek a bőrápolásra vonatkozó tanácsait. Keresse fel kezelőorvosát, ha a bőrén felhólyagosodást talál, mivel ez a bullózus pemphigoid nevű bőrbetegség tünete lehet. Kezelőorvosa arra kérheti, hogy hagyja abba a Qtrilmet alkalmazását.

Fontos, hogy rendszeresen ellenőrizze lábait, és kövesse a gondozását végző egészségügyi szakember lábápolásra vonatkozó tanácsát.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a nemi szervein vagy a nemi szervek és a végbélnyílás közötti területen fájdalmat, érzékenységet, bőrpírt vagy duzzanatot tapasztal, láz vagy rossz általános közérzet mellett. Ezek a tünetek egy ritka, de súlyos, akár életveszélyes fertőzés jelei is lehetnek, amelynek a gát

nektrotizáló faszciitisze vagy Fournier-gangréné a neve, és amely elpusztítja a bőr alatti szöveteket. A Fournier-gangréné azonnali orvosi kezelést igényel.

Veseműködés

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, és miközben szedi, vérvizsgálatot kell végezni Önnél, hogy ellenőrizzék, mennyire jól működnek a veséi. Veseműködését legalább évente egyszer, vagy gyakrabban ellenőrizni fogják, ha Ön idős, vagy Önnek romlik a veseműködése.

Vizeletvizsgálat

A Qtrilmet hatása miatt a gyógyszer szedésének ideje alatt a vizelet cukor vizsgálatának eredménye pozitív lesz.

Gyermekek és serdülők

A Qtrilmet alkalmazása nem javasolt 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők számára, mert ilyen betegeknél azt nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Qtrilmet

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen akkor beszéljen kezelőorvosával a Qtrilmet szedése előtt, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét alkalmazza:

- vérnyomáscsökkentő gyógyszerek, beleértve az ACE-gátlókat (mint például az enalapril vagy a ramipril) és az angiotenzin II-receptor antagonistákat (mint például a losartán vagy a kandeartán) is.
- az inzulin, a szulfonilureák (mint például a glimepirid) vagy a pioglitazon, amelyek csökkentik az Ön vérnyomását.
- a vizelet termelődését fokozó és a vérnyomást csökkentő gyógyszerek (vízhajtók), Lehet, hogy kezelőorvosa arra kéri, hagyja abba a Qtrilmet szedését. A szervezetből történő túl sok folyadék elvesztésének lehetséges jelei a 4. pontban vannak felsorolva.
- olyan gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a metformin mennyiségét a vérben, különösen, ha Önnek csökkent a veseműködése (mint például a verapamil, a dolutegravir, a ranolazin, a trimetoprim, a vandetanib, az izavikonazol, a krizotinib vagy az olaparib).
- ha Ön az alábbi hatóanyagok bármelyikét tartalmazó gyógyszereket szedi:
 - o béta-2 agonisták – az asztma kezelésére alkalmazzák,
 - o karbamazepin, fenobarbitál vagy fenitoin – görcsrohamok (epilepsziás görcsrohamok) megelőzésére vagy a hosszan tartó fájdalom bizonyos típusainak csökkentésére szolgáló gyógyszerek,
 - o cimetidin – gyomorpanaszok kezelésére alkalmazzák,
 - o kortikoszteroidok, mint például a dexametazon – a gyulladás kezelésére alkalmazzák olyan betegségekben, mint az asztma és az ízületi gyulladás,
 - o diltiazem – az angina (mellkasi fájdalom) kezelésére és a vérnyomás csökkentésére alkalmazzák,
 - o ketokonazol tabletták – a Cushing-szindróma kezelésére alkalmazzák (amikor a kortizol feleslegben termelődik a szervezetben),
 - o rifampicin – olyan fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikum, mint például a tuberkulózis (tüdőbaj),
 - o nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek, mint például az ibuprofen és a celecoxib (egy „COX-2-gátló”) – a fájdalom és gyulladás kezelésére alkalmazzák.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, vagy nem biztos benne, akkor a Qtrilmet szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha Önnek jódtartalmú kontrasztanyagot tartalmazó injekciót kell kapnia a vérkeringésébe, például egy röntgenvizsgálat vagy egyéb képalkotó vizsgálat kapcsán, az injekció beadása előtt vagy annak időpontjában abba kell hagynia a Qtrilmet szedését. Kezelőorvosa el fogja dönteni, mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Qtrilmet-kezelést.

