

Nebereģistrēotas vairošas preparātas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės
Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Qtrilmet 850 mg / 2,5 mg / 5 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 850 mg metformino hidrochlorido (*metformini hydrochloridum*), 2,5 mg saksagliptino (*saxagliptinum*) (saksagliptino hidrochlorido pavidalu) ir 5 mg dapagliflozino (*dapagliflozinum*) (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu).

Qtrilmet 1000 mg / 2,5 mg / 5 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 1000 mg metformino hidrochlorido (*metformini hydrochloridum*), 2,5 mg saksagliptino (*saxagliptinum*) (saksagliptino hidrochlorido pavidalu) ir 5 mg dapagliflozino (*dapagliflozinum*) (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 48 mg laktozės (bevandenės).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Modifikuoto atpalaidavimo tabletė (tabletė)

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės

Smėlio spalvos abipus išgaubta 11 x 21 mm dydžio ovali tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „3005“.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės

Žalia abipus išgaubta 11 x 21 mm dydžio ovali tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „3002“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Qtrilmet yra skirtas 18 metų ir vyresniems suaugusiems, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu:

- glikemijos kontrolei pagerinti, kai metforminas kartu su sulfonilkarbamidu (arba be jo) ir saksagliptinu arba dapagliflozinu reikiamos glikemijos kontrolės neužtikrina;
- jau kartu vartojantiems metforminą, saksagliptiną ir dapaglifloziną.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Kiekvienoje tabletėje yra fiksuotos metformino, saksagliptino ir dapagliflozino dozės (žr. 2 skyrių). Jeigu tinkamo stiprumo Qtrilmet nėra, tai reikia skirti ne modifikuoto atpalaidavimo derinį, o atskirus vienos veikliosios medžiagos komponentus.

Didžiausia rekomenduojama Qtrilmet paros dozė – 2000 mg metformino, 5 mg saksagliptino ir 10 mg dapagliflozino.

Pacientams, kuriems metformino derinys su saksagliptinu arba dapagliflozinu neužtikrina reikiamos glikemijos kontrolės

Šiems pacientams reikia vartoti Qtrilmet paros dozę, kurioje yra 5 mg saksagliptino, 10 mg dapagliflozino ir tiek metformino, kiek jau vartojama, arba artimiausią gydymui tinkamą dozę. Qtrilmet paros dozę reikia suvartoti dviem tabletėmis per burną, 1 kartą per parą, kasdien tuo pačiu laiku, valgant.

Atskirų metformino, saksagliptino ir dapagliflozino tablečių keitimas šiuo vaistiniu preparatu

Jeigu atskiros metformino, 5 mg saksagliptino ir 10 mg dapagliflozino tabletės keičiamos į Qtrilmet, tai metformino, saksagliptino ir dapagliflozino paros dozės turi likti tokios pačios (arba metformino dozė gali būti artimiausia vartojamai, tinkama terapiniu požiūriu). Šią dozę reikia suvartoti dviem tabletėmis per burną, 1 kartą per parą, kasdien tuo pačiu laiku, valgant.

Greito atpalaidavimo metformino keitimas modifikuoto atpalaidavimo metforminu

Jeigu greito atpalaidavimo metforminas keičiamas modifikuoto atpalaidavimo metforminu, tai Qtrilmet sudėtyje esanti metformino dozė turi būti tokia kaip jau vartojama arba jai artimiausia, tinkama terapiniu požiūriu (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Praleistos dozės

Jeigu, praleidus paros dozę, iki kitos yra likę bent 12 val., tai užmirštąją dozę reikia išgerti. Jeigu, praleidus paros dozę, iki kitos yra likę mažiau kaip 12 val., tai užmirštąją dozę reikia praleisti ir kitą gerti įprastu laiku.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Senyviems (65 metų ir vyresniems) pacientams susilpnėjusios inkstų funkcijos tikimybė yra didesnė, todėl senstant šio vaistinio preparato skiriama atsargiai. Būtina stebėti inkstų funkciją norint išvengti su metforminu susijusios pieno rūgšties acidozės, ypač senyviems pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Be to, reikia atsižvelgti į skysčio tūrio sumažėjimo vartojant šį vaistinį preparatą riziką (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Dėl nedidelės šio vaistinio preparato vartojimo 75 metų ir vyresniems pacientams patirties pradėti jų gydymo šiuo vaistiniu preparatu nerekomenduojama.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija lengvai sutrikusi (GFG – 60-89 ml/min.), Qtrilmet dozės koreguoti nerekomenduojama.

Prieš pradedant gydymą vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra metformino, ir po to bent kasmet reikia tirti GFG. Jeigu inkstų funkcijos sutrikimo tolesnio progresavimo rizika padidėjusi arba pacientas senyvas, inkstų funkciją reikia tirti dažniau, pvz., kas 3-6 mėn.

Pacientams, kurių inkstų funkcija vidutiniškai arba sunkiai sutrikusi, t.y. GFG < 60 ml/min. (žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius), vartoti šio vaistinio preparato negalima. Jeigu GFG < 30 ml/min., jo vartoti draudžiama (žr. 4.3, 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, šio vaistinio preparato vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Qtrilmet reikia vartoti per burną 1 kartą per parą kasdien tuo pačiu metu valgant, kad su metforminu susijusių virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų rizika būtų mažesnė. Kiekvieną tabletę reikia nuryti nepažeistą.

Kartais šio vaistinio preparato pagalbinės medžiagos patenka į išmatas minkštos, hidratuotos masės, panašios į išgertą tabletę, pavidalu.

4.3 Kontraindikacijos

Qtrilmet vartoti draudžiama, jeigu yra:

- padidėjęs jautrumas bet kuriai veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, anamnezėje užfiksuota sunki padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant anafilaksinę reakciją, anafilaksinį šoką ir angioneurozinę edemą, sukelta kurio nors dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitoriaus arba kurio nors natrio ir gliukozės vienakrypčio nešiklio (angl. *sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2*) inhibitoriaus (žr. 4.4, 4.8 ir 6.1 skyrius);
- bet kokio tipo ūminė metabolinė acidozė (pvz., pieno rūgšties acidozė, diabetinė ketoacidozė) (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius);
- diabetinė prekoma (žr. 4.4 skyrių);
- sunkus inkstų nepakankamumas (GFG < 30 ml/min) (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius);
- ūminė būklė, dėl kurios gali pakisti inkstų funkcija, pvz.:
 - o dehidratacija,
 - o sunki infekcija,
 - o šokas;
- ūminė arba lėtinė liga, kuri gali sukelti audinių hipoksiją:
 - o širdies ar kvėpavimo nepakankamumas,
 - o neseniai ištikęs miokardo infarktas,
 - o šokas;
- sutrikusi kepenų funkcija (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius);
- ūminis apsinuodijimas alkoholiu arba alkoholizmas (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pieno rūgšties acidozė

Pieno rūgšties acidozė yra labai reta, bet sunki metabolinė komplikacija, kuri dažniausiai pasireiškia esant ūminiam inkstų funkcijos susilpnėjimui, širdies ir plaučių ligai arba sepsiui. Ūmiai susilpnėjęs inkstų funkcijai, kaupiasi metforminas ir padidėja pieno rūgšties acidozės rizika.

Esant dehidratacijai (dėl stipraus viduriavimo ar vėmimo, karščiavimo ar sumažėjusio skysčių suvartojimo), reikia laikinai nutraukti Qtrilmet vartojimą ir rekomenduojama kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą.

Gydymą vaistiniais preparatais, kurie gali ūmiai sutrikdyti inkstų funkciją (pvz., antihipertenziniais, diuretikais ir nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo [NVNU]), metforminą vartojantiems pacientams reikia pradėti atsargiai. Kiti pieno rūgšties acidozės rizikos veiksniai yra piktnaudžiavimas alkoholiu, kepenų nepakankamumas, nepakankamai kontroliuojamas diabetas, ketozė, ilgalaikis badavimas, visos su hipoksija susijusios būklės ir vaistinių preparatų, kurie gali sukelti pieno rūgšties acidozę, vartojimas kartu (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Pacientus ir (arba) jų globėjus reikia informuoti apie pieno rūgšties acidozės riziką. Pieno rūgšties acidozei būdingas acidozinis dusulys, pilvo skausmas, raumenų mėšlungis, astenija ir hipotermija, po kurių ištinka koma. Įtaręs jos simptomų, pacientas turi nutraukti Qtrilmet vartojimą ir nedelsdamas kreiptis į gydytoją. Diagnostiniai laboratoriniai duomenys yra sumažėjusi kraujo pH (< 7,35), padidėjusi laktato koncentracija plazmoje (> 5 mmol/l), padidėjęs anijonų tarpas bei laktato ir piruvato santykis.

Diabetinė ketoacidozė

Vartojant *SGLT2* inhibitorių, įskaitant dapaglifloziną, užfiksuota retų diabetinės ketoacidozės (DKA) atvejų, tarp kurių buvo pavojingų gyvybei ir mirtinų. Kartais ši būklė pasireiškė netipiškai ir tik vidutiniškai padidėjus gliukozės koncentracijai kraujyje (nesiekiant 14 mmol/l). Ar DKA rizika būna didesnė vartojant didesnes dapagliflozino dozes, nežinoma.

Į galimą DKA reikia atsižvelgti pasireiškus nespacificinių simptomų, pvz., pykinimui, vėmimui, anoreksijai, pilvo skausmui, dideliame troškuliui, pasunkėjus kvėpavimui, sutrikus orientacijai, atsiradus neįprastam nuovargiui ar mieguistumui. Tuomet reikia nedelsiant ištirti, ar nėra ketoacidozės (kokia bebūtų gliukozės koncentracija kraujyje).

Įtarus arba nustačius DKA, reikia nedelsiant nutraukti Qtrilmet vartojimą.

Šio vaistinio preparato vartojimą reikia laikinai nutraukti hospitalizavus pacientą didelės apimties operacijai arba jam susirgus sunkia ūmine liga. Šiems pacientams rekomenduojama stebėti ketonų kiekį. Ketonų kiekį pageidaujama nustatyti šlapime. Qtrilmet galima vėl vartoti tada, kai ketonų kiekis tampa normalus ir, kai paciento sveikatos būklė stabilizuosis.

Prieš skiriant Qtrilmet, reikia įvertinti anamnezės faktorius, galinčius skatinti ketoacidozę.

DKA rizika gali būti didesnė, kai beta ląstelių funkcijos rezervas yra mažas (pvz., kai yra 2 tipo diabetas su mažai C peptido, latentiniu autoimuniniu diabetu sergantiems suaugusiesiems bei sergant ar sirgus pankreatitu), sergant ligomis, dėl kurių ribojamas maisto kiekis arba pasireiškia sunki dehidratacija, sumažinus insulino dozę arba padidėjus jo poreikiui dėl ūminės ligos, operacijos arba piktnaudžiavimo alkoholiu. Tokiems pacientams vartojant *SGLT2* inhibitorių būtinos atsargumo priemonės.

Jei vartojant *SGLT2* inhibitorių buvo pasireiškusi DKA, vėl jų skirti nerekomenduojama, išskyrus atvejį, kai nustatomas ir pašalinamas kitas aiškus ją skatinęs veiksnys.

Qtrilmet saugumas ir veiksmingumas 1 diabetu sergantiems pacientams neištirti, todėl jiems šio vaistinio preparato vartoti negalima. Dapagliflozino poveikio 1 tipo diabetu sergantiems pacientams tyrimų metu DKA užfiksuota dažnai.

Inkstų funkcijos stebėjimas

Dapagliflozino veiksmingumas priklauso nuo inkstų funkcijos – jis būna mažesnis esant vidutiniškai sutrikusiai inkstų funkcijai ir turėtų išnykti jai sutrikus sunkiai (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kurių inkstų funkcija vidutiniškai ar sunkiai sutrikusi (GFG < 60 ml/min.), vartojant dapaglifloziną kreatinino, fosforo, parathormono (PTH) koncentracijos padidėjimo ir hipotenzijos nepageidaujamų reakcijų pasireiškė dažniau negu vartojant placebo. Dėl to Qtrilmet vartoti negalima, kai inkstų funkcija vidutiniškai arba sunkiai sutrikusi (GFG < 60 ml/min.). Šio vaistinio preparato poveikis, kai yra sunkiai sutrikusi inkstų funkcija (GFG < 30 ml/min.) arba paskutinės stadijos inkstų liga (angl. *end-stage renal disease, ESRD*), netirtas.

Metforminas išskiriamas per inkstus. Jai vidutiniškai arba sunkiai sutrikus, padidėja pieno rūgšties acidozės rizika (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkciją reikia tirti:

- prieš pradėdant vartoti šį vaistinį preparatą ir reguliariai vėliau (žr. 4.2, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius);
- prieš pradėdant kartu vartoti kitų vaistinių preparatų, kurie gali susilpninti inkstų funkciją, ir periodiškai vėliau (žr. 4.5 skyrių);
- jeigu inkstų funkcija artėja prie vidutiniškai sutrikusios (pagal GFG) ir senyviems pacientams – bent 2-4 kartus per metus. Jeigu GFG pasidaro < 60 ml/min., šio vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti.

Metformino draudžiama vartoti pacientams, kurių GFG < 30 ml/min. Esant būklėms, kurios sutrikdo inkstų funkciją, jo vartojimą reikia laikinai nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Senyviems pacientams sutrikusi inkstų funkcija pasitaiko dažnai ir nesukelia simptomų. Kai ji gali sutrikti, pvz., pradedant vartoti antihipertenzinių vaistinių preparatų, diuretikų arba NVNU, reikia imtis specialių atsargumo priemonių.

Vartojimas esant kraujo tūrio sumažėjimo, hipotenzijos ir (arba) elektrolitų pusiausvyros sutrikimo pavojui

Dėl dapagliflozino veikimo mechanizmo Qtrilmet sukelia diurezės padidėjimą, susijusį su nedideliu kraujospūdžio sumažėjimu (žr. 5.1 skyrių). Šis poveikis gali būti stipresnis pacientams, kurių kraujyje gliukozės koncentracija yra labai didelė.

Šio vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti esant skysčio tūrio sumažėjimo rizikai (pvz., kilpinių diuretikų vartojantiems pacientams) (žr. 4.5 skyrių) arba jam sumažėjus, pvz., dėl ūminės ligos (pvz., ūminės virškinimo trakto ligos su pykinimu, vėmimu arba viduriavimu).

Jeigu dapagliflozino sukeltas kraujospūdžio sumažėjimas gali būti pavojingas (pvz., pacientas serga žinoma kardiovaskuline liga, vartoja antihipertenzinių vaistinių preparatų, yra buvusi hipotenzija arba amžius senyvas), reikia imtis atsargumo priemonių.

Jeigu Qtrilmet vartojantis pacientas serga gretutine liga, dėl kurios gali sumažėti skysčio tūris, tai rekomenduojama jį kruopščiai stebėti (pvz., atlikinėti fizinius tyrimus, matuoti kraujospūdį, daryti laboratorinius tyrimus, įskaitant hematokrito ir elektrolitų koncentraciją). Sumažėjus skysčio tūriui rekomenduojama laikinai (kol jis bus sureguliuotas) nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą (žr. 4.8 skyrių).

Ūminis pankreatitas

Vartojant DPP4 inhibitorių, padidėja ūminio pankreatito rizika. Pacientus reikia informuoti apie ūminiam pankreatitui būdingą simptomą – nuolatinį stiprų pilvo skausmą. Įtarus pankreatitą, reikia nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą. Pasitvirtinus ūminio pankreatito diagnozei, šio vaistinio preparato daugiau vartoti negalima. Pacientams, kurie anksčiau sirgo pankreatitu, būtinos atsargumo priemonės.

Pateikus saksagliptiną į rinką, gauta savanoriškų pranešimų apie nepageidaujamą reakciją – ūminį pankreatitą.

Tarpvietės nekrozinis fascitas (*Fournier* gangrena)

Moterims ir vyrams vartojant į rinką pateiktą *SGLT2* inhibitorių, gauta pranešimų apie tarpvietės nekrozinio fascito (*Fournier* gangrenos) atvejus (žr. 4.8 skyrių). Tai retas, bet sunkus ir potencialiai pavojingas gyvybei reiškinys, kuriam įvykus būtina skubi chirurginė intervencija ir gydymas antibiotikais.

Pacientus reikia informuoti, kad pasireiškus simptomų deriniui (skausmui, skausmingumui, eritemai ar patinimui lyties organų arba tarpvietės srityje ir kartu karščiavimui ar bendram negalavimui), reikia kreiptis į gydytoją. Žinotina, kad nekrozinis fascitas gali pasireikšti po urogenitalinės infekcijos arba tarpvietės absceso. Įtarus *Fournier* gangreną, reikia nutraukti Qtrilmet vartojimą ir skubiai gydyti (skirti antibiotikų ir pašalinti negyvus audinius chirurginiu būdu).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Saksagliptiną pateikus į rinką, spontaniškai ir iš klinikinių tyrimų gauta pranešimų apie jį vartojant pasireiškusias sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksinę reakciją, anafilaksinį šoką

ir angioneurozinę edemą. Įtarus sunkią padidėjusio jautrumo reakciją, reikia nutraukti Qtrilmet vartojimą, ją įvertinti ir skirti kitokį diabeto gydymą (žr. 4.8 skyrių).

Šlapimo takų infekcijos

SGLT2 inhibitoriai didina šlapimo takų infekcijų riziką (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus šlapimo takų infekcijos požymių ir simptomų, pacientą būtina nedelsiant ištirti ir esant reikalui gydyti.

Vartojant į rinką pateiktą dapaglifloziną ir kitų *SGLT2* inhibitorių, gauta pranešimų apie sunkias šlapimo takų infekcijas, įskaitant urosepsį ir pielonefritą, dėl kurių buvo būtina hospitalizacija. Gydyti pielonefritą ar urosepsį, būtina įvertinti poreikį laikinai nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą.