A Qtrilmet és az alkohol

A Qtrilmet szedése közben kerülje a túlzott alkoholfogyasztást, mert ez növelheti a laktacidózis kockázatát (lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” és a „Ne szedje a Qtrilmet-et” pontot).

Terhesség és szoptatás

A Qtrilmet alkalmazása a terhesség alatt nem javasolt. Kezelőorvosa a gyógyszer szedésének felfüggesztését fogja kérni, ha teherbe esik, vagy terhességet tervez. Beszéljen kezelőorvosával arról, hogy mi a terhessége alatti vércukorszint beállítás legjobb módja.

Nem alkalmazhatja a Qtrilmet-et, ha szoptat, vagy ha szoptatást tervez. A metformin kis mennyiségekben bejut az anyatejbe. Nem ismeretes, hogy a szaxagliptin és a dapagliflozin bejut-e az anyatejbe. A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha szoptatni szeretné vagy szoptatja a gyermekét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Qtrilmet várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a szerszámok és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ugyanakkor, ha a Qtrilmet szedése alatt szédül, ne vezessen gépjárművet vagy ne használjon semmilyen szerszámot és ne kezeljen gépeket. Veszélyes lehet még a gépjárművezetés vagy a gépek kezelése, ha az Ön vércukorszintje túl alacsonyra esik (hipoglikémia), ami reszketést, verejtékezést, gyors szívverést, látászavart, fejfájást és zavartságot okozhat.

A Qtrilmet laktózt tartalmaz

A Qtrilmet laktózt (tejcukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdí szedni ezt a gyógyszert.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Qtrilmet-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Mennyit kell szednie?

Kezelőorvosa a megfelelő adag Qtrilmet-et fogja felírni Önnek, az Ön vércukorszintjétől és attól függően, hogy milyen cukorbetegség elleni gyógyszereket szedett korábban. Az ajánlott adag naponta egyszer két tablettát.

A Qtrilmet ajánlott maximális napi adagja 2000 mg metformin, 5 mg szaxagliptin és 10 mg dapagliflozin.

Átállítás Qtrilmet-re

Ha Ön már szed metformint, szaxagliptint és dapagliflozint különálló tablettákban, vagy szaxagliptin és dapagliflozin kombinációt metforminnal, kezelőorvosa arra kérheti, hogy váltson át erre a gyógyszerre. A túlادagolás elkerülése érdekében a Qtrilmet-tel egyidejűleg ne folytassa a közös hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek különálló tablettákként történő szedését.

A gyógyszer szedése

- A tablettákat egészben, egy fél pohár vízzel kell lenyelni.
- A tablettákat étellel együtt vegye be! Ez csökkenti a gyomorra gyakorolt mellékhatások kockázatát.
- A tablettákat naponta megközelítőleg azonos időben vegye be.

Láthat tablettahéj maradványokat a székletében. Ez normális. Ez a tablettából megmaradt rész, miután az összes gyógyszer felszabadult belőle.

Kezelőorvosa más gyógyszereket is felírhat vércukorszintjének csökkentésére. Ne felejtse, hogy ezeket az egyéb gyógyszereket a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Ez segít az egészsége szempontjából a legjobb eredményt elérni.

Diéta és testmozgás

A cukorbetegség kézbentartása érdekében követnie kell kezelőorvosának a diétára és a testmozgásra vonatkozó tanácsait, még akkor is, ha ezt a gyógyszert szedi. Különösen fontos, hogy ha diabéteszes súlycsökkentő étrendet tart, azt továbbra is tartsa be, amíg a Qtrilmet-et szedi.

Ha az előírtnál több Qtrilmet-et vett be

Ha az előírtnál több Qtrilmet tablettát vett be, azonnal beszéljen egy orvossal vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát. Vigye magával a gyógyszer csomagolását. Nagyfokú túladagolás laktacidózishoz vezethet (lásd 2. és 4. pont).

Ha elfelejtette bevenni a Qtrilmet-et

Mit kell tennie, ha elfelejtette időben bevenni a Qtrilmet-et?

- Ha még nem telt el 12 óra azóta, hogy be kellett volna vennie a napi adagot, vegye be a Qtrilmet adagot, amint eszébe jut. Majd a következő adagját a szokott időben vegye be.
- Ha több mint 12 óra telt el azóta, hogy be kellett volna vennie a napi adagját, hagyja ki az elfelejtett adagot, majd a következő adagját a szokott időben vegye be.
- Ne vegyen be kétszeres adag Qtrilmet-et a kihagyott adag pótlására!

Ha idő előtt abbahagyja a Qtrilmet szedését

Ne hagyja abba úgy a Qtrilmet szedését, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával. Vércukorszintje megemelkedhet e nélkül a gyógyszer nélkül.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Bizonyos tünetek azonnali orvosi kezelést igényelnek:

Hagyja abba a Qtrilmet szedését, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

- **Súlyos allergiás (túlérzékenységi) reakció**, ritkán fordul elő (1000 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet)
A súlyos allergiás reakció tünetei:
 - o bőrkiütés,
 - o kiemelkedő vörös foltok a bőrén (csalánkiütés),
 - o az arc, az ajkak, a nyelv és a garat feldagadása, ami légzési vagy nyelési nehézséget okozhat.Lehet, hogy kezelőorvosa felír Önnek egy gyógyszert az allergiás reakciói kezelésére, és megváltoztatja a cukorbetegségére adott gyógyszert.
- **Laktátacidózis**, nagyon ritkán fordul elő (10 000 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet)
A Qtrilmet egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, úgynevezett laktátacidózist okozhat. A laktátacidózis tünetei közé tartoznak:
 - o hányás,

- hasi fájdalom,
- izomgörcsök,
- általános rossz közérzet, kifejezett fáradtsággal,
- nehézlégzés,
- csökkent testhőmérséklet és lassabb szívverés.

Ha ez bekövetkezik, **abba kell hagynia a Qtrilmet szedését, és azonnal orvoshoz kell fordulnia, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát**, mert a laktacidózis kómához vezethet.

- **Hasnyálmirigy-gyulladás**, nem gyakran fordul elő (100 -ból legfeljebb 1 beteget érinthet)
A hasnyálmirigy-gyulladás tünetei:
 - erős és tartós hasi fájdalom (gyomortáj), ami a hátába sugározhat,
 - hányinger és hányás.
- **Dehidráció: túl sok folyadék elvesztése a szervezetből (kiszáradás)**, ami nem gyakran fordul elő (100 -ból legfeljebb 1 beteget érinthet)
A kiszáradás tünetei:
 - nagyon száraz vagy összeragadó száj, kifejezett szájszárazság,
 - nagyfokú álmoság vagy fáradtság,
 - kevés vizelet ürítése vagy egyáltalán nincs vizeletürítés,
 - gyors szívverés.
- **Húgyúti fertőzés**, ami gyakran fordul elő (10 -ból legfeljebb 1 beteget érinthet)
A súlyos húgyúti fertőzés jelei közé tartoznak:
 - láz, hidegrázás,
 - vizeletürítés közben jelentkező égő érzés,
 - vizeletürítés gyakoriságának megváltozása, beleértve a sürgető, gyakoribb vizeletürítést is,
 - kellemetlen szagú vagy felhősen opálos a vizelet,
 - hát- vagy derékfájás.
- **Diabéteszes ketoacidózis**, nem gyakran fordul elő (1000 -ból legfeljebb 1 beteget érinthet)
A diabéteszes ketoacidózis tünetei (lásd még 2. pont, „Figyelmeztetések és óvintézkedések”):
 - magasabb a „ketontestek” szintje, amit a vizelet- vagy vörvzsgálatok mutatnak ki,
 - gyors fogyás,
 - hányinger vagy hányás,
 - hasi fájdalom,
 - túlzott szomjúság,
 - gyors és mély légzés,
 - zavartság,
 - szokatlan álmoság vagy fáradtság,
 - édeskes szagú lehelet, édes vagy fémcs szájíz, vagy a vizelet vagy a verejték szokásostól eltérő szaga.