Senyvas amžius

Senyvų pacientų inkstų funkcijos sutrikimo tikimybė yra didesnė, jiems gali kilti ir didesnė skysčio tūrio sumažėjimo rizika. Be to, jie dažniau vartoja antihipertenzinių vaistinių preparatų, galinčių sumažinti skysčio tūrį ir (arba) sutrikdyti inkstų funkciją (pvz., angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių [AKFI], angiotenzino-II 1 tipo receptorių blokatorių [ARB]). Dėl to skiriant Qtrilmet reikia atsižvelgti į inkstų funkciją ir skysčio tūrio sumažėjimo riziką. Senyviems pacientams taikomos tokios pačios inkstų funkcijos stebėjimo rekomendacijos kaip ir visiems kitiems (žr. 4.2, 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Nepageidaujamų reakcijų, susijusių su skysčio tūrio sumažėjimu ir sutrikusia inkstų funkcija ar inkstų nepakankamumu, 65 metų ir vyresniems pacientams vartojant dapaglifloziną pasireiškė dažniau negu vartojant placebą (žr. 4.8 skyrių).

Odos sutrikimai

Ikiklinikinių toksikologinių saksagliptino tyrimų metu užfiksuota beždžionių galūnių odos opinių ir nekrozinų žaizdų (žr. 5.3 skyrių). Saksagliptino klinikinių tyrimų metu dažnesnių odos pažeidimų nenustatyta. DPP4 inhibitorių grupės vaistinius preparatus pateikus į rinką, gauta pranešimų apie išbėrimą. Apie išbėrimą taip pat pranešta kaip apie šio vaistinio preparato nepageidaujamą reakciją (žr. 4.8 skyrių). Dėl to tarp įprastinių cukrinio diabetu sergančių pacientų priežiūros priemonių rekomenduojama įtraukti stebėjimą dėl galimų odos pažeidimų, pvz., pūslių, išopėjimo ar išbėrimo.

Pūslinis pemfigoidas

Pateikus į rinką DPP4 inhibitorių, įskaitant saksagliptiną, gauta pranešimų apie pūslinį pemfigoidą, kai buvo būtina hospitalizacija. Dauguma užfiksuotų atvejų padėjo gydymas vietinio ar sisteminio poveikio imunosupresantais ir DPP4 inhibitorių vartojimo nutraukimas. Jei gydant saksagliptinu atsiranda pūslių arba erozijų ir įtariamas pūslinis pemfigoidas, tai būtina nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą ir įvertinti dermatologo konsultacijos poreikį, kad būtų nustatyta diagnozė ir paskirtas reikiamas gydymas (žr. 4.8 skyrių).

Širdies nepakankamumas

Dapagliflozino vartojimo I-II *NYHA* klasės širdies nepakankamumu sergantiems pacientams patirties yra nedaug. Dapagliflozino klinikinių tyrimų III-IV *NYHA* klasės širdies nepakankamumu sergantiems pacientams duomenų nėra. Yra tik saksagliptino vartojimo III-IV *NYHA* klasės širdies nepakankamumu sergantiems pacientams patirties.

SAVOR tyrimas parodė šiek tiek dažnesnes saksagliptino vartojusių pacientų hospitalizacijas dėl širdies nepakankamumo negu vartojusių placebo, tačiau priežastinio ryšio nenustatyta (žr. 5.1 skyrių). Papildoma analizė skirtingo poveikio įvairių *NYHA* klasių širdies nepakankamumu sergantiems pacientams neparodė.

Pacientams, turintiems hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo rizikos veiksnių (pvz., jeigu anamnezėje užfiksuotas širdies nepakankamumas arba vidutinis ar sunkus inkstų nepakankamumas),

vartojant Qtrilmet būtinos atsargumo priemonės. Juos būtina informuoti apie širdies nepakankamumo simptomus ir būtinybę nedelsiant pranešti juos pajutus.

Artralgija

DPP4 inhibitorius pateikus į rinką, gauta pranešimų apie sąnarių skausmą, kuris gali būti stiprus (žr. 4.8 skyrių). Jis susilpnėdavo nutraukus šių vaistinių preparatų vartojimą ir kai kuriems pacientams atsinaujino vėl pradėjus vartoti tą patį arba kitą DPP4 inhibitorių. Pradėjus gydymą, sąnarių skausmas gali pasireikšti greitai arba gydžius ilgiau. Pradėjus stipriai skaudėti sąnarius, dėl tolesnio gydymo reikia spręsti individualiai.

Pacientams, kurių imuninės sistemos funkcija sutrikusi

Pacientų, kurių imuninės sistemos funkcija sutrikusi (pvz., po organų persodinimo ar sergančių žmogaus imunodeficitu sindromu), į saksagliptino klinikinių tyrimų programą neįtraukta. Qtrilmet saugumo ir veiksmingumo pobūdis jiems neištyrtas.

Kojų amputacijos

Tęsimų ilgalaikių kito SGLT2 inhibitoriaus klinikinių tyrimų metu teko dažniau amputuoti kojas ar jų dalis, ypač pirštus. Ar toks poveikis yra būdingas visai šių vaistinių preparatų grupei, nėra žinoma. Šį vaistinį preparatą vartojančius pacientus (kaip ir visus kitus sergančius diabetu) svarbu konsultuoti dėl įprastinės profilaktinės pėdų priežiūros.

Vartojimas kartu su insulinu ar jo sekreciją stimuliuojančiais vaistiniais preparatais, sukeliančiais hipoglikemiją

Saksagliptinas ir dapagliflozinas, vartojami atskirai vienas nuo kito, gali padidinti insulino ar jo sekreciją stimuliuojančių vaistinių preparatų (sulfonilkarbamidų) keliamą hipoglikemijos riziką. Vartojant vien metforminą, įprastinėmis sąlygomis hipoglikemijos nebūna, tačiau ji gali pasireikšti kartu vartojant kitų gliukozės koncentracijos mažinamųjų vaistinių preparatų. Dėl to gali tekti sumažinti insulino ar jo sekreciją stimuliuojančio vaistinio preparato kartu vartojamo su Qtrilmet dozę, kad būtų mažesnė hipoglikemijos rizika (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Operacijos

Qtrilmet vartojimą reikia nutraukti prieš operaciją su bendrąja, spinaline arba epidurine nejautra. Jį galima atnaujinti praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po operacijos arba maitinimo per burną atnaujinimo, jeigu tyrimai rodo, kad inkstų funkcija yra stabili.

Jodo kontrastinių medžiagų vartojimas

Į kraujagysles suleistos jodo kontrastinės medžiagos gali sukelti nefropatiją, dėl kurios gali kauptis metforminas ir padidėti pieno rūgšties acidozės rizika. Qtrilmet vartojimą reikia nutraukti iš anksto arba prieš pat vizualizacijos procedūrą. Jį vėl galima vartoti praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po procedūros, pakartotinai ištyrus inkstų funkciją ir nustačius, kad ji stabili (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Hematokrito rodiklio padidėjimas

Užfiksuota hematokrito rodiklio padidėjimo atvejų vartojant dapaglifloziną (žr. 4.8 skyrių), todėl būtinos atsargumo priemonės, jeigu jis jau yra padidėjęs.

Laboratoriniai šlapimo tyrimai

Dėl dapagliflozino veikimo mechanizmo gliukozės mėginys jį vartojančių pacientų šlapime būna teigiamas.

Vartojimas kartu su pioglitazonu

Priežastinis ryšys tarp dapagliflozino vartojimo ir šlapimo pūslės vėžio yra mažai tikėtinas (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius), bet dėl atsargumo Qtrilmet nerekomenduojama vartoti kartu su pioglitazonu. Turimi pioglitazono epidemiologiniai duomenys leidžia manyti, kad jis šiek tiek padidina šlapimo pūslės vėžio riziką diabetu sergantiems pacientams.

Vartojimas kartu su stipriai veikiančiais CYP3A4 induktoriais

Kartu vartojami CYP3A4 induktoriai (pvz., gliukokortikoidai, beta 2 agonistai, diuretikai, karbamazepinas, deksametazonas, fenobarbitalis, fenitoinas, rifampicinas) gali susilpninti gliukozės koncentraciją mažinantį Qtrilmet poveikį. Kartu vartojant stipriai veikiančių CYP3A4/5 induktorių, glikemijos kontrolę būtina tikrinti, ypač iš pradžių (žr. 4.5 skyrių).

1,5-anhidroglucitolio (1,5-AG) mėginio duomenų iškraipymas

1,5-AG mėginys glikemijos reguliacijai tirti nerekomenduojamas, nes vartojant SGLT2 inhibitorių jo duomenys būna nepatikimi. Glikemijos reguliaciją patartina tirti kitais būdais.

Laktozė

Šių tablečių sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Atlikti atskirų Qtrilmet veikliųjų medžiagų sąveikos tyrimai.

Farmakodinaminė sąveika

Nerekomenduojami deriniai

Alkoholis

Apsinuodijimas alkoholiu didina pieno rūgšties acidozės riziką, ypač badaujant, prastai maitinantis ar esant sutrikusiai kepenų funkcijai dėl šio vaistinio preparato veikliosios medžiagos metformino poveikio (žr. 4.4 skyrių). Reikia vengti kartu vartoti alkoholio ir vaistinių preparatų, kurių sudėtyje jo yra.

Jodo kontrastinės medžiagos

Į kraujagysles suleistos jodo kontrastinės medžiagos gali sukelti nefropatiją, dėl kurios gali kauptis metforminas ir padidėti pieno rūgšties acidozės rizika. Qtrilmet vartojimą reikia nutraukti iš anksto arba prieš pat vizualizacijos procedūrą. Jį vėl galima vartoti praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po procedūros, pakartotinai ištyrus inkstų funkciją ir nustačius, kad ji stabili (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Deriniai, kuriuos vartojant reikia atsargumo priemonių

Gliukokortikoidams (vartojamiems sisteminiais ir lokaliais būdais), beta 2 agonistams ir diuretikams yra būdingas gliukozės koncentraciją kraujyje didinantis poveikis. Reikia informuoti apie tai pacientą, dažniau tirti gliukozės koncentraciją kraujyje (ypač pradedant vartoti šių vaistinių preparatų) ir stebėti, ar nesutriko gliukozės koncentracijos kraujyje kontrolė, nepasireiškė hipoglikemija. Esant reikalui, būtina koreguoti gliukozės kiekį kraujyje mažinančio vaistinio preparato dozę kartu vartojant ir baigus vartoti kurį nors iš minėtų vaistinių preparatų.

Kai kurie vaistiniai preparatai (pvz., NVNU, įskaitant selektyvius ciklooksigenazės [COX] II inhibitorius, AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių blokatoriai ir diuretikai, ypač kilpiniai) gali

pabloginti inkstų funkciją ir dėl to padidinti pieno rūgšties acidozės riziką. Pradedant vartoti arba vartojant tokius vaistinius preparatus kartu su metforminu, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją.

Diuretikai

Dapagliflozino ir tiazidinių bei kilpinių diuretikų diurezinis poveikis gali sumuotis, todėl gali padidėti dehidratacijos ir hipotenzijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, sukeliančiais hipoglikemiją

Saksagliptinas ir dapagliflozinas, vartojami atskirai vienas nuo kito, gali padidinti insulino ar jo sekreciją stimuliuojančių vaistinių preparatų keliamą hipoglikemijos riziką. Vartojant vien metforminą, įprastinėmis sąlygomis hipoglikemijos nebūna, tačiau ji gali pasireikšti kartu vartojant kitų gliukozės koncentracijos mažinančių vaistinių preparatų. Dėl to gali tekti sumažinti insulino ar jo sekreciją stimuliuojančio vaistinio preparato dozę, kad kartu vartojant Qtrilmet hipoglikemijos rizika būtų mažesnė (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Farmakokinetinė sąveika

Metforminas

Metforminas išskiriamas su šlapimu nepakitęs. Jo metabolitų žmogaus organizme neidentifikuota.

Saksagliptinas

Saksagliptino metabolizmui svarbiausias yra citochromas P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozinas

Pagrindinis dapagliflozino metabolizmo būdas – konjugacija su glukuronidu, kurią katalizuoja uridino difosfato (UDF) glukuronoziltransferazė 1A9 (UGT1A9).

Kitų vaistinių preparatų įtaka metformino, saksagliptino ir dapagliflozino poveikiui

Metforminas

Klinikai reikšmingos sąveikos nenustatyta.

Saksagliptinas

Saksagliptino ir CYP3A4/CYP3A5 induktorių, išskyrus rifampiciną (pvz., karbamazepino, deksametazono, fenobarbitalio, fenitoino) vartojimas kartu netirtas ir gali sukelti saksagliptino koncentracijos plazmoje sumažėjimą bei jo pagrindinio metabolito koncentracijos plazmoje padidėjimą. Saksagliptiną vartojant kartu su stipriais CYP3A4/5 induktoriais, reikia atidžiai vertinti glikemijos kontrolę.

Kartu vartojant stiprų CYP3A4/5 induktorių rifampiciną, saksagliptino C_{max} sumažėjo 53 %, AUC – 76 %. Vis dėlto rifampicinas neturėjo įtakos aktyvaus metabolito ekspozicijai ir plazmos DPP4 aktyvumo slopinimui dozavimo intervalo ribose (žr. 4.4 skyrių).

Kartu vartojant vidutinio stiprumo CYP3A4/5 inhibitorių diltiazemą, saksagliptino C_{max} padidėjo 63 %, AUC – 2,1 karto, o jo aktyvaus metabolito atitinkamos reikšmės sumažėjo atitinkamai 44 % ir 34 %. Šie farmakokinetikos pokyčiai klinikinės reikšmės neturi, dėl jų dozės koreguoti nereikia.

Kartu vartojant stiprų CYP3A4/5 inhibitorių ketokonazolą, saksagliptino C_{max} padidėjo 62 %, AUC – 2,5 karto, o jo aktyvaus metabolito atitinkamos reikšmės sumažėjo atitinkamai 95 % ir 88 %. Šie farmakokinetikos pokyčiai klinikinės reikšmės neturi, dėl jų dozės koreguoti nereikia.

Sveikų savanorių tyrimų metu dapagliflozinas, metforminas, glibenklamidas, pioglitazonas, digoksinas, diltiazemas, simvastatinas, omeprazolas, antacidiniai vaistiniai preparatai bei famotidinas reikšmingos įtakos saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito farmakokinetikai neturėjo.

Dapagliflozinas

Kartu vartojant dapaglifloziną ir rifampiciną (uridino 5'-difosfo-gliukuronoziltransferazės [UGT] ir CYP3A4/5 induktorių), nustatyta 22 % sumažėjusi dapagliflozino sisteminė ekspozicija (AUC), tačiau nebuvo kliniškai reikšmingo poveikio gliukozės kiekiui, išskiriamam su šlapimu per 24 val. Dozės koreguoti nerekomenduojama. Kliniškai reikšmingo kitų induktorių (pvz., karbamazepino, fenitoino, fenobarbitalio) poveikio nesitikima.

Kartu vartojant mefenamo rūgštį, kuri slopina UGT1A9, nustatyta 55 % padidėjusi dapagliflozino sisteminė ekspozicija, tačiau nebuvo kliniškai reikšmingo poveikio gliukozės kiekiui, išskiriamam su šlapimu per 24 val.

Saksagliptinas, metforminas, pioglitazonas, sitagliptinas, glimepiridas, voglibozė, hidrochlorotiazidas, bumetanidas, valsartanas ir simvastatinas neturėjo reikšmingos įtakos dapagliflozino farmakokinetikai.

Metformino, saksagliptino ir dapagliflozino įtaka kitų vaistinių preparatų poveikiui

Metforminas

Organinių katijonų nešikliai (angl. organic cation transporters, OCT)

Metforminas yra abiejų nešiklių (OCT1 ir OCT2) substratas.

Metforminą vartojant kartu su

- OCT1 inhibitoriais (pvz., verapamilium), gali sumažėti metformino veiksmingumas;
- OCT1 induktoriais (pvz., rifampicinu), gali padidėti virškinimo trakte absorbuojamas metformino kiekis ir veiksmingumas;
- OCT2 inhibitoriais (pvz., cimetidinu, dolutegraviru, ranolazinu, trimetoprimu, vandetanibu, izavukonazolu) gali sumažėti metformino eliminacija per inkstus ir padidėti jo koncentracija plazmoje;
- OCT1 ir OCT2 inhibitoriais (pvz., krizotinibu, olaparibu) gali pakisti metformino veiksmingumas ir eliminacija per inkstus.

Šiuos vaistinius preparatus vartojant kartu su metforminu, būtinos atsargumo priemonės (ypač jei sutrikusi inkstų funkcija), nes gali padidėti metformino koncentracija plazmoje (žr. 4.4 skyrių).

Saksagliptinas

Saksagliptinas neturėjo reikšmingos įtakos dapagliflozino, metformino, glibenklamido (CYP2C9 substrato), pioglitazono (CYP2C8 [pagrindinis fermentas] ir CYP3A4 [antraeilis] substrato), digoksino (P-gp substrato), simvastatino (CYP3A4 substrato), sudėtinių geriamųjų kontraceptikų veikliųjų medžiagų (etinilestradiolio ir norgestimato), diltiazemo ir ketokonazolo farmakokinetikai.

Dapagliflozinas

Sąveikos sveikų žmonių organizme tyrimų, kurių dauguma buvo vienos dozės dizaino, metu dapagliflozinas neturėjo reikšmingos įtakos saksagliptino, metformino, pioglitazono (CYP2C8 [pagrindinis fermentas] ir CYP3A4 [antraeilis] substrato), sitagliptino, glimepirido (CYP2C9 substrato), hidrochlorotiazido, bumetanido, valsartano, digoksino (P-gp substrato) ir varfarino (CYP2C9 substrato S-varfarino) farmakokinetikai bei koaguliaciją slopinančiam varfarino poveikiui (vertinant pagal tarptautinį normalizuotą santykį). Kartu su CYP3A4 substratu simvastatinu pavartojus vieną 20 mg dapagliflozino dozę, simvastatino AUC padidėjo 19 %, o simvastatino rūgšties AUC – 31 %. Šis simvastatino ir simvastatino rūgšties ekspozicijos padidėjimas kliniškai reikšmingu nelaikomas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Šio vaistinio preparato ir jo komponentų (metformino hidrochlorido, saksagliptino, dapagliflozino) vartojimas nėščioms moterims netirtas. Gyvūnų tyrimai parodė didelių saksagliptino dozių toksinį

poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Žiurkių tyrimai parodė toksinį dapagliflozino poveikį inkstų vystymuisi laikotarpiu, atitinkančiu antrą ir trečią žmogaus nėštumo trimestrus (žr. 5.3 skyrių). Nedidelis metformino vartojimo nėščioms moterims duomenų kiekis apsigimimų rizikos padidėjimo nerodo. Metformino tyrimai kenksmingo poveikio gyvūnų vaikingumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar vėlesniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu Qtrilmet vartoti negalima. Nustačius, kad moteris pastojo, šio vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti.

Jei pacientė planuoja pastoti arba yra nėščia, tai gydyti diabetą rekomenduojama ne šiuo vaistiniu preparatu, bet insulinu siekiant palaikyti kiek įmanoma artimesnę normaliai gliukozės koncentraciją kraujyje tokiu būdu sumažinant vaisiaus apsigimimų, susijusių su nenormalia gliukozės koncentracija kraujyje, riziką.

Žindymas

Truputis metformino patenka į moters pieną. Rizikos naujagimiams ar kūdikiams galimybės atmesti negalima. Ar saksagliptino ir dapagliflozino ir (arba) jų metabolitų išskiriama į moters pieną, nėra aišku. Gyvūnų tyrimai parodė saksagliptino ir (arba) jo metabolito išskyrimą pieną. Turimi farmakodinamikos ir toksikologinių gyvūnų tyrimų duomenys rodo dapagliflozino ir (ar) jo metabolitų išskyrimą į pieną bei farmakologinį poveikį žindomiems jaunikliams (žr. 5.3 skyrių).

Žindymo laikotarpiu šio vaistinio preparato vartoti negalima.

Vaisingumas

Šio vaistinio preparato ir jo komponentų (metformino hidrochlorido, saksagliptino, dapagliflozino) poveikis žmonių vaisingumui netirtas. Nustatytas pastebimai toksiškai veikiančių didelių saksagliptino dozių poveikis žiurkių patinų ir patelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Jokia tirta dapagliflozino dozė žiurkių patinų ir patelių vaisingumo neveikė. Metformino tyrimai toksinio poveikio gyvūnų reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Qtrilmet gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Vairuojant ar valdant mechanizmus reikia atsižvelgti į tai, kad saksagliptino tyrimų metu yra buvę galvos svaigimo atvejų. Be to, pacientus, kurie šio vaistinio preparato vartoja kartu su kitais, mažinančiais gliukozės koncentraciją ir sukeliančiais hipoglikemiją (pvz., insulinu arba sulfonilkarbamidais), reikia įspėti apie hipoglikemijos pavojų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai užfiksuotos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su Qtrilmet, yra viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (labai dažnos), hipoglikemija vartojant kartu su SK (labai dažna), virškinimo sutrikimų simptomai (labai dažni) ir šlapimo takų infekcijos (dažnos). Retais atvejais gali pasireikšti diabetinė ketoacidozė, labai retais – pieno rūgšties acidozė (žr. 4.4 skyrių).

Vertinant metformino, saksagliptino ir dapagliflozino derinio saugumą pažymėtina, kad jo nepageidaujamos reakcijos yra panašios į atskirų komponentų.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Saugumo vertinimas pagrįstas bendrais 3 placebo kontroliuotų 3 fazės klinikinių tyrimų duomenimis. Jų metu iki 52 savaičių gydyti 1169 pacientai, iš kurių 492 vartojo 5 mg saksagliptino, 10 mg

dapagliflozino ir metformino derinį (žr. 5.1 skyrių). Papildomų saugumo duomenų gauta atskirų veikliųjų medžiagų klinikinių tyrimų ir poregistracinių saugumo tyrimų metu bei stebint į rinką pateiktų vaistinių preparatų poveikį. Su Qtrilmet susijusios nepageidaujamos reakcijos pateikiamos 1 lentelėje. Jos sugrupuotos pagal organų sistemų grupes ir dažnį. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnai ($\geq 1/10$), dažnai ($\geq 1/100$ ir $< 1/10$), nedažnai ($\geq 1/1000$ ir $< 1/100$), retai ($\geq 1/10\,000$ ir $< 1/1000$), labai retai ($\geq 1/100\,000$ ir $< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Qtrilmet nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Organų sistemų grupė	Labai dažnai	Dažnai ^A	Nedažnai ^B	Retai	Labai retai	Nežinomo dažnio
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija ^{¶1}	Šlapimo takų infekcija ^{#¶2} , vulvovaginitas, balanitas ir susijusios genitalijų infekcijos ^{#3} , gastroenteritas ^{¶D}	Grybelių infekcija [#]		Tarpvietės nekrozinis fascitas (<i>Fournier gangrena</i>) ^{#C,7}	
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjusio jautrumo reakcijos ^{¶C}	Anafilaksinės reakcijos, įskaitant anafilaksinį šoką ^{¶C}		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipoglikemija ^{D#¶} (kartu vartojant SK)	Dislipidemija ^{#4}	Sumažėjęs kraujo tūris ^{#F} , troškulys [#]	Diabetinė ketoacidozė ^{#,H,7}	Laktatinė acidozė [§] , vitamino B ₁₂ stygius ^{§G}	
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas [¶] , Galvos svaigimas [¶]				
Virškinimo trakto sutrikimai	Virškinimo trakto sutrikimų simptomai ^{§F}	Dispepsija ^{D□} , gastritas ^{D□} , sutrikęs skonis [§]	Vidurių užkietėjimas [#] , sausa burna [#] , pankreatitas ^{¶C}			
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai					Kepenų funkcijos sutrikimai [§] , hepatitas [§]	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Dizurija [#] , poliurija ^{#D,5}	Nokturija [#] , sutrikusi inkstų funkcija [#]			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas ^{#¶6}	Dermatitas ^{¶C} , niežulys ^{¶C} , dilgėlinė ^{¶C}	Angioedema ^{¶C}	Eritema [§]	Pūslinis pemfigoidas ^{C,7}
Skeleto, raumenų ir jungiamojo		Artralgija [□] , nugaros				

Organų sistemų grupė	Labai dažnai	Dažnai ^A	Nedažnai ^B	Retai	Labai retai	Nežinomo dažnio
audinio sutrikimai		skausmas [#] , mialgija ^{D □}				
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			Erektilinė disfunkcija [□] , genitalijų niežulys [#] , vulvovaginalinis niežulys [#]			
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis ^{†D} , periferinė edema ^{†D}				
Tyrimai		Sumažėjęs kreatinino inkstų klirensas [#] , padidėjęs hematokritas ^{#E}	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje [#] , padidėjusi šlapalo koncentracija kraujyje [#] , sumažėjęs kūno svoris [#]			

Užfiksuota dapagliflozino nepageidaujama reakcija.

† Užfiksuota saksagliptino nepageidaujama reakcija.

§ Užfiksuota metformino nepageidaujama reakcija.

□ Užfiksuota saksagliptino ir metformino derinio nepageidaujama reakcija.

^A Nepageidaujamos reakcijos, išskyrus sutrikusį skonį, užfiksuotos $\geq 2\%$ saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinį vartojusių tiriamųjų bendroje saugumo analizės duomenų bazėje. Bendroje saugumo analizės duomenų bazėje užfiksuotos $< 2\%$ tiriamųjų yra pagrįstos atskirų vienos veikliosios medžiagos komponentų duomenimis.

^B Visų nedažnų nepageidaujamų reakcijų dažniai nurodyti remiantis atskirų šio vaistinio preparato komponentų duomenimis.

^C Ši nepageidaujama reakcija užfiksuota stebint į rinką pateiktų saksagliptino arba dapagliflozino poveikį.

^D Nepageidaujamos reakcijos, užfiksuotos $\geq 2\%$ tiriamųjų, vartojusių bet kurį atskirą komponentą, ir $\geq 1\%$ dažniau negu vartojant placebą, bet neįtrauktos į bendrą saugumo duomenų analizę.

^E Hematokrito rodiklis $> 55\%$ užfiksuotas 1,3 % 10 mg dapagliflozino ir 0,4 % placebą vartojusių tiriamųjų.

^F Virškinimo sutrikimų simptomų (pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas ir apetito stoka) dažniausiai pasireiškia pradedant gydymą. Dauguma atvejų jie praeina savaime.

^G Ilgalais metformino vartojimas yra susijęs su sumažėjusia vitamino B₁₂ absorbcija, dėl kurios labai retais atvejais gali pasireikšti kliniškai reikšmingas vitamino B₁₂ stygius. Nustačius megaloblastinę anemiją, rekomenduojama įvertinti šios priežasties galimybę.

^H Užfiksuota poveikio kardiovaskulinėms komplikacijoms 2 tipo diabetu sergantiems pacientams tyrimo metu. Nurodytas dažnis per metus.

¹ Viršutinių kvėpavimo takų infekcija apima šiuos pasirinktinius terminus: nazofaringitas, gripas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, faringitas, sloga, sinusitas, bakterinis faringitas, tonzilitas, ūminis tonzilitas, laringitas, virusinis faringitas ir virusinė viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

² Šlapimo takų infekcija apima šiuos pasirinktinius terminus: šlapimo takų infekcija, *Escherichia* sukelta šlapimo takų infekcija, pielonefritas ir prostatitas.

³ Vulvovaginitas, balanitas ir susijusios genitalijų infekcijos apima šiuos pasirinktinius terminus: vulvovaginalinė grybelių infekcija, balanopostitas, grybelinė genitalijų infekcija, makšties infekcija ir vulvovaginitas.

⁴ Dislipidemija apima šiuos pasirinktinius terminus: dislipidemija, hiperlipidemija, hipercholesterolemija ir hipertrigliceridemija.

⁵ Poliurija apima šiuos pasirinktinius terminus: poliurija, polakiurija.

- ⁶ Išbėrimas užfiksuotas stebint į rinką pateiktų saksagliptino ir dapagliflozino poveikį. Dapagliflozino klinikinių tyrimų metu užfiksuotų nepageidaujamų reakcijų pasirinktiniai terminai dažnio eile: išbėrimas, išplitęs išbėrimas, niežintis išbėrimas, išbėrimas dėmėmis, išbėrimas dėmėmis ir mazgeliais, išbėrimas pūlinėliais, išbėrimas pūslelėmis ir eriteminis išbėrimas.
- ⁷ Žr. 4.4 skyrių.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hipoglikemija

Bendros saugumo analizės duomenimis, bendras hipoglikemijos (visų užfiksuotų reiškinių, įskaitant nustatytus centrinėje laboratorijoje, kai gliukozės koncentracija nevalgius buvo $\leq 3,9$ mmol/l) dažnis 10 mg dapagliflozino, 5 mg saksagliptino ir metformino derinio grupės tiriamiesiems buvo 2,0 %, saksagliptino ir metformino derinio grupės – 0,6 %, o dapagliflozino ir metformino derinio grupės – 2,3 %.

24 savaičių tyrimo metu saksagliptino, dapagliflozino ir metformino (su arba be SK) derinį lyginus su insulino ir metformino deriniu (su arba be SK), bendras hipoglikemijos dažnis kartu SK nevartojusiems pacientams saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio grupėje buvo 12,7 %, insulino – 33,1 %. Bendras hipoglikemijos dažnis dviejų 52 savaičių tyrimų metu lyginus sudėtinio gydymo ir glimepirido (SK) poveikį buvo: pirmojo tyrimo metu – 4,2 % saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio, 27,9 % glimepirido ir metformino derinio bei 2,9 % dapagliflozino ir metformino derinio grupėje; antrojo tyrimo metu – 18,5 % saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio bei 43,1 % glimepirido ir metformino derinio grupėje.

Sumažėjęs skysčio tūris

Bendros saugumo analizės duomenimis, sumažėjusio skysčio tūrio reiškiniai (hipotenzija, dehidratacija, hipovolemija) atspindėjo dapagliflozino poveikį. Jų užfiksuota 2 saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio grupės (0,4 %) (vienas sunkus sinkopės nepageidaujamas reiškinys ir vienas sumažėjusios diurezės nepageidaujamas reiškinys) bei 3 dapagliflozino ir metformino derinio grupės tiriamiesiems (0,9 %) (2 sinkopės nepageidaujami reiškiniai ir vienas hipotenzijos).

Susilpnėjusi inkstų funkcija

Metformino, saksagliptino ir dapagliflozino derinys. Bendros Qtrilmet saugumo analizės duomenimis, nepageidaujamų reiškinių, susijusių su inkstų funkcijos susilpnėjimu, dažnis saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientams buvo 2,0 %, saksagliptino ir metformino derinio – 1,8 %, o dapagliflozino ir metformino derinio – 0,6 %. Inkstų funkcijos sutrikimo nepageidaujamų reiškinių patyrusių tiriamųjų pradinis vidutinis aGFG buvo mažesnis ($61,8$ ml/min./ $1,73$ m²) negu bendros populiacijos ($93,6$ ml/min./ $1,73$ m²). Dauguma reiškinių buvo laikomi nesunkiais, lengvo ar vidutinio intensyvumo ir vėliau praėjo. Saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientų vidutinio aGFG, palyginus su pradiniu, pokytis po 24 savaičių buvo minus $1,17$ ml/min./ $1,73$ m², saksagliptino ir metformino derinio – minus $0,46$ ml/min./ $1,73$ m², o dapagliflozino ir metformino derinio – plus $0,81$ ml/min./ $1,73$ m².

Dapagliflozinas. Vartojant vieno komponento dapagliflozino preparatus, užfiksuota nepageidaujamų reakcijų, susijusių su padidėjusia kreatinino koncentracija. Kreatinino koncentracijos padidėjimas dažniausiai būdavo trumpalaikis nepaisant tolesnio gydymo arba praeidavo jį nutraukus.

Vulvovaginitas, balanitas ir susijusios genitalijų infekcijos

Bendroje saugumo analizės duomenų bazėje užfiksuotos vulvovaginito, balanito ir susijusių genitalijų infekcijų nepageidaujamos reakcijos atspindi dapagliflozino saugumo pobūdį. Genitalijų infekcijos nepageidaujamų reakcijų užfiksuota 3,0 % saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio, 0,9 % saksagliptino ir metformino derinio bei 5,9 % dapagliflozino ir metformino derinio grupės tiriamųjų. Dauguma (84 %) atvejų genitalijų infekcijos nepageidaujamų reakcijų užfiksuota moterims, jos buvo

mažo arba vidutinio intensyvumo bei pasireiškė vienintelį kartą. Dauguma tokių pacientų ar pacienčių toliau tęsė gydymą.

Tarpvietės nekrozuojantis fascitas (Fournier gangrena)

Vartojant į rinką SGLT2 pateiktų inhibitorių, įskaitant dapaglifloziną, gauta pranešimų apie tarpvietės nekrozuojančio fascito (dar vadinamo Fornjė (Fournier) gangrena) atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Dapagliflozino poveikio kardiovaskulinėms baigtims tyrime dalyvavo 17 160 pacientų, sirgusių 2 tipo cukriniu diabetu. Ekspozicijos trukmės mediana buvo 48 mėn., iš viso užfiksuoti 6 Fornjė gangrenos atvejai (1 dapagliflozino grupėje ir 5 – placebo).

Diabetinė ketoacidozė

Dapagliflozino poveikio kardiovaskulinėms komplikacijoms tyrimo metu (vartojimo laikotarpio mediana buvo 48 mėn.) DKA reiškinių užfiksuota 27 dapagliflozino 10 mg ir 12 placebo grupės pacientų. Užfiksuoti reiškiniai tolygiai pasiskirstė tyrimo laikotarpiu. 22 iš 27 dapagliflozino grupės pacientų, patyrusių DKA reiškinių, tuo metu vartojo insuliną. DKA pasireiškimą skatino tokie faktoriai, kokių ir reikėtų tikėtis 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Šlapimo takų infekcijos

Bendros saugumo analizės duomenimis, šlapimo takų infekcijų dažnis visose 3 gydymo grupėse buvo subalansuotas: jų pasireiškė 5,7 % saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio, 7,4 % saksagliptino ir metformino derinio bei 5,6 % dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientų. Vienam saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientui pasireiškė sunkus pielonefrito nepageidaujamas reiškinys, dėl kurio gydymas buvo nutrauktas. Dauguma (81 %) atvejų šlapimo takų infekcijų užfiksuota moterims, jos buvo mažo arba vidutinio intensyvumo bei pasireiškė vienintelį kartą, dauguma tokių pacientų ar pacienčių toliau tęsė gydymą.

Piktybiniai navikai

Saksagliptino ir dapagliflozino derinys. 3 tiriamiesiems, įtrauktiems į bendrą saugumo analizę, užfiksuota piktybinių ir nepatikslintų navikų. Tarp jų buvo skrandžio navikas, kasos vėžys su metastazėmis kepenyse ir invazinė krūties latakų karcinoma saksagliptino, dapagliflozino ir metformino grupės pacientams. Įvertinus trumpą latentinį periodą nuo pirmojo vaistinio preparato vartojimo ir naviko diagnozės nustatymo, priežastinis ryšys su bet kuria konkrečia naviko rūšimi nelaikomas tikėtinu.

Dapagliflozinas. Paėmus 21 tyrimo aktyviai ir placebo kontroliuotas grupes, bendra tiriamųjų, kuriems rasta piktybinių ar nepatikslintų navikų, dalis dapagliflozino ir placebo ar lyginamojo vaistinio preparato grupėse buvo panaši (1,50 %). Gyvūnų tyrimų metu kancerogeniškumo ar mutageniškumo signalų negauta (žr. 5.3 skyrių). Įvertinus įvairių organų sistemų įvairių navikų atvejus nustatyta, kad kai kurių navikų (šlapimo pūslės, prostatos, krūties) santykinė rizika, susijusi su dapagliflozinu, buvo > 1, o kai kurių (pvz., kraujo ir limfinės sistemos, kiaušidžių, inkstų takų) < 1 (t.y. nenustatyta bendro navikų rizikos padidėjimo, susijusio su dapagliflozinu). Jokioje kitoje organų sistemoje statistiškai reikšmingo rizikos padidėjimo ar sumažėjimo nenustatyta. Atsižvelgiant į navikinių radinių nebuvimą ikiklinikinių tyrimų metu ir trumpą latentinį periodą nuo pirmojo vaistinio preparato vartojimo iki naviko diagnozės nustatymo, priežastinis ryšys nelaikomas tikėtinu. Skirtingą krūties, šlapimo pūslės ir prostatos navikų skaičių reikia vertinti atsargiai, šis klausimas bus toliau nagrinėjamas poregistracinių tyrimų metu.

Laboratoriniai duomenys

Sumažėjęs limfocitų skaičius

Saksagliptinas. Vykdamas saksagliptino klinikinių tyrimų programą, nustatytas nežymus (maždaug 100 ląstelių mikrolitre) absoliutaus limfocitų skaičiaus sumažėjimas palyginus su placebo grupe.

Vaistinių preparatą vartojant kasdien iki 102 savaičių, vidutinis absoliutus limfocitų skaičius išliko stabilus. Šis vidutinio absoliutaus limfocitų skaičiaus sumažėjimas nebuvo susijęs su kliniškai reikšmingomis nepageidaujamomis reakcijomis.

Lipidų koncentracijos

3 atskirų tyrimų, įtrauktų į bendrą analizę, duomenys rodo saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio grupių pacientų polinkį bendro cholesterolio (nuo 0,4 % iki 3,8 %), MTL cholesterolio (nuo 2,1 % iki 6,9 %) ir DTL cholesterolio (nuo 2,3 % iki 5,2 %) koncentracijų (jos suapvalintos iki dešimtųjų dalių), palyginus su pradinėmis, vidutiniam procentiniam padidėjimui bei trigliceridų koncentracijos, palyginus su pradine, vidutiniam procentiniam sumažėjimui (pokytis nuo -3,0 % iki -10,8 %).

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

1007 iš 1169 (86,1 %) tiriamųjų įtrauktų į bendrą 3 klinikinių tyrimų saugumo duomenų bazę, buvo jaunesni kaip 65 metų, 162 (13,9 %) 65 metų ir vyresni, o 9 (0,8 %) – 75 metų ir vyresni. Apskritai dažniausi nepageidaujami reiškiniai 65 metų ir vyresniems pacientams buvo panašūs kaip jaunesniems negu 65 metų. 65 metų ir vyresnių pacientų gydymo patirties yra mažai, o 75 metų ir vyresnių – labai mažai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus pradedamas atitinkamas palaikomasis gydymas atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę. Saksagliptinas ir jo pagrindinis metabolitas pašalinami hemodializės būdu (23 % dozės per 4 val.). Dapagliflozino šalinimas hemodializės būdu netirtas. Smarkiai perdozavus arba esant kitų rizikos veiksnių, metforminas gali sukelti pieno rūgšties acidozę. Pieno rūgšties acidozę reikia skubiai gydyti ligoninėje. Veiksmingiausias pieno rūgšties ir metformino šalinimo būdas yra hemodializė.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai diabetui gydyti, geriamųjų gliukozės koncentraciją mažinančių vaistų deriniai. ATC kodas – A10BD25.

Veikimo mechanizmas

Qtrilmet sudėtyje yra 3 hiperglikemiją mažinančios veikliosios medžiagos, kurios veikia skirtingais ir vienas kitą papildančiais mechanizmais, pagerindamos 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų glikemijos kontrolę – tai biguanidų grupės atstovas metformino hidrochloridas, DPP-4 inhibitorius saksagliptinas ir *SGLT2* inhibitorius dapagliflozinas.

Metforminas yra antihiperglikeminio poveikio biguanidas, kuris mažina gliukozės koncentraciją plazmoje (tiek bazinę, tiek po valgio). Jis nestimuliuoja insulino sekrecijos ir todėl nesukelia hipoglikemijos. Metforminas gali veikti trimis mechanizmais: slopinti gliukozės gamybą kepenyse (gliukoneogenezę ir glikogenolizę); šiek tiek didinti jautrumą insulinui, gerinti gliukozės pasisavinimą periferijoje ir jos panaudojimą raumenyse; lėtinti gliukozės absorbciją žarnose. Metforminas

stimuliuoja glikogeno sintezę ląstelėse, veikdamas glikogeno sintazę. Jis didina tam tikrų membraninių gliukozės nešiklių (GLUT-1 ir GLUT-4) pernešimo pajėgumą.

Saksagliptinas yra labai stipraus (K_i : 1.3 nM), selektyvaus, laikino, konkurencinio veikimo DPP-4 (inkretininius hormonus ardančio fermento) inhibitorius. Jam veikiant, priklausomai nuo gliukozės koncentracijos padidėja insulino sekrecija, todėl sumažėja gliukozės koncentracija kraujyje nevalgius ir po valgio.

Dapagliflozinas yra labai stipraus (K_i – 0,55 nM), selektyvaus ir laikino poveikio natrio ir gliukozės vienakrypčio nešiklio Nr. 2 (angl. *sodium-glucose co-transporter 2*, *SGLT2*) inhibitorius. Dapagliflozinas blokuoja išfiltruotos gliukozės reabsorbciją inkstų kanalėlių S1 segmente bei veiksmingai mažina gliukozės koncentraciją kraujyje priklausomai nuo gliukozės koncentracijos ir nepriklausomai nuo insulino. Dapagliflozinas mažina gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius ir po valgio, kadangi mažina gliukozės reabsorbciją inkstuose ir nulemia jos išskyrimą su šlapimu. Dėl *SGLT2* slopinimo padidėjus gliukozės išskyrimui su šlapimu, pasireiškia osmosinė diurezė ir gali sumažėti sistolinis AKS.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Fiksuotų metformino, saksagliptino ir dapagliflozino dozių derinio saugumas ir veiksmingumas 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiems įvertintas 5 randomizuotų, dvigubai aklų, aktyviai arba placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu. Atlikti 2 papildomo gydymo tyrimai, kurių metu saksagliptino ir metformino derinys buvo papildytas dapagliflozinu arba dapagliflozino ir metformino derinys – saksagliptinu (jie truko 24 savaites, po kurių gydymas ir stebėjimas tęsti dar 28 savaites). Vieno 24 savaičių trukmės tyrimo metu vertinta, kaip metformino poveikį papildė saksagliptino ir dapagliflozino derinys palyginus su vien saksagliptinu ir vien dapagliflozinu. Pirmojo iš dviejų patvirtinamųjų tyrimų metu vertinta kaip metformino poveikį pacientams, kurių glikemija tinkamai nekontroliuojama, papildė saksagliptino ir dapagliflozino derinys palyginus su glimepiridu. Kito tyrimo metu vertinta kaip metformino (su sulfonilkarbamidu arba be jo) poveikį pacientams, kurių glikemija tinkamai nekontroliuojama, papildė saksagliptino ir dapagliflozino derinys palyginus su insulinu glarginu.

Glikemijos kontrolė

Papildomas dapagliflozino vartojimas, kai saksagliptino ir metformino derinys reikiamos kontrolės neužtikrina

24 savaičių randomizuoto, dvigubai aklo, placebo kontroliuoto tyrimo su 28 savaičių tęsiniu metu lyginta, kaip 5 mg saksagliptino (DPP-4 inhibitoriaus) ir metformino derinio poveikį 2 cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kurių glikemijos kontrolė nepakankama ($HbA_{1c} \geq 7\%$ ir $\leq 10,5\%$), papildė 10 mg dapagliflozino ir placebo. 320 pacientų buvo randomizuota lygiomis dalimis kartu su saksagliptino ir metformino deriniu papildomai vartoti dapaglifloziną arba placebo. Gydymo grupės buvo proporcingai tinkamai subalansuotos pagal demografines, tiriamųjų savybes, ligos ypatybes ir medicininę anamnezę. Vidutinis amžius buvo 55,1 metų, 54,4 % pacientų sudarė moterys. Vidutinė sirgimo 2 tipo cukriniu diabetu trukmė įtraukiant į tyrimą buvo 7,6 metų, vidutinė pradinė HbA_{1c} koncentracija – 8,2 %. Visi pacientai bent 8 savaites iki įtraukimo į tyrimą vizito vartojo stabilią metformino dozę (1500 mg ar daugiau per parą). 101 pacientas bent 8 savaites iki įtraukimo vizito vartojo didžiausią DPP4 inhibitoriaus dozę, kuri paskui 8 savaitėms prieš įtraukiant į tyrimą buvo pakeista į 5 mg saksagliptino. Likę 219 pacientų pradėjo vartoti 5 mg saksagliptino likus 16 savaičių iki įtraukimo į tyrimą.

Po 24 savaičių nustatyta, kad saksagliptino ir metformino poveikiui papildyti vartojant dapaglifloziną HbA_{1c} koncentracija sumažėjo statistškai reikšmingai (p reikšmė $< 0,0001$) labiau negu tam tikslui vartojant placebo (žr. 2 lentelę). Po 24 savaičių nustatytas poveikis HbA_{1c} koncentracijai išliko ir po 52 savaičių. Koreguota vidutinė HbA_{1c} koncentracija, palyginus su pradine, dapagliflozino, saksagliptino ir metformino derinio grupės pacientams sumažėjo 0,74 % (95 % PI: -0,90, -0,57), o placebo, saksagliptino ir metformino derinio – padidėjo 0,07 % (95 % PI: -0,13, 0,27). Koreguotas

vidutinis pokytis pirmosios gydymo grupės pacientams po 52 savaitių buvo labiau neigiamas 0,81 % (95 % PI: -1,06, -0,55).

Papildomas saksagliptino vartojimas, kai dapagliflozino ir metformino derinys reikiamos kontrolės neužtikrina

Atliktas 24 savaitių randomizuotas dvigubai aklas placebo kontroliuotas tyrimas. Jo metu lygintas 5 mg saksagliptino ir placebo poveikis gydymui 10 mg dapagliflozino ir metformino deriniu papildyti 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kurių glikemijos kontrolė vartojant metforminą ir dapaglifloziną buvo nepakankama ($HbA_{1c} \geq 7\%$ ir $\leq 10,5\%$). 153 pacientai buvo randomizuoti į dapagliflozino ir metformino derinio poveikiui papildyti saksagliptinu bei 162 pacientai – dapagliflozino ir metformino derinio poveikiui papildyti placebo. Gydymo grupės buvo proporcingai tinkamai subalansuotos pagal demografines, tiriamųjų savybes, ligos ypatybes ir medicininę anamnezę. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 54,6 metų, 52,7 % pacientų sudarė moterys. Vidutinė sirgimo 2 tipo cukriniu diabetu trukmė įtraukiant į tyrimą buvo 7,7 metų, vidutinė pradinė HbA_{1c} koncentracija – 7,9 %. Pacientai vartojo stabilią metformino dozę (1500 mg ar daugiau per parą) bent 8 savaites iki įtraukimo vizito ir paskui 10 savaitių prieš įtraukiant į tyrimą buvo gydomi metformino ir 10 mg dapagliflozino deriniu.

Grupės, kuriai 10 mg dapagliflozino ir metformino derinys buvo papildytas 5 mg saksagliptino, pacientams po 24 savaitių HbA_{1c} koncentracija buvo sumažėjusi statistiškai reikšmingai (p reikšmė $< 0,0001$) labiau nei grupės, kuriai 10 mg dapagliflozino ir metformino derinys buvo papildytas placebo (žr. 2 lentelę). Po 24 savaitių nustatytas poveikis HbA_{1c} koncentracijai išliko ir po 52 savaitių. Po 52 savaitių koreguota vidutinė HbA_{1c} koncentracija, palyginus su pradine, saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientams buvo sumažėjusi 0,38 % (95 % PI: -0,53, -0,22), o placebo, dapagliflozino ir metformino derinio – padidėjusi 0,05 % (95 % PI: -0,11, 0,20). Koreguotas vidutinis koncentracijos pokytis pirmosios gydymo grupės pacientams po 52 savaitių buvo labiau neigiamas -0,42 % [95 % PI: -0,64, -0,20].

2 lentelė. Randomizuotų tiriamųjų HbA_{1c} koncentracijos, palyginus su pradine, pokytis po 24 savaitių atmetus duomenis po gelbstimojo gydymo (tyrimai Nr. MB102129 ir CV181168)

Veiksmingu o rodiklis	Sekinio gydymo papildymo klinikiniai tyrimai			
	Tyrimas MB102129		Tyrimas CV181168	
	5 mg saksagliptino ir metformino derinio papildymas 10 mg dapagliflozino (N = 160) [†]	Placebas, 5 mg saksagliptino ir metforminas (N = 160) [†]	10 mg dapagliflozino ir metformino derinio papildymas 5 mg saksagliptino (N = 153) [†]	Placebas, 10 mg dapagliflozino ir metforminas (N = 162) [†]
HbA_{1c} (%) po 24 savaitių*				
Pradinė (vidurkis)	8,24	8,16	7,95	7,85
Pokytis palyginus su pradine (koreguotas vidurkis [‡]) (95 % PI)	-0,82 (-0,96, 0,69)	-0,10 (-0,24, 0,04)	-0,51 (-0,63, -0,39)	-0,16 (-0,28, -0,04)

Poveikio HbA1c skirtumas		
Koreguotas vidurkis	-0,72	-0,35
(95 % PI)	(-0,91, -0,53)	(-0,52, -0,18)
p reikšmė	< 0,0001	< 0,0001

* Kartotų matavimų (angl. *longitudinal repeated measures*, LRM) analizė (naudoti duomenys iki gelbstimojo gydymo).

† N – randomizuotų ir gydytų pacientų, kuriems veiksmingumo rodiklis išmatuotas iš pradžių ir bent kartą vėliau, skaičius.

‡ Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis koreguotas pagal pradinę reikšmę.

Dalis pacientų, pasiekusių HbA1c < 7 %, tyrimų MB102129 ir CV181168 metu

Atliekant 10 mg dapagliflozino vartojimo 5 mg saksagliptino ir metformino derinio poveikiui papildyti tyrimą, po 24 savaičių HbA1c < 7,0 % buvo pasiekę daugiau 10 mg dapagliflozino, 5 mg saksagliptino ir metformino derinio negu placebo, 5 mg saksagliptino ir metformino derinio grupės pacientų – jų dalis buvo atitinkamai 38,0 % (95 % PI [30,9, 45,1]) ir 12,4 % (95 % PI [7,0, 17,9]). Po 24 savaičių nustatytas poveikis HbA1c koncentracijai išliko ir po 52 savaičių. Koreguotas tiriamųjų, po 52 savaičių pasiekusių HbA1c < 7,0 %, procentas buvo 29,4 % dapagliflozino, saksagliptino ir metformino bei 12,6 % placebo, saksagliptino ir metformino derinio grupėje. Koreguotas procentinis skirtumas po 52 savaičių tarp gydymo grupių buvo 16,8 %.

Atliekant 5 mg saksagliptino vartojimo 10 mg dapagliflozino ir metformino derinio poveikiui papildyti tyrimą, po 24 savaičių HbA1c < 7,0 % buvo pasiekę daugiau 5 mg saksagliptino, 10 mg dapagliflozino ir metformino derinio negu placebo, 10 mg dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientų – jų dalis buvo atitinkamai 35,3 % (95 % PI [28,2, 42,2]) ir 23,1 % (95 % PI [16,9, 29,3]). Po 24 savaičių nustatytas poveikis HbA1c koncentracijai išliko ir po 52 savaičių. Koreguotas tiriamųjų, po 52 savaičių turėjusių HbA1c < 7,0 %, procentas buvo 29,3 % saksagliptino, dapagliflozino ir metformino bei 13,1 % placebo, dapagliflozino ir metformino derinio grupėje. Po 52 savaičių koreguotas procentinis skirtumas tarp gydymo grupių buvo 16,2 %.

Pacientų, kurių glikemijos tinkamai nekontroliavo metforminas, gydymo papildymas 5 mg saksagliptino ir 10 mg dapagliflozino deriniu

Iš viso 534 antro tipo cukriniu diabetu sirgę suaugę pacientai, kurių glikemija tinkamai nekontroliuota vien metforminu (HbA1c $\geq$ 8 % ir $\leq$ 12 %), dalyvavo šiame 24 savaičių randomizuotame dvigubai aklame aktyvios kontrolės geresnio poveikio tyrime. Jo metu gydymo buvo lyginami duomenys, gauti gydymą metforminu papildžius 5 mg saksagliptino (DPP-4 inhibitoriaus) ir 10 mg dapagliflozino (SGLT2 inhibitoriaus) deriniu, vien 5 mg saksagliptino ir vien 10 mg dapagliflozino. Gydymo grupės buvo proporcingai tinkamai subalansuotos pagal demografines savybes, tiriamųjų savybes, ligos ypatybes ir medicininę anamnezę. Vidutinis amžius buvo 53,8 metų, 49,8 % pacientų sudarė moterys. Vidutinė sirgimo 2 tipo cukriniu diabetu trukmė įtraukiant į tyrimą buvo 7,6 metai, vidutinė pradinė HbA1c koncentracija – 8,94 %, o metformino dozė buvo stabili (1500 mg ar daugiau per parą) bent 8 savaitės iki įtraukimo į tyrimą vizito. Pacientai buvo randomizuoti į 1 iš 3 dvigubai aklo gydymo grupių vartoti 5 mg saksagliptino ir 10 mg dapagliflozino metformino poveikiui papildyti, 5 mg saksagliptino ir placebo metformino poveikiui papildyti arba 10 mg dapagliflozino ir placebo metformino poveikiui papildyti.

Po 24 savaičių saksagliptino ir dapagliflozino derinio grupės pacientams HbA1c koncentracija buvo sumažėjusi reikšmingai labiau negu vien saksagliptino ar vien dapagliflozino grupės (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. HbA1c koncentracija po 24 savaičių aktyvios kontrolės tyrimo metu (gydymas metforminu papildytas 5 mg saksagliptino ir 10 mg dapagliflozino arba vien 5 mg saksagliptino arba vien 10 mg dapagliflozino)

Veiksmingumo rodiklis	5 mg saksagliptino, 10 mg dapagliflozino + metforminas N = 179 [†]	5 mg saksagliptino + metforminas N = 176 [†]	10 mg dapagliflozino + metforminas N = 179 [†]
HbA1c (%) po 24 savaičių *			
Pradinė (vidurkis)	8,93	9,03	8,87
Pokytis palyginus su pradine (koreguotas vidurkis [‡]) (95 % pasikliautinas intervalas [PI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Skirtumas nuo saksagliptino ir metformino derinio (koreguotas vidurkis [‡]) (95 % PI)	-0,59 [§] (-0,81, -0,37)	-	-
Skirtumas nuo dapagliflozino ir metformino derinio (koreguotas vidurkis [‡]) (95 % PI)	-0,27 [¶] (-0,48, -0,05)	-	-

* Kartotų matavimų (angl. *Longitudinal repeated measures, LRM*) analizė (naudoti duomenys iki gelbstimojo gydymo).

[†] Randomizuoti ir gydyti pacientai.

[‡] Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal pradinę reikšmę.

[§] p reikšmė < 0,0001

[¶] p reikšmė = 0,0166

Daugumos šiame tyrime dalyvavusių pacientų pradinė HbA1c buvo > 8 % (žr. 4 lentelę). 5 mg saksagliptino ir 10 mg dapagliflozino derinys, vartotas metformino poveikiui papildyti, nuosekliai ir nepriklausomai nuo pradinės HbA1c sukėlė didesnę HbA1c sumažėjimą negu vien 5 mg saksagliptino ar vien 10 mg dapagliflozino, vartotų metformino poveikiui papildyti. Atskira iš anksto numatyta pogrupių analizė parodė, kad HbA1c, palyginus su pradine, vidutinis sumažėjimas paprastai būdavo didesnis tais atvejais, kai pradinė HbA1c buvo didesnė.

4 lentelė. Randomizuotų tiriamųjų pogrupių, sudarytų pagal pradinę HbA1c koncentraciją, HbA1c analizė po 24 savaičių

Gydymas	Koreguotas vidutinis HbA1c pokytis, palyginus su pradine, pagal pradinę HbA1c		
	< 8,0 %	≥ 8 % to < 9,0 %	≥ 9,0 %
Saksagliptinas + dapagliflozinas + metforminas Koreguotas vidutinis pokytis palyginus su pradine (95 % PI)	-0,80 (n = 37) (-1,12, -0,47)	-1,17 (n = 56) (-1,44, -0,90)	-2,03 (n = 65) (-2,27, -1,80)
Saksagliptinas + metforminas Koreguotas vidutinis pokytis			

palyginus su pradine (95 % PI)	-0,69 (n = 29) (-1,06, -0,33)	-0,51 (n = 51) (-0,78, -0,25)	-1,32 (n = 63) (-1,56, -1,09)
Dapagliflozinas + metforminas Koreguotas vidutinis pokytis palyginus su pradine (95 % PI)	-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 – tiriamųjų, kurių pradiniai ir 24 savaitių duomenys buvo turimi, skaičius.

Dalis pacientų, pasiekusių HbA1c < 7 %

Po 24 savaitių mažesnę kaip 7 % HbA1c koncentraciją buvo pasiekę 41,4 % (95 % PI [34,5, 48,2]) 5 mg saksagliptino ir 10 mg dapagliflozino derinio, 18,3 % (95 % PI [13,0, 23,5]) 5 mg saksagliptino ir 22,2 % (95 % PI [16,1, 28,3]) 10 mg dapagliflozino grupės pacientų.

5 mg saksagliptino ir 10 mg dapagliflozino derinio bei glimepirido poveikio palyginimas pacientams, kurių būklė tinkamai nekontroliuota metforminu

52 savaitių randomizuoto dvigubai aklo aktyvios kontrolės lygiagrečių grupių tyrimo su aklu 104 savaitių tęsiniu metu lygintas 1 kartą per parą vartojamo 5 mg saksagliptino, 10 mg dapagliflozino ir metformino derinio bei glimepirido (sulfonilkarbamido), kurio dozė didinta nuo 1 mg iki 6 mg, placebo ir metformino derinio poveikis 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kurių glikemijos vien metforminas tinkamai nekontroliavo (HbA1c $\geq$ 7,5 % ir $\leq$ 10,5 %). Glimepirido ir placebo derinio grupės pacientams glimepirido dozė 12 savaitių didinta nuo pradinės (1 mg per parą) iki sukeliančios optimalų poveikį glikemijai (gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius < 6,1 mmol/l) arba didžiausios toleruojamos. Toliau vartota nuolatinė glimepirido ir placebo dozė, išskyrus jos mažinimą siekiant išvengti hipoglikemijos.

Po 52 savaitių 5 mg saksagliptino, 10 mg dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientams (N = 218) koreguota vidutinė HbA1c koncentracija, palyginus su pradine, buvo sumažėjusi vidutiniškai 1,35 %, o glimepirido ir metformino derinio (N = 212) – 0,98 % (pokytis pirmosios gydymo grupės pacientams buvo labiau neigiamas, skirtumas – 0,37 %, 95 % PI [-0,57, -0,18], p < 0,001).

5 mg saksagliptino ir 10 mg dapagliflozino derinio bei insulino glargino poveikio palyginimas pacientams, kurių būklė tinkamai nekontroliavo metforminas (su sulfonilkarbamidu arba be jo)

24 savaitių randomizuoto atviro aktyvios kontrolės lygiagrečių grupių tyrimo, turėjusio 28 savaitių tęstinį laikotarpį, metu lygintas 1 kartą per parą per burną vartojamo 5 mg saksagliptino, 10 mg dapagliflozino ir metformino derinio (su sulfonilkarbamidu arba be jo) bei titruotos po oda leidžiamo insulino glargino dozės ir metformino derinio (su sulfonilkarbamidu arba be jo) poveikis 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems glikemijos kontrolė buvo netinkama (HbA1c $\geq$ 8,0 % ir $\leq$ 12,0 %).

Po 24 savaitių koreguota vidutinė HbA1c koncentracija, palyginus su pradine, 5 mg saksagliptino, 10 mg dapagliflozino ir metformino derinio (su sulfonilkarbamidu arba be jo) grupės pacientams (N = 319) buvo sumažėjusi 1,67 %. Šis poveikis buvo ne prastesnis už 1,54 % sumažėjimą, nustatytą insulino glargino ir metformino derinio (su sulfonilkarbamidu arba be jo) grupės pacientams (N = 312) (pokytis pirmosios grupės pacientams buvo labiau neigiamas, skirtumas – 0,13%, 95 % PI [-0,30, 0,03]).

Kūno svoris

Lyginant 5 mg saksagliptino ir 10 mg dapagliflozino derinio bei glimepirido poveikį 2 tipo diabetu sergantiems pacientams, kurių glikemijos kontrolė vartojant vien metforminą buvo nepakankama, po 52 savaitių nustatytas reikšmingas vidutinio kūno svorio pokyčio skirtumas. 5 mg saksagliptino, 10 mg dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientų koreguotas vidutinis kūno svoris,

palyginus su pradiniu, sumažėjo 3,11 kg (95 % PI [-3,65, -2,57]), o glimepirido ir metformino derinio – padidėjo 0,95 kg (95 % PI [0,38, 1,51]). Po 52 savaičių vidutinio kūno svorio pokyčio skirtumas tarp gydymo grupių buvo -4,06 kg (95 % PI [-4,84, -3,28] p < 0,001).

Lyginant 5 mg saksagliptino, 10 mg dapagliflozino ir metformino derinio (su arba be SK) bei insulino glargino ir metformino (su arba be SK) derinio poveikį, po 24 savaičių nustatytas reikšmingas kūno svorio pokyčio skirtumas. 5 mg saksagliptino, 10 mg dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientų koreguotas vidutinis kūno svoris, palyginus su pradiniu, sumažėjo 1,50 kg (95 % PI [-1,89, -1,11]), o insulino glargino ir metformino derinio – padidėjo 2,14 kg (95 % PI [1,75, 2,54]). Vidutinio kūno svorio skirtumas tarp gydymo grupių buvo -3,64 kg (95 % PI [-4,20, -3,09] p < 0,001).

Tiriant gydymo papildymą vienu metu saksagliptinu ir dapagliflozinu, 5 mg saksagliptino, 10 mg dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientų koreguotas vidutinis kūno svorio pokytis, palyginus su pradiniu (atmetus duomenis po gelbstimojo gydymo), po 24 savaičių buvo sumažėjęs 2,05 kg (95 % PI [-2,52, -1,58]), 10 mg dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientų – sumažėjęs 2,39 kg (95 % PI [-2,87, -1,91]), o 5 mg saksagliptino ir metformino derinio – nepakitęs (0,00 kg, 95 % PI [-0,48, 0,49]).

Kraujospūdis

Tyrimų MB102129 ir CV181168 metu dėl silpno diurezinio Qtrilmet poveikio sistolinis kraujospūdis, palyginus su pradiniu, sumažėjo nuo 1,3 iki 2,2 mmHg, o diastolinis – nuo 0,5 iki 1,2 mmHg. Nestiprus kraujospūdžio mažinamasis poveikis nuosekliai išliko ir laikui bėgant, sistolinį AKS < 130 mmHg ar diastolinį AKS < 80 mmHg po 24 savaičių turėjo panašus įvairių gydymo grupių pacientų skaičius.

Lyginant saksagliptino ir dapagliflozino derinio bei glimepirido poveikį pacientams, kurių glikemijos kontrolė vartojant vien metforminą buvo nepakankama, po 52 savaičių 5 mg saksagliptino, 10 mg dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientų sistolinis kraujospūdis buvo sumažėjęs vidutiniškai 2,6 mmHg, 95 % PI [-4,4, -0,8]), o glimepirido ir metformino derinio grupės – padidėjęs vidutiniškai 1,0 mmHg (95 % PI [-0,9, 2,9]), ty pirmosios gydymo grupės pacientų vidutinio sistolinio kraujospūdžio pokytis buvo 3,6 mmHg labiau neigiamas (95 % PI [-6,3, -1,0], p = 0,007).

Kardiovaskulinis saugumas

Atliekant bendrą saugumo duomenų analizę, įvertintų ir patvirtintų kardiovaskulinių komplikacijų užfiksuota iš viso 1,0 % saksagliptino, dapagliflozino ir metformino, 0,6 % saksagliptino ir metformino bei 0,9 % dapagliflozino ir metformino derinio grupės pacientų.

Metforminas

Perspektyvinis randomizuotas (UKPDS) tyrimas parodė gliukozės koncentracijos 2 tipo diabetu sergančių pacientų kraujyje intensyvios kontrolės ilgalaikę naudą. Atsvorį turinčių pacientų, vartojusių metforminą po neveiksmingo gydymo viena dieta, duomenų analizė parodė:

- reikšmingą absoliučios visų diabeto komplikacijų bendros rizikos sumažėjimą vartojant metforminą (29,8 atvejo per 1000 paciento metų) palyginus su vien dieta (43,3 atvejo per 1000 paciento metų, p = 0,0023) bei sujungta sulfonilkarbamido monoterapijos ir insulino monoterapijos grupe (40,1 atvejo per 1000 paciento metų, p = 0,0034);
- reikšmingą mirties nuo diabeto absoliučios rizikos sumažėjimą vartojant metforminą (7,5 atvejo per 1000 paciento metų) palyginus su vien dieta (12,7 atvejo per 1000 paciento metų, p = 0,017);
- reikšmingą mirties dėl bet kurios priežasties absoliučios rizikos sumažėjimą vartojant metforminą (13,5 atvejo per 1000 paciento metų) palyginus su vien dieta (20,6 atvejo per 1000 paciento metų, p = 0,011) bei sujungta sulfonilkarbamido monoterapijos ir insulino monoterapijos grupe (18,9 atvejo per 1000 paciento metų, p = 0,021);
- reikšmingą absoliučios miokardo infarkto rizikos sumažėjimą vartojant metforminą (11 atvejų per 1000 paciento metų) palyginus su vien dieta (18 atvejų per 1000 paciento metų, p = 0,01).

Saksagliptino įtakos cukrinio diabeto kraujagyslinėms komplikacijoms – trombolizės po miokardo infarkto tyrimas (SAVOR)

SAVOR buvo kardiovaskulinių vertinamųjų baigčių tyrimas. Jame dalyvavo 16 492 pacientai, turėję HbA1c koncentraciją nuo $\geq 6,5\%$ iki $< 12\%$ (12 959 jau buvo diagnozuota kardiovaskulinė liga, 3533 – ne, bet jie turėjo kelis rizikos veiksnius). Jie buvo randomizuoti vartoti saksagliptiną ($n = 8280$) arba placebo ($n = 8212$) kartu taikant regione įprastas priemones dėl HbA1c koncentracijos ir kardiovaskulinės rizikos veiksnių. Tirtoje populiacijoje buvo ≥ 65 metų ($n = 8561$) ir ≥ 75 metų ($n = 2330$) pacientų. 13 916 tiriamųjų inkstų funkcija buvo normali arba lengvai sutrikusi, 2240 – vidutiniškai sutrikusi ir 336 – sunkiai sutrikusi.

Pagrindinė saugumo (ne prastesnio poveikio) ir veiksmingumo (geresnio poveikio) vertinamoji baigtis buvo sudėtinė. Ją sudarė laikas iki pirmosios iš šių didžiųjų kardiovaskulinių komplikacijų (angl. *major cardiovascular events, MACE*): kardiovaskulinės mirties, nemirtino miokardo infarkto arba nemirtino išeminio insulto.

Po vidutiniškai 2 metus trukusio stebėjimo pagal pagrindinę tyrimo saugumo vertinamąją baigtį įrodyta, kad kartu su taikomu gydymu vartojamas saksagliptinas (palyginus su placebo) nedidina kardiovaskulinės rizikos 2 tipo diabetu sergantiems pacientams.

Naudos pagal MACE ar mirštamumą dėl visų priežasčių nenustatyta.

Vienas iš antrinės sudėtinės vertinamosios baigties komponentų (hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo) saksagliptino grupės pacientams užfiksuotas dažniau (3,5 %) negu placebo (2,8 %), pastebėtas nominalus statistiškai reikšmingai palankesnis placebo poveikis [HR = 1,27 (95 % PI 1,07, 1,51), $P = 0,007$]. Kliniškai reikšmingų veiksnių, kurie leistų numatyti santykinės rizikos padidėjimą vartojant saksagliptiną, aiškiai nustatyti nebuvo galima. Didesnę hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo riziką (nepriklausomai nuo gydymo grupės) turinčius pacientus galima identifikuoti pagal žinomus širdies nepakankamumo rizikos veiksnius, pvz., anksčiau anamnezėje užfiksuotą širdies nepakankamumą arba sutrikusią inkstų funkciją. Vis dėlto saksagliptiną vartojusiems tiriamiesiems, kurių anamnezėje iki įtraukimo į tyrimą buvo užfiksuotas širdies nepakankamumas arba sutrikusi inkstų funkcija, sudėtinės pagrindinės ar antrinės vertinamosios baigties ir mirties dėl bet kurios priežasties rizika nebuvo didesnė negu vartojusiems placebo.

Kita antrinė vertinamoji baigtis (mirtis dėl bet kurios priežasties) įvyko 5,1 % saksagliptino ir 4,6 % placebo grupės pacientų. Kardiovaskulinių mirčių skaičius gydymo grupėse buvo panašus, bet dėl nekardiovaskulinių priežasčių mirė daugiau saksagliptino (1,8 %) negu placebo (1,4 %) grupės pacientų (HR = 1,27 [95 % PI 1,00, 1,62], $P = 0,051$).

Dapagliflozinas

Atlikta kardiovaskulinių komplikacijų, įvykusių vykdant klinikinių tyrimų programą, metaanalizė. 34,4 % į klinikinių tyrimų programą įtrauktų tiriamųjų anamnezėje iš pradžių buvo kardiovaskulinė liga (išskyrus hipertenziją), 67,9 % sirgo hipertenzija. Rizikos santykis tarp dapagliflozino ir lyginamosios grupės buvo 0,79 (95 % PI: 0,58, 1,07), t.y. ši analizė neparodė dapagliflozino ryšio su kardiovaskulinės rizikos padidėjimu 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Kardiovaskulinės mirties, MI ir insulto rizikos santykis buvo 0,77 (95 % PI: 0,54, 1,10).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Qtrilmet tyrimų su visais 2 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Įrodytas po valgio vartojamų Qtrilmet tablečių ir atskirų jų komponentų (modifikuoto atpalaidavimo metformino, saksagliptino ir dapagliflozino) biologinis ekvivalentiškumas sveikų tiriamųjų organizme.

Absorbcija

Metforminas. Išgėrus vieną metformino pailginto atpalaidavimo tabletės dozę, $C_{\max}$ susidarymo laiko mediana yra 7 val., o diapazonas – 4-8 val. Išgėrus metformino pailginto atpalaidavimo tabletę valgio metu, absorbuojamas metformino kiekis (pagal AUC) buvo maždaug 50 % didesnis. Įtakos metformino $C_{\max}$ ir $T_{\max}$ maistas neturėjo.

Saksagliptinas. Nevalgius išgertas saksagliptinas buvo greitai absorbuotas, didžiausios saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito koncentracijos plazmoje ($C_{\max}$) susidarė atitinkamai per ($T_{\max}$) 2 ir 4 val. Saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito $C_{\max}$ ir AUC didėjo proporcingai saksagliptino dozės didinimui, šis proporcingumas dozei nustatytas vartojant iki 400 mg. Sveikiems asmenims išgėrus vieną 5 mg saksagliptino dozę, saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito vidutinė AUC plazmoje buvo atitinkamai 78 ng×val./ml ir 214 ng×val./ml, $C_{\max}$ atitinkamai – 24 ng/ml ir 47 ng/ml. Saksagliptino $C_{\max}$ ir AUC variacijos to paties paciento organizme koeficientai buvo mažesni kaip 12 %.

Dapagliflozinas. Per burną pavartotas dapagliflozinas absorbuojamas greitai ir gerai. Didžiausia nevalgius pavartoto dapagliflozino koncentracija plazmoje ($C_{\max}$) paprastai susidaro per 2 val. Dapagliflozino $C_{\max}$ ir AUC_T geometrinis vidurkis pusiausvyros sąlygomis vartojant 10 mg 1 kartą per parą buvo atitinkamai 158 ng/ml ir 628 ng×val./ml. Dapagliflozino absoliutus biologinis įsisavinamumas pavartojus 10 mg dozę per burną yra 78 %. Maisto įtaka dapagliflozino farmakokinetikai sveikų žmonių organizme yra palyginus nedidelė. Su riebiu maistu vartojamo dapagliflozino $C_{\max}$ būna iki 50 % mažesnė, $T_{\max}$ pailgėja maždaug 1 val., tačiau AUC reikšmingai nesiskiria nuo susidarančio nevalgius. Šie pokyčiai reikšmingais klinikai nelaikomi.

Pasiskirstymas

Metforminas. Jungimasis prie plazmos baltymų yra nereikšmingas. Metformino patenka į eritrocitus. Didžiausia metformino koncentracija kraujyje būna mažesnė negu plazmoje ir susidaro maždaug tuo pačiu metu. Eritrocitai tikriausiai yra antraeilis pasiskirstymo skyrius. Vidutinio pasiskirstymo tūrio diapazonas – 63-276 litrai.

Saksagliptinas. *In vitro* prie žmogaus serumo baltymų prisijungiantis saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito kiekis yra nereikšmingas. Dėl to kraujo baltymų koncentracijos pokyčiai sergant įvairiomis ligomis (pvz., sutrikus inkstų ar kepenų funkcijai) neturėtų keisti saksagliptino dispozicijos. Saksagliptino pasiskirstymo tūris yra 205 l.

Dapagliflozinas. Maždaug 91 % dapagliflozino būna prisijungusio prie plazmos baltymų. Sergant įvairiomis ligomis (pvz., sutrikus inkstų ar kepenų funkcijai), prie baltymų prisijungęs jo kiekis nepakinta. Vidutinis dapagliflozino pusiausvyros pasiskirstymo tūris yra 118 litrų.

Biotransformacija

Metforminas. Metforminas nepakitęs išskiriamas su šlapimu. Metabolitų žmogaus organizme nerasta.

Saksagliptinas. Saksagliptino biotransformaciją daugiausiai lemia citochromas P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Saksagliptino pagrindinis aktyvus metabolitas (5-OH-saksagliptinas) taip pat yra selektyvus, laikino, konkurencinio poveikio DPP-4 inhibitorius, kuris veikia dvigubai silpniau už saksagliptiną.

Tyrimų *in vitro* metu saksagliptinas ir jo pagrindinis metabolitas neslopino CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A4 bei neindukavo CYP1A2, 2B6, 2C9 ir 3A4.

Dapagliflozinas. Dapagliflozinas ekstensyviai metabolizuojamas, daugiausia į neaktyvų metabolitą – dapagliflozino 3-O-gliukuronidą. Dapagliflozino 3-O-gliukuronidas ir kiti metabolitai neturi įtakos gliukozės koncentracijai mažinančiam poveikiui. Dapagliflozino 3-O-gliukuronido susidarymą

katalizuoja UGT1A9 (fermentas, kurio yra kepenyse ir inkstuose), o nuo CYP priklausomo metabolizmo žmogaus organizme sąlygojamas klirensas yra nedidelis.

Tyrimų *in vitro* metu dapagliflozinas neslopino citochromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4 bei neindukavo CYP1A2, CYP2B6 ir CYP3A4. Dėl to dapagliflozino įtakos kartu vartojamų šių fermentų metabolizuojamų vaistinių preparatų metaboliniam klirensui nesitikima.

Eliminacija

Metforminas. Metformino inkstų klirensas viršija 400 ml/min. (tai rodo eliminaciją glomerulų filtracijos ir kanalėlių sekrecijos būdais). Pavartojus vieną dozę per burną, tariamasis terminalinis pusinis eliminacijos periodas būna maždaug 6,5 val.

Saksagliptinas. Saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito vidutinis terminalinis pusinis periodas plazmoje ($t_{1/2}$) yra atitinkamai 2,5 val. ir 3,1 val., o DPP-4 plazmoje slopinimo vidutinis $t_{1/2}$ – 26,9 val. Saksagliptinas eliminuojamas per inkstus ir kepenis. Išgėrus vieną 50 mg ^{14}C -saksagliptino dozę, atitinkamai 24 %, 36 % ir 75 % dozės rasta šlapime saksagliptino, jo pagrindinio metabolito pavidalo ir bendro radioaktyvumo pavidalu. Vidutinis saksagliptino inkstų klirensas (apie 230 ml/min.) buvo didesnis negu vidutinis apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (apie 120 ml/min.), todėl manytina, kad dalis saksagliptino per inkstus išskiriama aktyviai.

Dapagliflozinas. Dapagliflozino vidutinis terminalinis pusinis periodas ($t_{1/2}$) sveikų tiriamųjų, pavartojusių vieną 10 mg dozę per burną, plazmoje buvo 12,9 val. Į vieną pavartoto dapagliflozino vidutinis bendras sisteminis klirensas buvo 207 ml/min. Daugiausia dapagliflozino ir su juo susijusių metabolitų eliminuojama su šlapimu, nepakitęs dapagliflozinas jame sudaro mažiau kaip 2 %.

Tiesinis pobūdis

Metforminas. Vartojant 500-2000 mg pailginto atpalaidavimo metformino 1 kartą per parą susidarius pusiausvyros koncentracijai, metformino AUC ir $C_{\max}$ būna mažesni negu proporcingi dozei.

Saksagliptinas. Saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito $C_{\max}$ ir AUC didėjo proporcingai saksagliptino dozei. Saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito pastebimos akumuliacijos kartotinais vartojant 1 kartą per parą bet kokią dozę nenustatyta. 14 dienų vartojus 2,5-400 mg saksagliptino 1 kartą per parą, saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito klirenso priklausomybės nuo dozės ir laiko nenustatyta.

Dapagliflozinas. Dapagliflozino ekspozicija didėjo proporcingai jo dozės didinimui diapazone nuo 0,1 iki 500 mg. Kartotinais kasdien jo vartojant iki 24 savaičių, farmakokinetika nepakito.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Metforminas. Vidutiniškai sutrikusią inkstų funkciją turinčių tiriamųjų duomenų yra mažai, pagal juos negalima patikimai palyginti metformino sisteminės ekspozicijos šio pogrupio ir normalią inkstų funkciją turintiems žmonėms. Susilpnėjus inkstų funkcijai, metformino pusinis periodas plazmoje ir kraujyje pailgėja, o inkstų klirensas sumažėja, todėl koncentracija plazmoje būna didesnė (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

Saksagliptinas. Lengvai sutrikusią, vidutiniškai sutrikusią ir sunkiai sutrikusią (galutinės stadijos inkstų nepakankamumu sergantiems) inkstų funkciją (pagal kreatinino klirensą) turintiems tiriamiesiems, išgėrusiems vieną saksagliptino dozę, saksagliptino vidutiniai AUC buvo atitinkamai 1,2, iki 2,1 ir 4,5 karto didesni negu turintiems normalią inkstų funkciją. 5-OH-saksagliptino AUC taip pat buvo didesni. Inkstų funkcijos sutrikimo laipsnis įtakos saksagliptino ir jo pagrindinio

metabolito $C_{\max}$ neturėjo.

Dapagliflozinas. Esant pusiausvyros koncentracijai (7 paras vartojus 20 mg dapagliflozino 1 kartą per parą), 2 tipo cukriniu diabetu sirgusiems asmenims, kurių inkstų funkcija lengvai, vidutiniškai ar sunkiai sutrikusi (pagal joheksolio plazmos klirensą), vidutinė sisteminė dapagliflozino ekspozicija buvo atitinkamai 32 %, 60 % ir 87 % didesnė negu sirgusiems 2 tipo cukriniu diabetu ir turėjusiems normalią inkstų funkciją. Gliukozės kiekis paros šlapime esant pusiausvyros koncentracijai labai priklausė nuo inkstų funkcijos: 2 tipo cukriniu diabetu sirgusių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali, lengvai, vidutiniškai ir sunkiai sutrikusi, paros šlapime rasta atitinkamai 85 g, 52 g, 18 g ir 11 g gliukozės. Hemodializės įtaka dapagliflozino ekspozicijai nežinoma.

Sutrikusi kepenų funkcija

Metformino hidrochloridas. Pacientų, kepenų funkcija sutrikusi, organizme metformino farmakokinetikos tyrimų neatlikta.

Saksagliptinas. Tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija lengvai (*Child-Pugh* A klasė), vidutiniškai (*Child-Pugh* B klasė) ir sunkiai (*Child-Pugh* C klasė) sutrikusi, saksagliptino ekspozicija buvo atitinkamai 1,1, 1,4 ir 1,8 karto didesnė, o BMS-510849 (saksagliptino metabolito) – atitinkamai 22 %, 7 % ir 33 % mažesnė negu sveikiems.

Dapagliflozinas. Tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija lengvai ar vidutiniškai sutrikusi (*Child-Pugh* A ir B klasės), dapagliflozino vidutinis $C_{\max}$ buvo iki 12 %, o AUC – iki 36 % didesnis negu atitinkamiems sveikiems kontroliniams. Šie skirtumai reikšmingais kliniškai nelaikomi. Tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi (*Child-Pugh* C klasė), dapagliflozino vidutinis $C_{\max}$ buvo 40 %, o AUC 67 % didesnis negu atitinkamiems sveikiems kontroliniams.

Senyvi žmonės

Metformino hidrochloridas. Nedaug duomenų gautų atliekant kontroliuojamus metformino farmakokinetikos tyrimus sveikų senyvų žmonių organizme, leidžia manyti, kad jiems metformino plazmos klirensas yra mažesnis, pusinis periodas ilgesnis, o $C_{\max}$ didesnė negu sveikiems jauniems. Remiantis šiais duomenimis manoma, kad metformino farmakokinetikos pokyčius senstant daugiausiai nulemia inkstų funkcijos pokyčiai (žr. 4.2 ir 4.4 skyrus).

Saksagliptinas. Senyviems (65-80 metų) pacientams saksagliptino AUC buvo maždaug 60 % didesnis negu jaunesniems (18-40 metų). Šis skirtumas nelaikomas kliniškai reikšmingu.

Dapagliflozinas.

Tiriamiesiems iki 70 metų kliniškai reikšmingo ekspozicijos padidėjimo, atsižvelgiant tik į amžių, nėra. Vis dėlto galima tikėtis ekspozicijos padidėjimo dėl su amžiumi susijusio inkstų funkcijos silpnėjimo. Duomenų išvados dėl vyresnių kaip 70 metų pacientų ekspozicijos nepakanka.

Lytis

Metformino hidrochloridas. Metformino farmakokinetikos rodikliai sveikų tiriamųjų ir 2 tipo diabetu sirgusių pacientų organizme pagal lytį reikšmingai nesiskyrė (tirta 19 vyrų ir 16 moterų). 2 tipo diabetu sergančių pacientų kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu metformino antihiperглиkeminis poveikis vyrams ir moterims taip pat buvo panašus.

Saksagliptinas. Saksagliptino sisteminė ekspozicija moterų organizme buvo maždaug 25 % didesnė. Kliniškai reikšmingų saksagliptino farmakokinetikos vyrų ir moterų organizme skirtumų nenustatyta.

Dapagliflozinas. Apskaičiuota, kad vidutinis dapagliflozino pusiausvyros AUC moterims yra maždaug 22 % didesnis negu vyrams.

Rasė

Metformino hidrochloridas. Metformino farmakokinetikos rodikliai pagal rasę netirti.

Saksagliptinas. Nenustatyta, kad rasė būtų statistiškai reikšmingas faktorius, turintis įtakos tariamajam saksagliptino ar jo metabolito klirensui.

Dapagliflozinas. Klinikai reikšmingų sisteminės ekspozicijos skirtumų tarp baltųjų, juodųjų ir azijiečių rasių nenustatyta.

Kūno svoris

Saksagliptinas. Kūno svorio įtaka saksagliptino ekspozicijai buvo maža ir kliniškai nereikšminga. Moterims saksagliptino sisteminė ekspozicija buvo maždaug 25 % didesnė, tačiau šis skirtumas laikomas kliniškai nereikšmingu.

Dapagliflozinas. Nustatyta, kad didėjant kūno svoriui dapagliflozino ekspozicija mažėja, todėl mažo svorio pacientų ekspozicija gali būti šiek tiek didesnė, o didelio – šiek tiek mažesnė. Vis dėlto šie ekspozicijos skirtumai reikšmingais kliniškai nelaikomi.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų metformino, saksagliptino ir dapagliflozino farmakologinio saugumo, genotoksiškumo ir kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Saksagliptinas. Saksagliptino sukėlė galūnių (uodegos, pirštų, kapšelio ir / ar nosies) odos laikinų pažeidimų (šašų, išopėjimą ir nekrozę) *Cynomolgus* beždžionėms. Šių pažeidimų nesukelianti saksagliptino ekspozicija atitinka susidarančią rekomenduojamą 5 mg paros dozę vartojančiam žmogui ir dvigubai viršija atitinkamą pagrindinio jo metabolito ekspoziciją. Odos pažeidimų klinikinė reikšmė nežinoma, žmonėms jų nenustatyta.

Ekspozicijai 7 ar daugiau kartų viršijus susidarančią rekomenduojamą dozę vartojančiam žmogui, visoms tirtoms rūšims rasta su imunine sistema susijusių pokyčių (minimali neprogresuojanti blužnies, limfmazgių ir kaulų čiulpų limfoidinio audinio hiperplazija, nesukėlus kenksmingų pasekmių).

Didesnės saksagliptino dozės sukėlė toksinį poveikį šunų virškinimo traktui (išmatos pasidarė kraujingos ar gleivėtos, pasireiškė enteropatija); poveikio nesukelianti saksagliptino ekspozicija buvo 4 kartus didesnė, jo pagrindinio metabolito – 2 kartus didesnė už susidarančią rekomenduojamą dozę vartojančiam žmogui. Poveikis moteriškos lyties palikuonių kūno svoriui pastebėtas iki 92-os, vyriškos – iki 120-os dienos po jų atsivedimo.

Metformino, saksagliptino ir dapagliflozino derinio ikiklinikinių tyrimų neatlikta.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Metforminas. Su gyvūnais atlikti metformino tyrimai kenksmingo poveikio vaikingumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar vėlesniam vystymuisi nerodo.

Saksagliptinas. Didelės saksagliptino dozės, sukeliančios aiškių toksinio poveikio požymių, paveikė žiurkių patinų ir patelių vaisingumą. Jokia tirta saksagliptino dozė teratogeninio poveikio žiurkėms ar triušiams nesukėlė. Didelės saksagliptino dozės sulėtino žiurkių vaisių dubenų kaulėjimą (sulėtino vystymąsi) bei (kai pasireiškė toksinis poveikis vaikingai patelei) sukėlė vaisių kūno svorio sumažėjimą; poveikio nesukelianti saksagliptino ekspozicija buvo 303 kartus, o jo pagrindinio metabolito – 30 kartų didesnė už susidarančią rekomenduojamą dozę vartojančiam žmogui. Triušiams saksagliptinas sukėlė tik nedidelių griaučių pokyčių (variantų) ir tik kai pasireiškė toksinis poveikis vaikingai patelei (poveikio nesukelianti saksagliptino ekspozicija buvo 158 kartus, o jo pagrindinio metabolito – 224 kartus didesnė už susidarančią rekomenduojamą dozę vartojančiam žmogui). Tiriant poveikį prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi, saksagliptinas lėmė mažesnio svorio žiurkiukų

atsivedimą, kai pasireiškė toksinis poveikis vaikingai patelei (poveikio nesukelianti saksagliptino ekspozicija buvo 488 kartus, o jo pagrindinio metabolito – 45 kartus didesnė už susidarančią rekomenduojamą dozę vartojančiam žmogui). Poveikis moteriškos lyties palikuonių kūno svoriui pastebėtas iki 92-os, vyriškos – iki 120-os dienos po jų atsivedimo.

Dapagliflozinas. Tiek tiesioginis dapagliflozino davimas nujunkomiems žiurkių jaunikliams, tiek netiesioginė jo ekspozicija vėlyvuojų vaikingumo laikotarpiu (pagal inkstų vystymąsi antrąjį ir trečiąjį žmogaus nėštumo trimestrus atitinkančiu laiku) ir žindymo laikotarpiu sukėlė inkstų geldelių ir kanalėlių išsiplėtimo padažnėjimą ir (arba) pasunkėjimą palikuonims.

Dapagliflozino duodant tiesiai žiurkių jaunikliams nuo 21-os iki 90-os jų gyvenimo dienos, visų dozių grupių gyvūnams rasta išsiplėtusių inkstų geldelių ir kanalėlių (mažiausios tirtos dozės sukelta ekspozicija jaunikliams 15 ar daugiau kartų viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę). Šie radiniai buvo susiję su nuo dozės priklausomu inkstų svorio padidėjimu ir makroskopiniu inkstų padidėjimu. Maždaug 1 mėn. vaistinio preparato nedavus, žiurkių jauniklių inkstų geldelių ir kanalėlių išsiplėtimas pilnai nepraėjo.

Dapagliflozino duota vaikingoms žiurkių patelėms nuo 6-os vaikingumo laikotarpio dienos iki 21-os dienos po atsivedimo – tokiu būdu sukelta netiesioginė jo ekspozicija palikuonims *in utero* ir žindymo laikotarpiu. Dapagliflozino gavusių patelių suaugusiems palikuonims dažniau pasitaikė ir (arba) buvo sunkesnio laipsnio inkstų geldelių išsiplėtimas, tačiau tik didžiausios tirtos dozės grupėje (kai dapagliflozino ekspozicija patelėms 1 415 kartų, o jų palikuonims – 137 kartus viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę). Kitoks toksinis poveikis vystymuisi pasireiškė tik su doze susijusiu palikuonių kūno svorio sumažėjimu, pasireiškusių tik nuo ≥ 15 mg/kg paros dozių (palikuonių ekspozicija tuomet ≥ 29 kartų viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę). Toksinis poveikis vaikingai ar atsivedusiai patelei nustatytas tik tiriant didžiausią dozę ir pasireiškė tik trumpalaikiu kūno svorio ir maisto suvartojimo sumažėjimu. Toksinio poveikio vystymuisi nesukelianti sisteminė ekspozicija (NOAEL, *angl. no observed adverse effect level*) vaikingai ar atsivedusiai patelei 19 kartų viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę.

Papildomų poveikio triušių embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimų metu jokia tirta dapagliflozino dozė nesukėlė nei toksinio poveikio vaikingoms triušių patelėms, nei jų jauniklių vystymuisi (didžiausios tirtos dozės sukelta sisteminė ekspozicija 1191 kartų viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę). Žiurkių ekspozicijai iki 1441 karto viršijus susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę, embrionų žuvimo ar teratogeninio poveikio dapagliflozinas taip pat nesukėlė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Karmeliozės natrio druska (E466)
Krospovidonas (E1202)
Hipromeliozė (E464)
Laktozė
Magnio stearatas (E470b)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460i)
Silicio dioksidas dantims (E551)

Plėvelė

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės
Makrogolis (E1521)

Polivinilo alkoholis (E1203)
Titano dioksidas (E171)
Talkas (E553b)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės

Makrogolis (E1521)
Polivinilo alkoholis (E1203)
Titano dioksidas (E171)
Talkas (E553b)
Juodasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

PVC/PCTFE/Al lizdinės plokštelės

Tinkamumo laikas: 2 metai

PA/Al/PVC/Al lizdinės plokštelės

Tinkamumo laikas: 30 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

PVC/PCTFE/Al lizdinės plokštelės

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

PA/Al/PVC/Al lizdinės plokštelės

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PCTFE/Al lizdinės plokštelės

14, 28, 56 arba 196 modifikuoto atpalaidavimo tabletės kalendorinėse lizdinėse plokštelėse.

14, 28, 56, 60 arba 196 modifikuoto atpalaidavimo tabletės lizdinėse plokštelėse.

PA/Al/PVC/Al lizdinės plokštelės

14, 28, 56, 60 arba 196 modifikuoto atpalaidavimo tabletės lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės

PVC/PCTFE/Al lizdinės plokštelės

EU/1/19/1401/001 14 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/19/1401/002 28 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
EU/1/19/1401/003 56 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
EU/1/19/1401/004 60 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/19/1401/005 196 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
EU/1/19/1401/006 14 modifikuoto atpalaidavimo tablečių (kalendorinėse lizdinės plokštelėse)
EU/1/19/1401/007 28 modifikuoto atpalaidavimo tabletės (kalendorinėse lizdinės plokštelėse)
EU/1/19/1401/008 56 modifikuoto atpalaidavimo tabletės (kalendorinėse lizdinės plokštelėse)
EU/1/19/1401/009 196 modifikuoto atpalaidavimo tabletės (kalendorinėse lizdinės plokštelėse)

PA/Al/PVC/Al lizdinės plokštelės

EU/1/19/1401/010 14 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/19/1401/011 28 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
EU/1/19/1401/012 56 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
EU/1/19/1401/013 60 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/19/1401/014 196 modifikuoto atpalaidavimo tabletės

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės

PVC/PCTFE/Al lizdinės plokštelės

EU/1/19/1401/015 14 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/19/1401/016 28 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
EU/1/19/1401/017 56 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
EU/1/19/1401/018 60 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/19/1401/019 196 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
EU/1/19/1401/020 14 modifikuoto atpalaidavimo tablečių (kalendorinėse lizdinės plokštelėse)
EU/1/19/1401/021 28 modifikuoto atpalaidavimo tabletės (kalendorinėse lizdinės plokštelėse)
EU/1/19/1401/022 56 modifikuoto atpalaidavimo tabletės (kalendorinėse lizdinės plokštelėse)
EU/1/19/1401/023 196 modifikuoto atpalaidavimo tabletės (kalendorinėse lizdinės plokštelėse)

PA/Al/PVC/Al lizdinės plokštelės

EU/1/19/1401/024 14 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/19/1401/024 28 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
EU/1/19/1401/026 56 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
EU/1/19/1401/027 60 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/19/1401/028 196 modifikuoto atpalaidavimo tabletės

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data – 2019 m. lapkričio 11 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedija

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdestyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Nebereģistrēots vaistinis preparāts

A. ŽENKLINĪMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės
metformini hydrochloridum/saxagliptinum/dapagliflozinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 850 mg metformino hydrochlorido, 2,5 mg saksagliptino (saksagliptino hydrochlorido pavidalu) ir 5 mg dapagliflozino (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Modifikuoto atpalaidavimo tabletės

14 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
28 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
56 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
60 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
196 modifikuoto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

PVC/PCTFE/Al lizdinės plokštelės

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

PVC/PCTFE/Al lizdinės plokštelės

EU/1/19/1401/001 14 modifikuoto atpalaidavimo tablečių

EU/1/19/1401/002 28 modifikuoto atpalaidavimo tablečių

EU/1/19/1401/003 56 modifikuoto atpalaidavimo tablečių

EU/1/19/1401/004 60 modifikuoto atpalaidavimo tablečių

EU/1/19/1401/005 196 modifikuoto atpalaidavimo tablečių

EU/1/19/1401/006 14 modifikuoto atpalaidavimo tablečių (kalendorinėse lizdinės plokštelėse)

EU/1/19/1401/007 28 modifikuoto atpalaidavimo tablečių (kalendorinėse lizdinės plokštelėse)

EU/1/19/1401/008 56 modifikuoto atpalaidavimo tablečių (kalendorinėse lizdinės plokštelėse)

EU/1/19/1401/009 196 modifikuoto atpalaidavimo tablečių (kalendorinėse lizdinės plokštelėse)

PA/Al/PVC/Al lizdinės plokštelės

EU/1/19/1401/010 14 modifikuoto atpalaidavimo tablečių

EU/1/19/1401/011 28 modifikuoto atpalaidavimo tablečių

EU/1/19/1401/012 56 modifikuoto atpalaidavimo tablečių

EU/1/19/1401/013 60 modifikuoto atpalaidavimo tablečių

EU/1/19/1401/014 196 modifikuoto atpalaidavimo tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P. A. T. K. Pn. Š. S.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės
metformini hydrochloridum/saxagliptinum/dapagliflozinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 1000 mg metformino hydrochlorido, 2,5 mg saksagliptino (saksagliptino hydrochlorido pavidalu) ir 5 mg dapagliflozino (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Modifikuoto atpalaidavimo tabletės

14 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
28 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
56 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
60 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
196 modifikuoto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

PVC/PCTFE/Al lizdinės plokštelės

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

PVC/PCTFE/Al lizdinės plokštelės

EU/1/19/1401/015 14 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/19/1401/016 28 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
EU/1/19/1401/017 56 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
EU/1/19/1401/018 60 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/19/1401/019 196 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
EU/1/19/1401/020 14 modifikuoto atpalaidavimo tablečių (kalendorinės lizdinės plokštelės)
EU/1/19/1401/021 28 modifikuoto atpalaidavimo tabletės (kalendorinės lizdinės plokštelės)
EU/1/19/1401/022 56 modifikuoto atpalaidavimo tabletės (kalendorinės lizdinės plokštelės)
EU/1/19/1401/023 196 modifikuoto atpalaidavimo tabletės (kalendorinės lizdinės plokštelės)

PA/Al/PVC/Al lizdinės plokštelės

EU/1/19/1401/024 14 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/19/1401/024 28 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
EU/1/19/1401/026 56 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
EU/1/19/1401/027 60 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/19/1401/028 196 modifikuoto atpalaidavimo tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletės
metformini HCl/saxagliptinum/dapagliflozinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

KALENDORINĖS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletės
metformini HCl/saxagliptinum/dapagliflozinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P. A. T. K. Pn. Š. S.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Nebereģistrētas vaistinis preparātas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės

Metformino hidrochloridas, saksagliptinas, dapagliflozinas
(metformini hydrochloridum, saxagliptinum, dapagliflozinum)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Qtrilmet ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Qtrilmet
3. Kaip vartoti Qtrilmet
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Qtrilmet
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Qtrilmet ir kam jis vartojamas

Qtrilmet veikliosios medžiagos yra metforminas, saksagliptinas ir dapagliflozinas. Jos visos priklauso geriamųjų vaistų nuo diabeto grupei. Šis vaistas vartojamas per burną diabetui gydyti, visos jo veikliosios medžiagos tą daro skirtingais būdais.

Šis vaistas yra skirtas tam tikram (2 tipo) diabetui gydyti. Sergant 2 tipo diabetu, kasa negamina pakankamai insulino arba organizmas nesugeba tinkamai panaudoti pagaminamo insulino. Dėl to cukraus (gliukozės) kiekis kraujyje pasidaro per didelis. Trys Qtrilmet veikliosios medžiagos mažina cukraus kiekį kraujyje, padėdamos jam patekti į ląsteles arba pasišalinti su šlapimu.

Qtrilmet yra skirtas tik 18 metų ir vyresniems suaugusiems. Jis vartojamas tada, kai kiti geriamieji vaistai nuo diabeto kartu su dieta ir fiziniu krūviu pakankamai nekontroliuoja diabeto. Šį vaistą galima vartoti atskirai arba kartu su kitu vaistu nuo diabeto, priklausančiu sulfonilkarbamidų grupei.

2. Kas žinotina prieš vartojant Qtrilmet

Qtrilmet vartoti negalima:

- jeigu Jums yra alergija metforminui, saksagliptinui, dapagliflozinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sunkią alerginę reakciją Jums buvo sukėlę tam tikri kiti vaistai, vartojami cukraus kiekiui reguliuoti:
 - o „gliptinai“ (DPP-4 inhibitoriai), pvz., alogliptinas, linagliptinas ar sitagliptinas arba
 - o „gliflozinai“ (SGLT2 inhibitoriai), pvz., kanagliflozinas ar empagliflozinas;
- jeigu Jūs sergate nekontroliuojamu diabetu ir būna atvejų, kai pasireiškia:
 - o sunki hiperglikemija (labai didelis gliukozės kiekis kraujyje);
 - o pykinimas, vėmimas, viduriavimas, greitas svorio kritimas;
 - o pieno rūgšties acidozė (žr. „Pieno rūgšties acidozės rizika“ žemiau);

- ketoacidozė – būklė, kai kraujyje kaupiasi medžiagos, kurios vadinamos ketoniniais kūnais ir gali sukelti diabetinę komą. Jos simptomai gali būti pilvo skausmas, greitas ir gilus kvėpavimas, mieguistumas arba neįprastas vaisių kvapas iš burnos;
- jeigu Jus kada nors buvo ištikusi diabetinė komą;
- jeigu labai susilpnėjusi Jūsų inkstų funkcija;
- jeigu Jūs sergate sunkia infekcine liga;
- jeigu Jūsų organizmas yra netekęs daug vandens (ši būklė vadinama dehidracija, pvz., dėl ilgalaikio ar stipraus viduriavimo arba besikartojančio vėmimo (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“ žemiau);
- jeigu neseniai Jus ištiko širdies priepuolis, sergate širdies nepakankamumu, sunkiai sutrikusi kraujotaka arba pasunkėjęs kvėpavimas;
- jeigu nesveikos Jūsų kepenys;
- jeigu Jūs vartojate daug alkoholinių gėrimų (kasdien ar kartkartėmis) (žr. skyrių „Qtrilmet ir alkoholis“).

Jeigu yra kuri nors iš šių problemų, tai Qtrilmet Jums vartoti negalima. Jeigu abejojate, paklauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo, prieš pradėdami vartoti Qtrilmet.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Qtrilmet ir gydymo metu:

- jeigu pasireikštų vėmimas, pilvo skausmas, raumenų mėšlungis, bendras negalavimas su dideliu nuovargiu, pasunkėtų kvėpavimas, sumažėtų kūno temperatūra arba suretėtų širdies veikla. Tai gali būti labai reto, bet labai sunkaus šalutinio poveikio, kuris gali pasireikšti vartojant Qtrilmet (ypač jeigu sutrikusi funkcija) ir yra vadinamas **pieno rūgšties acidoze**, simptomai. Pieno rūgšties acidozės rizika padidėja sergant nekontroliuojamu diabetu, susirgus sunkia infekcine liga, ilgai badaujant, vartojant alkoholinių gėrimų, netekus skysčių (žr. toliau pateikiamą informaciją), sutrikus kepenų funkcijai ir sergant ligomis, dėl kurių sutrinka dalies organizmo aprūpinimas deguonimi (pvz., sunkia ūmine širdies liga). **Pasireiškus pieno rūgšties acidozės simptomų, nedelsdami nutraukite Qtrilmet vartojimą ir kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę, kadangi dėl šios komplikacijos gali ištikti komą ir yra būtina skubi medicininė pagalba;**
- jeigu greitai mažėtų Jūsų svoris, pasireikštų pykinimas ar vėmimas, pilvo skausmas, didelis troškulys, dažnas ir gilus kvėpavimas, sutriktų orientacija, atsirastų neįprastas mieguistumas ar nuovargis, saldus kvapas iš burnos, saldus ar metalo skonis, pakistų šlapimo ar prakaito kvapas. Šie simptomai gali rodyti **diabetinę ketoacidozę** – kitą retą, bet labai sunkią ir kartais pavojingą gyvybei būklę. Jai pasireiškus padidėja ketoninių kūnų kiekis šlapime ar kraujyje (tą galima nustatyti atitinkamais tyrimais). Diabetinės ketoacidozės rizika gali padidėti ilgai badaujant, piktnaudžiaujant alkoholiniais gėrimais, netekus daug skysčių, greitai sumažinus insulino dozę arba padidėjus jo poreikiui dėl didelės apimties operacijos arba sunkios ligos. **Jeigu pastebėtumėte diabetinės ketoacidozės simptomų, nedelsdami nutraukite Qtrilmet vartojimą ir kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę, nes pasireiškus šiai komplikacijai būtina skubi medicininė pagalba;**
- jeigu netektumėte daug skysčių, pvz., dėl stipraus vėmimo, viduriavimo, karščiavimo, pykinimo, karštyje padidėjusio prakaitavimo arba jeigu negalėtumėte valgyti ar gerti. **Jeigu pasireikštų būklė, kuri sukelia skysčių netekimą, tai trumpam nustokite vartoti Qtrilmet** bei paklauskite gydytojo ką daryti ir kada vėl galėsite vartoti Qtrilmet.
- jeigu Jūs sergate 1 tipo diabetu (šiai ligai gydyti Qtrilmet vartoti negalima);
- jeigu Jūs dabar sergate arba anksčiau sirgote kasos liga;
- jeigu susilpnėjusi Jūsų inkstų funkcija arba nesveikos Jūsų kepenys;
- jeigu susilpnėjęs Jūsų organizmo atsparumas infekcinėms ligoms (imunitetas) dėl ligos (pvz., AIDS) arba vaistų vartojimo po organo persodinimo;
- jeigu Jums kada nors buvo pasireikšusi sunki padidėjusio jautrumo (alerginė) reakcija arba gydytojai yra sakę, kad ji galėjo būti pasireikšusi;
- jeigu Jūs dabar sergate arba anksčiau sirgote sunkia širdies liga;
- jeigu yra širdies nepakankamumo rizikos faktorių, pvz., nesveiki inkstai. Kokie yra širdies nepakankamumo požymiai ir simptomai, Jums pasakys gydytojas. Galimi simptomai yra dusulys, greitas kūno svorio prieaugis ir kulkšnių ar pėdų patinimas. Stebėkite, ar nėra tokių

simptomų ir pastebėję bent vieną iš jų nedelsdami praneškite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui;

- jeigu Jūsų kraujospūdis yra arba buvo sumažėjęs (ši būklė vadinama hipotenzija);
- jeigu cukraus kiekis Jūsų kraujyje yra labai didelis (dėl jo gali pasireikšti dehidratacija – per didelio skysčio kiekio netekimas). Galimi dehidratacijos požymiai išvardyti 4 skyriuje. Jeigu yra bent vienas iš jų, apie tai pasakykite gydytojui, prieš pradėdami vartoti Qtrilmet;
- jeigu Jums dažnai kartotųsi šlapimo takų infekcijos arba susirgtumėte sunkia šlapimo takų infekcija, įskaitant urosepsį ir pielonefritą (dėl jos gali pasireikšti karščiavimas, šaltkrėtis, deginimo pojūtis šlapinantis, atsirasti kraujo šlapime, skaudėti nugarą ar šoną). Pajutę kurį nors iš šių simptomų, nedelsdami praneškite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui;
- jeigu Jums stipriai skauda sąnarius;
- jeigu Jūs vartojate pioglitazoną cukraus kiekiui kraujyje mažinti (tokiu atveju Qtrilmet Jums gali būti nerekomenduojamas);
- jeigu Jūs vartojate kurį nors iš šių vaistų: gliukokortikoidų, beta 2 agonistų, diuretikų, karbamazepiną, deksametazoną, fenobarbitalį, fenitoiną arba rifampiciną (jie gali susilpninti Qtrilmet poveikį, žr. „Kiti vaistai ir Qtrilmet“);
- jeigu Jūs esate 75 metų arba vyresnio amžiaus;
- jeigu kraujo tyrimai parodė per didelį raudonųjų kraujo kūnelių kiekį.

Jeigu yra kuri nors iš šių problemų arba abejojate, aptarkite tai su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Qtrilmet.

Chirurginės operacijos

Jeigu Jums būtina didelės apimties operacija, tai Qtrilmet vartojimą reikia nutraukti jos laikotarpiui ir tam tikram laikui vėliau. Kada nutraukti ir kada vėl tęsti Qtrilmet vartojimą, nuspręs Jūsų gydytojas.

Diabeto sukelti odos ir pėdos sutrikimai

Dažna cukrinio diabeto komplikacija yra odos pažeidimai, pvz., opos. Vartojant saksagliptiną ar dapaglifloziną, gali išberti (žr. 4 skyrių). Laikykitės gydytojo ar slaugytojo rekomendacijų dėl odos priežiūros. Pastebėję, kad odoje atsirado pūslių, kreipkitės į gydytoją, nes jos gali rodyti ligą, vadinamą pūsliu pemfigoidu. Gydytojas gali patarti Jums nutraukti Qtrilmet vartojimą.

Svarbu reguliariai tikrinti pėdas ir laikytis sveikatos priežiūros specialisto patarimų dėl jų priežiūros.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų lyties organų arba srities tarp jų ir išangės skausmas, skausmingumas, paraudimas ar patinimas kartu su karščiavimu arba bendru negalavimu. Tai gali būti retos, bet sunkios ar net gyvybei pavojingos infekcijos, vadinamos tarpvietės nekroziniu fascitu arba *Fournier* gangrena, kuri sunaikina poodinį audinį, simptomai ir požymiai. *Fournier* gangreną būtina nedelsiant gydyti.

Inkstų funkcija

Prieš pradėdami vartoti šį vaistą ir gydymo metu reikia daryti kraujo tyrimus inkstų funkcijai įvertinti. Jūsų inkstų funkcija bus tikrinama bent kartą per metus, o jeigu esate senyvo amžiaus arba inkstų funkcija silpnėja – dažniau.

Šlapimo tyrimai

Dėl Qtrilmet poveikio jį vartojant cukraus šlapime mėginys bus teigiamas.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams iki 18 metų Qtrilmet vartoti nerekomenduojama, kadangi jo poveikis šiems pacientams netirtas.

Kiti vaistai ir Qtrilmet

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Ypač svarbu prieš vartojant Qtrilmet gydytojui pasakyti, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų:

- vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti, įskaitant AKF inhibitorius (pvz., enalaprilį ar ramiprilį) ir angiotenzino II receptorių antagonistus (pvz., losartaną ar kandesartaną);
- insuliną, sulfonilkarbamidų (pvz., glimepiridą) arba pioglitazoną (kitų vaistų cukraus kiekiui kraujyje mažinti);
- vaistų, kurie didina šlapimo kiekį ir mažina kraujospūdį (diuretikų). Tokiu atveju gydytojas gali patarti nutraukti Qtrilmet vartojimą. Galimi per didelio skysčio kiekio netekimo požymiai išvardyti 4 skyriuje;
- vaistų, kurie gali sukelti pakeisti metformino kiekio kraujyje pokyčių, ypač jeigu sutrikusi Jūsų inkstų funkcija (pvz., verapamilį, dolutegravirą, ranolaziną, trimetoprimą, vandetanibą, izavukonazolą, krizotinibą arba olaparibą);
- vaistų, kurių sudėtyje yra kuri nors iš šių veikliųjų medžiagų:
 - o beta 2 agonistų – astmai gydyti;
 - o karbamazepino, fenobarbitalio arba fenitoino – epilepsijos priepuoliams išvengti ir tam tikrų rūšių lėtiniam skausmui malšinti;
 - o cimetidino – skrandžio sutrikimams gydyti;
 - o kortikosteroidų, pvz., deksametazono – uždegimui gydyti sergant, pvz., astma arba sąnarių uždegimu;
 - o diltiazemo – krūtinės anginai (krūtinės skausmui) gydyti ir kraujospūdžiui mažinti;
 - o ketokonazolo (tablečių) – Kušingo sindromui (juo sergant organizmas gamina per daug kortizolio) gydyti;
 - o rifampicino – antibiotiko infekcinės ligoms (pvz., tuberkuliozei) gydyti;
 - o nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU), pvz., ibuprofeno arba celekoksibo (COG-2 inhibitoriaus) – skausmui malšinti ir uždegimui gydyti.

Jeigu yra kuri nors iš šių problemų arba abejojate, apie tai pasakykite gydytojui, prieš pradėdami vartoti Qtrilmet.

Jeigu Jums į kraują reikia suleisti kontrastinės medžiagos, kurios sudėtyje yra jodo, pvz., rentgenologiniam tyrimui arba skenavimui, tai iš anksto arba prieš injekciją reikia nutraukti Qtrilmet vartojimą. Kada nutraukti Qtrilmet vartojimą ir kada jį vartoti toliau, nuspręs gydytojas.

Qtrilmet vartojimas su alkoholiu

Vartodami Qtrilmet, nepiktnaudžiaukite alkoholiniais gėrimais, nes tai gali padidinti pieno rūgšties acidozės riziką (žr. skyrius „Išspėjimai ir atsargumo priemonės“ ir „Qtrilmet vartoti negalima“).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo laikotarpiu Qtrilmet vartoti nerekomenduojama. Jeigu Jūs pastotumėte arba planotumėte pastoti, tai gydytojas patars Jums nutraukti šio vaisto vartojimą. Kaip geriausia kontroliuoti cukraus kiekį kraujyje nėštumo laikotarpiu, klauskite gydytojo.

Jeigu žindote kūdikį arba planuojate tą daryti, tai Qtrilmet Jums vartoti negalima. Truputis metformino patenka į moters pieną. Ar saksagliptino ir dapagliflozino patenka į moters pieną, nėra žinoma. Jeigu norėtumėte žindyti arba jau žindote kūdikį, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Qtrilmet neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu vartojant Qtrilmet vis dėlto svaigtų galva, tai nevairuokite ir mechanizmų nevaldykite. Be to, vairuoti ir valdyti mechanizmus gali būti pavojinga, kai cukraus kiekis kraujyje sumažėja per daug (pasireiškia hipoglikemija). Taip atsitikus, gali pasireikšti drebulys, prakaitavimas, padažnėti širdies susitraukimai, pakisti regėjimas, skaudėti galvą ir sutrikti orientacija.

Qtrilmet sudėtyje yra laktozės

Qtrilmet sudėtyje yra laktozės (pieno cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate tam tikrų angliavandenių, apie tai jam priminkite, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Natrio kiekis

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Qtrilmet

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kiek šio vaisto vartoti?

Gydytojas paskirs tinkamą Qtrilmet dozę, atsižvelgdamas į cukraus kiekį Jūsų kraujyje ir tai, kokius vaistus nuo diabeto Jūs vartojote anksčiau. Rekomenduojama dozė yra 2 tabletės 1 kartą per parą.

Didžiausią rekomenduojamą Qtrilmet paros dozę sudaro 2000 mg metformino, 5 mg saksagliptino ir 10 mg dapagliflozino.

Kitų vaistų keitimas į Qtrilmet

Jeigu Jūs jau kartu vartojate atskiras metformino, saksagliptino ir dapagliflozino tabletes arba saksagliptino ir dapagliflozino derinį kartu su metforminu, tai gydytojas gali pasiūlyti šiuos vaistus pakeisti į Qtrilmet, kad reikėtų gerti tik vieną tabletę. Kad išvengtumėte perdozavimo, pradėję vartoti Qtrilmet tų atskirų tablečių nebevartokite.

Šio vaisto vartojimas

- Tabletes nurykite nepažeistas, užgerdami puse stiklinės vandens.
- Šias tabletes gerkite valgio metu – tai sumažins šalutinio poveikio skrandžiui riziką.
- Šias tabletes gerkite kasdien maždaug tuo pačiu laiku.

Galite pastebėti tablečių liekanų išmatose. Tai yra normalu ir lieka po to, kai visas vaistas patenka į organizmą.

Gydytojas gali skirti ir kitų vaistų cukraus kiekiui kraujyje mažinti. Nepamirškite kitų vaistų irgi vartoti kaip nurodė gydytojas – tai padės užtikrinti palankiausią poveikį Jūsų sveikatai.

Dieta ir fizinis krūvis

Norint kontroliuoti diabetą, būtina laikytis gydytojo patarimų dėl dietos ir fizinio krūvio net vartojant šį vaistą. Pažymėtina, kad jei laikėtės svorio reguliavimo sergant diabetu dietos, tai tą būtina daryti toliau ir vartojant Qtrilmet.

Ką daryti pavartojus per didelę Qtrilmet dozę?

Išgėrę per daug Qtrilmet tablečių, nedelsdami pasikonsultuokite su gydytoju arba vykite į ligoninę. Pasiimkite vaisto pakuotę su savimi. Smarkiai perdozavus gali pasireikšti pieno rūgšties acidozė (žr. 2 ir 4 skyrius).

Pamiršus pavartoti Qtrilmet

Ką daryti pamiršus išgerti Qtrilmet laiku?

- Jeigu po laiko, kai reikėjo išgerti vaisto, praėjo mažiau kaip 12 val., tai užmirštą Qtrilmet dozę reikia išgerti iš karto prisiminus, o kitą – įprastu laiku.
- Jeigu po laiko, kai reikėjo išgerti vaisto, praėjo daugiau kaip 12 val., tai užmirštą dozę reikia praleisti, o kitą išgerti įprastu laiku.
- Negalima vartoti dvigubos Qtrilmet dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Qtrilmet

Nenutraukite Qtrilmet vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju. Nevartojant šio vaisto, gali padidėti cukraus kiekis Jūsų kraujyje.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie simptomai, į kuriuos būtina atkreipti gydytojo dėmesį:

Nedelsdami nutraukite Qtrilmet vartojimą ir kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėtumėte kurį nors iš šių sunkių šalutinių poveikių:

- **Sunkią alerginę (padidėjusio jautrumo) reakciją**, kuri pasitaiko retai (gali pasireikšti iki 1 iš 1000 žmonių)
Sunkios alerginės reakcijos simptomai:
 - išbėrimas;
 - iškilos raudonos odos dėmės (dilgėlinė);
 - veido, lūpų, liežuvio ir gerklės patinimas, dėl kurių gali pasunkėti kvėpavimas ar rijimas.Tokiu atveju gydytojas gali paskirti vaisto alerginei reakcijai gydyti, o šį vaistą nuo diabeto pakeisti kitu.
- **Pieno rūgšties acidozę**, kuri pasitaiko labai retai (gali pasireikšti iki 1 iš 10 000 žmonių)
Qtrilmet gali sukelti labai retą, tačiau labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze.
Pieno rūgšties acidozės simptomai yra:
 - vėmimas;
 - skrandžio (pilvo) skausmas;
 - raumenų mėšlungis;
 - bendras negalavimas su didelio nuovargio pojūčiu;
 - pasunkėjęs kvėpavimas;
 - sumažėjusi kūno temperatūra ir suretėję širdies susitraukimai.Jeigu jų pasireikštų, **reikia nedelsiant nutraukti Qtrilmet vartojimą ir kreiptis į gydytoją arba artimiausią ligoninę**, nes dėl pieno rūgšties acidozės gali ištikti koma.
- **Pankreatitą**, kuris pasitaiko nedažnai (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių)
Pankreatito požymiai:
 - stiprus nuolatinis pilvo (skrandžio srities) skausmas, kuris gali plisti į nugarą;
 - pykinimas ir vėmimas.
- **Dehidrataciją (per didelio organizmo skysčių kiekio netekimą)**, kuri pasitaiko nedažnai (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių)
Dehidratacijos požymiai yra šie:
 - labai sausa ar lipni burna, labai didelis troškulys;
 - didelis mieguistumas ar nuovargis;
 - mažas šlapimo kiekis arba nesišlapinimas;
 - dažni širdies susitraukimai.
- **Šlapimo takų infekciją**, kuris pasitaiko dažnai (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių)
Sunkios šlapimo takų infekcijos požymiai yra šie:
 - karščiavimas, šaltkrėtis;
 - deginimo pojūtis šlapinantis;
 - pakitęs šlapinimosi dažnumas, įskaitant jo padažnėjimą poreikiui šlapintis atsirandant staiga;
 - nemalonus kvapo ar drumstas šlapimas;
 - nugaros ar šono skausmas.
- **Diabetinę ketoacidozę**, kuri pasitaiko retai (gali pasireikšti iki 1 iš 1000 žmonių)
Diabetinės ketoacidozės požymiai yra šie (taip pat žr. 2 skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“):
 - padidėjęs ketoninių kūnų kiekis (nustatomas tiriant šlapimą ar kraują);
 - greitas kūno svorio kritimas;

- pykinimas ar vėmimas;
- pilvo skausmas;
- didelis troškulys;
- dažnas ir gilus kvėpavimas;
- sutrikusi orientacija;
- neįprastas mieguistumas ar nuovargis;
- saldus kvapas iš burnos, saldus ar metalo skonis joje arba pakitęs šlapimo ar prakaito kvapas.

Diabetinė ketoacidozė gali pasireikšti nepriklausomai nuo gliukozės kiekio kraujyje. Tokiu atveju gydytojas gali nuspręsti laikinai arba visam laikui nutraukti Qtrilmet vartojimą.

Iš karto nutraukite Qtrilmet vartojimą ir kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėtumėte kurį nors iš aukščiau išvardytų sunkių šalutinių poveikių.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš žemiau išvardytų šalutinių poveikių:

- **tarpvietės nekrozinis fascitas** (*Fournier gangrena*) – sunki lyties organų arba srities tarp jų ir išangės minkštųjų audinių infekcija, kuris pasitaiko labai retai (žr. 2 skyriuje „Diabeto sukelti odos ir pėdos sutrikimai“).

Kiek įmanoma greičiau kreipkitės į gydytoją, jeigu pasireikštų kuris nors iš šių šalutinių poveikių:

- **Sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje – hipoglikemija**, kuri pasitaiko labai dažnai (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) kartu vartojant kitų vaistų nuo diabeto, kurie sukelia hipoglikemiją.

Sumažėjusio cukraus kiekio kraujyje požymiai yra šie:

- drebulys, prakaitavimas, didelis nerimas, dažni širdies susitraukimai;
- alkis, galvos skausmas, pakitęs matymas;
- pakitusi nuotaika ar sutrikusi orientacija.

Ką daryti sumažėjus cukraus kiekiui kraujyje ir pastebėjus kurį nors iš aukščiau išvardytų požymių, pasakys gydytojas.

Kitas šalutinis poveikis vartojant Qtrilmet

Labai dažnas:

- pykinimas, vėmimas;
- viduriavimas ar pilvo skausmas;
- apetito stoka;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcijos:
 - viršutinės krūtinės dalies ar plaučių infekcija;
 - prienosinių ančių infekcija su skausmo ir pilnumo už skruostų ir akių pojūčiu (sinusitas);
 - nosies ar gerklės uždegimas (nazofaringitas) (gali jaustis peršalimas ar gerklės skausmas).

Dažnas:

- lytinių organų (varpos ar makšties) infekcija (pienligė) (galimi požymiai yra suerzinimas, niežulys, neįprastos išskyros ar kvapas);
- nugaros skausmas;
- didesnis negu įprastai šlapimo kiekis ar dažnesnis poreikis šlapintis;
- galvos svaigimas;
- nuovargis;
- stiprus sąnarių skausmas (artralgija);
- skrandžio skausmas ir nevirškinimas (dispepsija);
- vėmimas, skrandžio uždegimas (gastritas);
- skrandžio ar žarnų uždegimas, dažniausiai dėl infekcijos (gastroenteritas);
- galvos skausmas, raumenų skausmas (mialgija);

- pakitę kraujo tyrimų rodikliai (pakitęs cholesterolio ar riebalų kiekis kraujyje, padidėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis, sumažėjęs kreatinino inkstų klirensas);
- išbėrimas;
- pakitęs skonis;
- plaštakų, kulkšnių ar pėdų patinimas (periferinė edema).

Nedažnas:

- troškulys;
- vidurių užkietėjimas;
- prabudimai naktį šlapintis;
- sausa burna;
- kūno svorio kritimas;
- susilpnėjusi inkstų funkcija, padidėjęs kreatinino ar šlapalo kiekis (nustatomas kraujo tyrimais);
- odos išbėrimas (tai gali būti iškilimai, odos suerzinimas ar niežulys);
- pasunkėjęs erekcijos susidarymas ar išlaikymas (sutrikusi erekcija);
- grybelių infekcija;
- lengva alerginė (padidėjusio jautrumo) reakcija (išbėrimas);
- lytinių organų srities (genitalijų ar vulvovaginalinis) niežulys ar nemalonūs pojūčiai šlapinantis.

Labai retas:

- sumažėjęs vitamino B₁₂ kiekis kraujyje;
- pakitę kepenų funkcijos rodikliai, kepenų uždegimas (hepatitas);
- paraudusi oda (eritema), niežulys ar niežintis išbėrimas (dilgėlinė).

Nežinomo dažnio (jo negalima nustatyti iš turimų duomenų):

- odos pūslių susidarymas (pūslinis pemfigoidas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Qtrilmet

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

PVC/PCTFE/Al lizdinės plokštelės

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

PA/Al/PVC/Al lizdinės plokštelės

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Qtrilmet sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra metforminas, saksagliptinas ir dapagliflozinas.
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės

- Kiekvienoje tabletėje yra 850 mg metformino hidrochlorido (*metformini hydrochloridum*), 2,5 mg saksagliptino (*saxagliptinum*) (saksagliptino hidrochlorido pavidalu) ir 5 mg dapagliflozino (*dapagliflozinum*) (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu).
- Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės*
- Kiekvienoje tabletėje yra 1000 mg metformino hidrochlorido (*metformini hydrochloridum*), 2,5 mg saksagliptino (*saxagliptinum*) (saksagliptino hidrochlorido pavidalu) ir 5 mg dapagliflozino (*dapagliflozinum*) (dapagliflozino propanediolo monohidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - tabletės šerdyje: karmeliozės natrio druska (E466) (žr. 2 skyriuje „Natrio kiekis“), mikrokristalinė celiuliozė (E460i), krospovidonas (E1202), hipromeliozė (E464), laktozė (žr. 2 skyriuje „Qtrilmet sudėtyje yra laktozės“), magnio stearatas (E470b), silicio dioksidas dantims (E551);
 - plėvelėje:
 - Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės:*
makrogolis (E1521), polivinilo alkoholis (E1203), titano dioksidas (E171), talkas (E553b), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172).
 - Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės:*
makrogolis (E1521), polivinilo alkoholis (E1203), titano dioksidas (E171), talkas (E553b), geltonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172).

Qtrilmet išvaizda ir kiekis pakuotėje

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės yra smėlio spalvos, abipus išgaubtos, 11 x 21 mm dydžio, ovalios, su įspausta žyma „3005“ vienoje pusėje.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės yra žalios, abipus išgaubtos, 11 x 21 mm dydžio, ovalios, su įspausta žyma „3002“ vienoje pusėje.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės ir Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės tiekiamos lizdinėse plokštelėse. Pakuotėje yra 14, 28, 56 ar 196 modifikuoto atpalaidavimo tabletės kalendorinės lizdinės plokštelės arba 14, 28, 56, 60 ar 196 modifikuoto atpalaidavimo tabletės lizdinės plokštelės.

Į Lietuvą gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

Gamintojas

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedija

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 4455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
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

Šis lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Neberegistruotas vaistinis preparatas