A tünetek a vércukorszinttől függetlenül alakulnak ki. Kezelőorvosa úgy határozhat, hogy átmenetileg vagy tartósan leállítja a Qtrilmet-kezelést.

Hagyja abba a Qtrilmet szedését, és azonnal forduljon orvoshoz, ha a fenti súlyos mellékhatások bármelyikét észleli.

Azonnal forduljon orvoshoz, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

- **A gát nekrotizáló fasziitise vagy Fournier-gangréna**, ami a nemi szervek vagy a nemi szervek és a végbélnyílás közötti terület súlyos lágyrészfertőzése, nagyon ritkán fordul elő (lásd 2. pont, „Diabéteszes bőr- és lábproblémák”).

Mielőbb forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

- **Alacsony vércukorszint (hipoglikémia)**, nagyon gyakran fordul elő (10 -ből több mint 1 beteget érinthet), ha egyéb olyan, cukorbetegségre ható gyógyszerekkel együtt alkalmazták, amelyekről ismert, hogy hipoglikémiát idéznek elő.

Az alacsony vércukorszint tünetei:

- o remegés, verejtékezés, kifejezett nyugtalanságérzés, gyors szívverés,
- o éhségérzet, fejfájás, a látásban bekövetkező változás,
- o a hangulat megváltozása vagy zavartságérzés.

Kezelőorvosa elmondja Önnek, miként kezelje az alacsony vércukorszintet, és mit tegyen, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

A Qtrilmet szedésekor jelentkező egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori

- hányinger, hányás,
- hasmenés vagy hasi fájdalom,
- étvágytalanság,
- felső légúti fertőzések, köztük:
 - o a felső légutak vagy a tüdők fertőzése,
 - o a melléküregek fertőzése, az orrcák és a szemek mögött kialakuló fájdalommal és feszülés érzéssel (szinusztisz),
 - o az orrüreg vagy a torok gyulladása (nazofaringitisz) (tünetei közé tartozhat a megfázás vagy a torokfájás),

Gyakori

- a hímvesző vagy a hüvely genitális fertőzése (gombás fertőzés) (a tünetek közé tartozhat az irritáció, a viszketés, a szokatlan váladékozás vagy szag),
- hátfájás,
- a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizelet ürítése vagy gyakoribb vizeletürítés,
- szédülés,
- fáradtság,
- erős ízületi fájdalom (artralgia),
- hasi fájdalom és emésztési zavarok (diszpepszia),
- hányás, a gyomornyálkahártya gyulladása (gasztritisz),
- a gyomornyálkahártya gyulladása vagy a bélnyálkahártya gyulladása, amit rendszerint egy fertőzés okoz (gastroenteritisz),
- fejfájás, izomfájdalom (mialgia),
- a vérvizsgálatok eredményeinek megváltozása (a vér koleszterin- vagy zsírszintjének a megváltozása, a vérben lévő vörösvértestek számának megnövekedése vagy a csökkent renális kreatinin-klírens),
- bőrkiütés,
- az ízérzés megváltozása,
- a kezek, a bokák vagy a lábak feldagadása (perifériás ödéma).

Nem gyakori

- szomjúság,
- székrekedés,
- éjszakai felébredés, mert vizelnie kell,
- szájszárazság,
- testtömegcsökkenés,
- a veseműködés csökkenése, a kreatinin- vagy karbamidszint megemelkedése (vérvizsgálatok jelzik),
- bőrkiütések, amik lehetnek kiemelkedő dudorok, bőrirritáció vagy viszketés,
- a hímvesző-merevedés elérésének vagy fenntartásának zavara (erektilis diszfunkció),
- gombás fertőzés,
- enyhe allergiás (túlérzékenységi) reakció (bőrkiütés),
- viszketés a nemi szervek környékén (genitális pruritusz vagy vulvovaginális pruritusz) vagy diszkomfortérzés vizeletürítés során.

Nagyon ritka

- csökkent B₁₂-vitaminszint a vérben,
- a májfunkciós vizsgálatok eltérései, májgyulladás (hepatitisz),
- a bőr kivörösödése (eritéma), viszketés vagy viszkető bőrkiütések (csalánkiütés).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- a bőr felhólyagosodása (bullózus pemphigoid).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Qtrilmet-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

PVC/PCTFE/Alu buboréksomagolás:

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

PA/Alu/PVC/Alu buboréksomagolás:

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Qtrilmet?

- A hatóanyagok a metformin, a szaxagliptin és a dapagliflozin.
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg módosított hatóanyagleadású tableta:
 - o 850 mg metformin-hidrokloridot, 2,5 mg szaxagliptinnel egyenértékű szaxagliptin-hidrokloridot és 5 mg dapagliflozinnal egyenértékű dapagliflozin-propándiol-monohidráttal tartalmaz tablettánként.*Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg módosított hatóanyagleadású tableta:*
 - o 1000 mg metformin-hidrokloridot, 2,5 mg szaxagliptinnel egyenértékű szaxagliptin-hidrokloridot és 5 mg dapagliflozinnal egyenértékű dapagliflozin-propándiol-monohidráttal tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - o tablettamag: karmellóz-nátrium (E466) (lásd 2. pont „Nátrium tartalom”), mikrokristályos cellulóz (E460i), kroszpovidon (E1202), hipromellóz (E464), vízmentes laktóz (lásd 2. pont, „A Qtrilmet laktózt tartalmaz”), magnézium-sztearát (E470b), szilícium-dioxid fogászati célra (E551).
 - o filmbevonat:
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg módosított hatóanyagleadású tableta:

Makrogol (E1521), polivinil-alkohol (E1203), titán-dioxid (E171), talkum (E553b), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172).

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg módosított hatóanyagleadású tabletta:

Makrogol (E1521), polivinil-alkohol (E1203), titán-dioxid (E171), talkum (E553b), sárga vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172).

Milyen a Qtrilmet külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg módosított hatóanyagleadású tabletta bézs színű, mindkét oldalán domború, 11 × 21 mm-es ovális tabletta, egyik oldalán „3005” mélynyomással.

A Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg módosított hatóanyagleadású tabletta zöld színű, mindkét oldalán domború, 11 × 21 mm-es ovális tabletta, egyik oldalán „3002” mélynyomással.

A Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg módosított hatóanyagleadású tabletta és a Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg módosított hatóanyagleadású tabletta buboréksomagolásban kapható, 14, 28, 56 és 196 módosított hatóanyagleadású tablettát tartalmazó naptáros buboréksomagolás, valamint 14, 28, 56, 60 és 196 módosított hatóanyagleadású tablettát tartalmazó buboréksomagolás kiszerelésben kapható.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

Gyártó:

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svédország

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tlf: +45 43 66 64 62

Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt