

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg ilgstošās darbības tabletes

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg ilgstošās darbības tabletes

Katra tablete satur 850 mg metformīna hidrochlorīda (*metformini hydrochloridum*), saksagliptīna hidrochlorīdu, kura daudzums atbilst 2,5 mg saksagliptīna (*saxagliptinum*), un dapagliflozīna propāndiols monohidrātu, kura daudzums atbilst 5 mg dapagliflozīna (*dapagliflozinum*).

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg ilgstošās darbības tabletes

Katra tablete satur 1 000 mg metformīna hidrochlorīda (*metformini hydrochloridum*), saksagliptīna hidrochlorīdu, kura daudzums atbilst 2,5 mg saksagliptīna (*saxagliptinum*), un dapagliflozīna propāndiols monohidrātu, kura daudzums atbilst 5 mg dapagliflozīna (*dapagliflozinum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 48 mg laktozes (bezūdens laktozes veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete (tablete).

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg ilgstošās darbības tabletes

Bēša, abpusēji izliekta, ovāla 11 x 21 mm tablete, ar iespaidumu 3005 vienā pusē.

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg ilgstošās darbības tabletes

Zaļa, abpusēji izliekta, ovāla 11 x 21 mm tablete, ar iespaidumu 3002 vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Qtrilmet ir indicēts pieaugušajiem no 18 gadu vecuma ar 2. tipa cukura diabētu:

- glikēmijas kontroles uzlabošanai, ja ar metformīnu, kas lietots kopā ar sulfonilurīnvielas (SU) grupas zālēm vai bez tām, kā arī, vai nu ar saksagliptīnu, vai dapagliflozīnu nav iespējams nodrošināt atbilstošu glikēmijas kontroli;
- ja jau tiek izmantota terapija ar metformīnu, saksagliptīnu un dapagliflozīnu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Katra tablete satur fiksētu metformīna, saksagliptīna un dapagliflozīna devu (skatīt 2. apakšpunktu). Ja nav pieejams atbilstoša stipruma Qtrilmet, ilgstošās darbības kombinēto zāļu vietā jālieto tajā ietilpstošo sastāvdaļu monopreparāti.

Qtrilmet maksimālā ieteicamā dienas deva ir 2000 mg metformīna/ 5 mg saksagliptīna/ 10 mg dapagliflozīna.

Pacientiem, kuru stāvoklis netiek atbilstoši kontrolēts, lietojot divkāršu kombināciju, kurā ietilpst vai nu saksagliptīns, vai dapagliflozīns un metformīns

Pacientiem jāsaņem tāda Qtrilmet kopējā dienas deva, kas atbilst 5 mg saksagliptīna, 10 mg dapagliflozīna, un kopējā metformīna dienas deva, kāda jau tiek lietota, vai tuvākā terapeitiski atbilstošā metformīna deva. Šī deva jālieto kā divas tabletes iekšķīgi vienreiz dienā, katru dienu vienā un tajā pašā laikā un kopā ar uzturu.

Pacientiem, kuri pāriet no atsevišķu metformīna, saksagliptīna un dapagliflozīna tablešu lietošanas

Pacientiem, kuri pāriet no atsevišķu metformīna, saksagliptīna 5 mg un dapagliflozīna 10 mg tablešu lietošanas uz Qtrilmet, jāsaņem tāda pati metformīna, saksagliptīna un dapagliflozīna dienas deva, kāda jau tiek lietota, vai tuvākā terapeitiski atbilstošā metformīna deva. Šī deva jālieto kā divas tabletes iekšķīgi vienreiz dienā, katru dienu vienā un tajā pašā laikā un kopā ar uzturu.

Pacientiem, kuri pāriet no tūlītējās darbības uz ilgstošās darbības tablešu lietošanu

Pacientiem, kuri pāriet no tūlītējās darbības metformīna uz ilgstošās darbības metformīnu, Qtrilmet devai jābūt tādai, lai tiktu nodrošināta jau lietotā metformīna deva vai tuvākā terapeitiski atbilstošā deva (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aizmirstās devas

Ja dienas deva ir aizmirsta un līdz nākamās devas lietošanas laikam ir ≥ 12 stundas, šī deva ir jālieto. Ja dienas deva ir aizmirsta un līdz nākamās devas lietošanas laikam ir < 12 stundas, aizmirstā deva ir jāizlaiž un ierastajā laikā jālieto nākamā deva.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Tā kā gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadu) ir lielāka pavājinātas nieru darbības iespējamība, šīs zāles jālieto piesardzīgi pacientiem lielākā vecumā. Lai palīdzētu novērst ar metformīnu saistītu laktacidozi, ir nepieciešams uzraudzīt nieru darbības rādītājus, it īpaši gados vecākiem pacientiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Jāņem vērā arī šķidruma zuduma risks, lietojot šīs zāles (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Ņemot vērā ierobežoto terapeitisko pieredzi ar šīm zālēm pacientiem no 75 gadu vecuma, terapiju ar šīm zālēm nav ieteicams uzsākt šādā populācijā.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (GFĀ 60-89 ml/min) Qtrilmet devas pielāgošana netiek ieteikta.

Pirms terapijas uzsākšanas ar metformīnu saturošām zālēm un vismaz reizi gadā pēc tam jānosaka GFĀ. Pacientiem, kuriem ir palielināts turpmākas nieru darbības traucējumu progresēšanas risks, un gados vecākiem pacientiem nieru darbība jāizvērtē biežāk, piemēram, ik pēc 3-6 mēnešiem.

Šīs zāles nedrīkst lietot pacienti ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (pacienti ar GFĀ < 60 ml/min (skatīt 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu)). Šīs zāles ir kontrindicētas pacientiem ar GFĀ < 30 ml/min (skatīt 4.3., 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Šīs zāles nedrīkst lietot pacienti ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Šo zāļu drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz < 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Qtrilmet devu lieto vienu reizi dienā iekšķīgi kopā ar uzturu, katru dienu vienā un tajā pašā laikā, lai mazinātu ar metformīnu saistītās gastrointestinālās blakusparādības. Katra tablete ir jānorij vesela.

Dažkārt šo zāļu neaktīvās sastāvdaļas tiks izvadītas ar fēcēm kā mīksta, hidratēta masa, kas var atgādināt oriģinālo tableti.

4.3. Kontrindikācijas

Qtrilmet ir kontrindicēts pacientiem ar:

- paaugstinātu jutību pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, būtisku paaugstinātas jutības reakciju, tai skaitā anafilaktisku reakciju, anafilaktisko šoku vai angioedēmu pret jebkuru dipeptidilpeptidāzes-4 (DPP-4) inhibitoru vai pret jebkuru nātrija-glikozes ko-transportproteīna 2 (SGLT2) inhibitoru anamnēzē (skatīt 4.4., 4.8. un 6.1. apakšpunktu);
- jebkāda veida akūtu metabolo acidozi (piemēram, laktacidozi, diabētisko ketoacidozi) (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu);
- diabētisku prekomu (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- smagu nieru mazspēju (GFĀ < 30 ml/min) (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu);
- akūtiem stāvokļiem ar iespējamām nieru darbības izmaiņām, piemēram,
 - o dehidratāciju,
 - o smagu infekciju,
 - o šoku;
- akūtu vai hronisku slimību, kas var izraisīt audu hipoksiju, piemēram,
 - o sirds vai elpošanas mazspēju,
 - o nesen bijušu miokarda infarktu,
 - o šoku,
- aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu);
- akūtu alkohola intoksikāciju, alkoholismu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Laktacidoze

Laktacidoze ir ļoti reta, bet nopietna metaboliska komplikācija, kas visbiežāk rodas, ja ir akūti pasliktinājusies nieru darbība, kardiorespiratora saslimšana vai sepse. Akūti pasliktinoties nieru darbības rādītājiem, notiek metformīna uzkrāšanās, un palielinās laktacidozes risks.

Dehidratācijas gadījumā (stipra caureja vai vemšana, drudzis vai samazināta šķidruma uzņemšana) Qtrilmet lietošana uz laiku jāpārtrauc, un ieteicams sazināties ar veselības aprūpes speciālistu.

Pacientiem, kuri terapijā saņem metformīnu, piesardzīgi jāuzsāk tādu zāļu lietošana, kuras var akūti pasliktināt nieru darbību (piemēram, antihipertensīvie līdzekļi, diurētiskie līdzekļi un NPL). Citi laktacidozes riska faktori ir pārmērīga alkohola lietošana, aknu nepietiekamība, neatbilstoši kontrolēts diabēts, ketoze, ilgstoša badošanās un jebkādi ar hipoksiju saistīti stāvokļi, kā arī zāļu, kuras var izraisīt laktacidozi, vienlaicīga lietošana (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Pacienti un/vai aprūpētāji jāinformē par laktacidozes risku. Laktacidozei raksturīga acidotiska aizdusa, sāpes vēderā, muskuļu krampji, astēnija un hipotermija ar sekojošu komu. Aizdomīgu simptomu gadījumā pacientam jāpārtrauc Qtrilmet lietošana un nekavējoties jāvērsas pie ārsta. Diagnostiskas laboratoriskās atrades ir samazināta asiņu pH vērtība (< 7,35), paaugstināta laktātu koncentrācija plazmā, pārsniedzot 5 mmol/l, kā arī palielināts anjonu intervāls un laktāta/piruvāta attiecība.

Diabētiska ketoacidoze

Ar SGLT2 inhibitoriem, tai skaitā ar dapagliflozīnu ārstētajiem pacientiem retos gadījumos ir novērota diabētiska ketoacidoze (DKA), arī dzīvībai bīstami un letāli DKA gadījumi. Daudzos gadījumos šī stāvokļa izpausmes bija netipiskas un raksturīgas tikai ar mērenu glikozes līmeņa paaugstināšanos asinīs - zemāku par 14 mmol/l. Nav zināms, vai DKA varētu novērot biežāk, lietojot lielākas dapagliflozīna devas.

Nespecifisku simptomu, piemēram, sliktas dūšas, vemšanas, anoreksijas, vēdera sāpju, pārmērīgu slāpju, apgrūtinātas elpošanas, apjukuma, neparasta nespēka vai miegainības gadījumos jāapsver diabētiskas ketoacidozes risks. Ja rodas šādi simptomi, pacients neatkarīgi no glikozes līmeņa viņa asinīs nekavējoties jāizmeklē attiecībā uz ketoacidozi.

To pacientu, kuriem ir iespējama vai diagnosticēta DKA, ārstēšana ar Qtrilmet nekavējoties jāpārtrauc.

Terapija jāpārtrauc plašu ķirurģisku operāciju vai akūtu nopietnu slimību dēļ stacionāriem pacientiem. Šiem pacientiem ieteicams kontrolēt ketonvielu līmeni. Ketonvielu līmeni vēlams noteikt asinīs, nevis urīnā. Kad ketonvielu līmenis ir normāls un pacienta stāvoklis ir stabilizējies, dapagliflozīna terapiju drīkst atsākt.

Pirms sākt Qtrilmet lietošanu, jāapsver tie pacienta anamnēzes faktori, kas var radīt noslieci uz ketoacidozi.

Lielāks DKA risks var būt pacientiem ar samazinātu bēta šūnu funkciju rezervi (piemēram, 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ar zemu C peptīda līmeni, pieaugušajiem ar latentu autoimūnu diabētu (LADA) vai pacientiem ar pankreatītu anamnēzē), pacientiem ar patoloģijām, kas izraisa uzņemto uzturvielu daudzuma samazināšanos vai smagu dehidratāciju, pacientiem, kuriem ir samazinātas insulīna devas, un pacientiem, kuriem, piemēram, akūtas slimības, ķirurģiskas operācijas vai pārmērīgas alkoholisko dzērienu lietošanas dēļ ir palielināta nepieciešamība pēc insulīna. Šādiem pacientiem SGLT2 inhibitori jālieto piesardzīgi.

Pacientiem, kuriem SGLT2 inhibitoru lietošanas laikā jau ir bijusi DKA, SGLT2 inhibitoru terapijas atsākšana nav ieteicama, ja vien nav identificēts un novērsts cits nepārprotams DKA izraisījušais faktors.

Drošums un efektivitāte pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu nav pierādīta, un Qtrilmet nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu. 1. tipa cukura diabēta pētījumos ar dapagliflozīnu bieži ziņots par DKA.

Nieru darbības rādītāju uzraudzība

Dapagliflozīna efektivitāte ir atkarīga no nieru darbības, un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem tā efektivitāte ir samazināta, bet pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem šīs zāles var vispār nebūt efektīvas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Starp personām ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (pacienti ar GFĀ < 60 ml/min) lielākai daļai personu, kas ārstētas ar dapagliflozīnu, salīdzinot ar placebo grupu, bija tādas nevēlamas blakusparādības kā kreatinīna, fosfora vai paratireoīdā hormona (PTH) koncentrācijas paaugstināšanās vai hipotensija. Tāpēc Qtrilmet nedrīkst lietot pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (pacientiem ar GFĀ < 60 ml/min). Šīs zāles nav pētītas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 30 ml/min) vai nieru slimību galējā stadijā (*end-stage renal disease*, ESRD).

Metformīns tiek izvadīts caur nierēm, un vidēji smaga līdz smaga nieru mazspēja palielina laktacidozes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbība jākontrolē:

- pirms šo zāļu lietošanas uzsākšanas un regulāri pēc tam (skatīt 4.2., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu);
- pirms tādu zāļu, kuras var pavājināt nieru darbību, vienlaicīgas lietošanas uzsākšanas un periodiski pēc tam (skatīt 4.5. apakšpunktu);

- vismaz 2 līdz 4 reizes gadā, ja nieru darbības rādītāji ir tādi, ka GFĀ tuvojās vidēji smagu nieru darbības rādītāju pakāpei, kā arī gados vecākiem pacientiem. Ja GFĀ vērtība kļūst < 60 ml/min, šo zāļu lietošana jāpārtrauc.

Metformīns ir kontrindicēts pacientiem ar GFĀ < 30 ml/min, un šo zāļu lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja ir tādi stāvokļi, kas izmaina nieru darbību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pavājināta nieru darbība gados vecākiem pacientiem ir bieži sastopama, un tā ir asimptomātiska. Īpaša piesardzība jāievēro gadījumos, kad var rasties nieru darbības traucējumi, piemēram, ja tiek uzsākta terapija ar antihipertensīvajiem vai diurētiskajiem līdzekļiem vai ja tiek uzsākta terapija ar NPL.

Lietošana pacientiem ar šķidruma zuduma, hipotensijas un/vai elektrolītu disbalansa risku

Dapagliflozīna darbības mehānisma dēļ Qtrilmet pastiprina diurēzi, un tas saistīts ar asinsspiediena mērenu pazemināšanos (skatīt 5.1. apakšpunktu), kas var būt spēcīgāk izteikta pacientiem ar ļoti augstu glikozes koncentrāciju asinīs.

Šīs zāles nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem ir šķidruma zuduma risks (piemēram, ja tiek lietoti cīļas diurētiskie līdzekļi) (skatīt 4.5. apakšpunktu), vai pacientiem, kuriem jau ir šķidruma zudums, piemēram, akūtas saslīmšanas dēļ (piemēram, akūtas gastrointestinālas saslīmšanas ar sliktu dūšu, vemšanu vai caureju dēļ).

Piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem dapagliflozīna ierosinātā asinsspiediena pazemināšanās varētu radīt risku, piemēram, pacientiem ar zināmu kardiovaskulāru slimību, pacientiem, kuri saņem terapiju ar antihipertensīvajiem līdzekļiem un kuriem anamnēzē ir hipotensija, vai gados vecākiem pacientiem.

Ja pacientiem, kuri terapijā saņem Qtrilmet, rodas stāvoklis, kurā rezultātā var rasties šķidruma zudums, ieteicams nodrošināt rūpīgu šķidruma tilpuma statusa uzraudzību (piemēram, fiziska izmeklēšana, asinsspiediena mērījumi, laboratoriskie izmeklējumi, tai skaitā, hematokrīta līmeņa noteikšana) un elektrolītu līmeņa uzraudzību. Pacientiem, kuriem rodas šķidruma zudums, ieteicams uz laiku pārtraukt šo zāļu lietošanu, līdz stāvoklis ir koriģēts (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Akūts pankreatīts

DPP-4 inhibitoru lietošana ir tikusi saistīta ar akūta pankreatīta rašanās risku. Pacienti jāinformē par akūta pankreatīta raksturīgajiem simptomiem, kas ir pastāvīgas, stipras sāpes vēderā. Ja ir aizdomas par pankreatītu, šo zāļu lietošana ir jāpārtrauc; ja tiek apstiprināta akūta pankreatīta diagnoze, to lietošanu nedrīkst atsākt. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir pankreatīts, jāievēro piesardzība.

Pēcreģistrācijas pieredzē ar saksagliptīnu ir bijuši spontāni ziņojumi par akūta pankreatīta gadījumiem kā nevēlamām blakusparādībām.

Starpenes nekrotizējošs fascīts (Furnjē gangrēna)

Sieviešu un vīriešu dzimuma pacientiem, kuri lieto SGLT2 inhibitorus, pēcreģistrācijas periodā ziņots par starpenes nekrotizējoša fascīta (kas pazīstams arī kā Furnjē gangrēna) gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tas ir reti sastopams, bet nopietns un potenciāli dzīvībai bīstams traucējums, kura gadījumā nepieciešama steidzama ķirurģiska iejaukšanās un antibakteriāla terapija.

Pacientiem jānorāda, ka tad, ja viņiem rodas tādi simptomi kā sāpes, jutīgums, apsārtums vai pietūkums ārējo dzimumorgānu vai starpenes apvidū, kopā ar drudzi vai vājumu, viņiem jāvērsas pēc medicīniskas palīdzības. Jāņem vērā, ka pirms nekrotizējoša fascīta var būt uroģenitāla infekcija vai starpenes abscess. Ja ir aizdomas par Furnjē gangrēnu, Qtrilmet lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk ārstēšana (tai skaitā jālieto antibiotikas un jāveic ķirurģiska iejaukšanās).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Saksagliptīna pēcreģistrācijas periodā, arī spontānos ziņojumos un klīniskajos pētījumos pēc tā lietošanas minētas tādas nevēlamas blakusparādības kā būtiskas paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilaktiskas reakcijas, anafilaktisks šoks un angioedēma. Ja ir aizdomas par būtisku paaugstinātas jutības reakciju, Qtrilmet lietošana jāpārtrauc. Gadījums jāizvērtē un jāskatās cita pretdiabēta līdzekļa lietošana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Urīnceļu infekcijas

Terapija ar SGLT2 inhibitoriem palielina urīnceļu infekciju risku (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar urīnceļu infekciju pazīmēm un simptomiem jānodrošina izmeklēšana un tūlītēja ārstēšana, ja tāda ir indicēta.

Pēcreģistrācijas periodā ir bijuši ziņojumi par būtiskām urīnceļu infekcijām, tai skaitā par urosepsi un pielonefrītu, kad bijusi nepieciešama stacionārā ārstēšana, pacientiem, kuri terapijā saņēmuši dapagliflozīnu vai citus SGLT2 inhibitorus. Ārstējot pielonefrītu vai urosepsi, jāapsver iespēja uz laiku pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem ir lielāka nieru darbības traucējumu iespējamība, un viņiem var būt lielāks šķidruma zuduma risks. Turklāt ir lielāka iespējamība, ka gados vecāki pacienti terapijā varētu saņemt antihipertensīvos līdzekļus, kuri var izraisīt šķidruma zudumu un/vai mainīt nieru darbību [piemēram, angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori (AKE-I) un angiotensīna II 1. tipa receptoru blokatori (ARB)]. Tāpēc, pirms uzsākt terapiju ar Qtrilmet, jāvērtē nieru darbības rādītāji un šķidruma zuduma risks. Uz gados vecākiem pacientiem attiecas tie paši ieteikumi par nieru darbības rādītāju uzraudzību kā visiem pacientiem (skatīt 4.2., 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Vecuma grupā no 65 gadiem lielākai daļai pacientu, kuri terapijā saņēma dapagliflozīnu, salīdzinot ar placebo, bija ar šķidruma zudumu un nieru darbības traucējumiem vai nieru mazspēju saistītas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ādas bojājumi

Neklīniskajos saksagliptīna toksikoloģijas pētījumos ir ziņots par čūlojošiem un nekrotiskiem ādas bojājumiem uz pērtiķu ekstremitātēm (skatīt 5.3. apakšpunktu). Saksagliptīna klīniskajos pētījumos palielināta ādas bojājumu sastopamība nav novērota. Pēcreģistrācijas periodā ziņots par DPP-4 inhibitoru grupas zāļu izraisītiem izsitumiem. Kā nevēlama blakusparādība ir atzīmēti arī šo zāļu izraisīti izsitumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ saistībā ar diabēta slimnieku parasto aprūpi ir ieteicama uzraudzība attiecībā uz ādas patoloģijām, piemēram, pūslīšu, čūlu vai izsitumu veidošanos.

Bullozais pemfigoīds

Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par bullozā pemfigoīda gadījumiem, kuru dēļ nepieciešama hospitalizācija, lietojot DPP4 inhibitorus, ieskaitot saksagliptīnu. Ziņotajos gadījumos pacienti parasti reaģēja uz vietēju vai sistēmisku imūnsupresīvu ārstēšanu un DPP4 inhibitora pārtraukšanu. Ja pacientam rodas pūslīši vai erozijas saksagliptīna lietošanas laikā, un rodas aizdomas par bullozo pemfigoīdu, šo zāļu lietošana jāpārtrauc, un diagnozei un atbilstošai ārstēšanai jāapsver nosūtīšana pie dermatologa (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Sirds mazspēja

Pieredze par dapagliflozīna lietošanu pacientiem, kuriem ir I-II funkcionālās klases sirds mazspēja (pēc NYHA klasifikācijas), ir ierobežota. Klīniskajos pētījumos nav iegūta pieredze par dapagliflozīna lietošanu pacientiem, kuriem ir III-IV funkcionālās klases sirds mazspēja (pēc NYHA klasifikācijas). Pieredze par saksagliptīna lietošanu pacientiem, kuriem ir III-IV funkcionālās klases sirds mazspēja (pēc NYHA klasifikācijas), ir ierobežota.

Pētījumā SAVOR salīdzinājumā ar placebo lietotājiem ir novērota nedaudz biežāka ar saksagliptīnu ārstēto pacientu stacionēšana sirds mazspējas dēļ, tomēr cēloņsakarība nav noteikta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Papildanalīzes rezultāti neuzrāda atšķirīgu ietekmi uz pacientiem ar dažādas funkcionālās klases sirds mazspēju (pēc NYHA klasifikācijas).

Ja pacientam ir zināmi riska faktori, kas saistīti ar stacionēšanu sirds mazspējas dēļ, piemēram, anamnēzē ir sirds mazspēja vai mēreni vai smagi nieru darbības traucējumi, lietojot Qtrilmet, jāievēro piesardzība. Pacienti jāinformē par sirds mazspējas raksturīgajiem simptomiem un nepieciešamību par tiem nekavējoties ziņot.

Locītavu sāpes

DPP-4 inhibitoru pēcreģistrācijas periodā bijuši ziņojumi par locītavu sāpēm, kas var būt stipras (skatīt 4.8 apakšpunktu). Pēc attiecīgo zāļu lietošanas pārtraukšanas pacientiem simptomi kļuva vājāki, bet dažiem pacientiem pēc tā paša DPP-4 inhibitora lietošanas atsākšanas vai cita DPP-4 inhibitora lietošanas sākšanas simptomi atjaunojās. Pēc zāļu lietošanas sākšanas simptomi var parādīties strauji vai rasties pēc ilgākas terapijas. Ja pacientam ir stipras locītavu sāpes, zāļu lietošanas turpināšanas iespējamība jāvērtē individuāli.

Pacienti ar imūnsistēmas traucējumiem

Pacienti ar imūnsistēmas traucējumiem, piemēram, pēc orgāna transplantācijas vai ar diagnosticētu cilvēka imūndeficīta sindromu, saksagliptīna klīniskajā programmā nav pētīti. Qtrilmet efektivitāte un drošums šādiem pacientiem nav noteikts.

Apakšējo ekstremitāšu amputācijas gadījumi

Pašlaik notiekošos ilgtermiņa klīniskajos pētījumos ar citu SGLT2 inhibitoru ir novērots lielāks apakšējo ekstremitāšu (galvenokārt kāju pirkstu) amputācijas gadījumu skaits. Nav zināms, vai šī ir visai zāļu grupai raksturīga parādība. Tāpat kā visiem cukura diabēta slimniekiem, ir svarīgi nodrošināt pacientu konsultēšanu par pēdu profilaktisko aprūpi ikdienā.

Lietošana kopā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošiem līdzekļiem, par kuriem ir zināms, ka tie izraisa hipoglikēmiju

Atsevišķi gan saksagliptīns, gan dapagliflozīns var palielināt hipoglikēmijas risku, ja tos lieto kombinācijā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošiem līdzekļiem (sulfonilurīnvielas grupas zālēm). Pacientiem, kuri ierastos apstākļos atsevišķi lieto metformīnu, hipoglikēmija nerodas, taču tā var rasties, ja to lieto vienlaikus ar citiem glikozes līmeni pazeminošiem līdzekļiem. Tāpēc, lai mazinātu hipoglikēmijas risku, var būt nepieciešama mazāka insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošo līdzekļu deva, ja šos līdzekļus lieto kombinācijā ar Qtrilmet (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Ķirurģiska operācija

Qtrilmet lietošana jāpārtrauc uz laiku, kad tiek veikta ķirurģiska operācija vispārējā, spinālajā vai epidurālajā anestēzijā. Terapiju ar šīm zālēm drīkst atsākt ne agrāk kā 48 stundas pēc ķirurģiskas operācijas vai kad ir atsākta perorāla barības uzturēšana un ievērojot nosacījumu, ka ir atkārtoti noteikti nieru darbības rādītāji un nieru darbība ir atzīta par stabilu.

Jodu saturošu kontrastvielu lietošana

Jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāra ievadīšana var izraisīt kontrastvielas ierosinātu nefropātiju, kā rezultātā var notikt metformīna uzkrāšanās un rasties palielināts laktacidozes risks. Qtrilmet lietošana jāpārtrauc pirms attēldiagnostikas procedūras vai tās laikā, un to drīkst atsākt ne agrāk kā 48 stundas pēc procedūras, un ievērojot nosacījumu, ka ir atkārtoti novērtēti nieru darbības rādītāji un nieru darbība ir atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Paaugstināta hematokrīta vērtība

Saistībā ar dapagliflozīna terapiju ir novērota hematokrīta vērtības palielināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu), tāpēc pacientiem, kuriem jau ir paaugstināta hematokrīta vērtība, jāievēro piesardzība.

Urīna laboratoriskie izmeklējumi

Dapagliflozīna darbības mehānisma dēļ pacientiem, kuri lieto šīs zāles, glikozes noteikšanas urīnā rezultāts būs pozitīvs.

Lietošana pacientiem, kuri terapijā saņem pioglitazonu

Lai gan cēloņsakarība starp dapagliflozīnu un urīnpūšļa vēzi ir maz ticama (skatīt 4.8. un 5.3. apakšpunktu), piesardzības apsvērumu dēļ Qtrilmet nav ieteicams lietot pacientiem, kuri vienlaicīgi terapijā saņem pioglitazonu. Pieejamie epidemioloģiskie dati par pioglitazonu liecina par nedaudz palielinātu urīnpūšļa vēža risku cukura diabēta slimniekiem, kuri terapijā saņem pioglitazonu.

Lietošana kopā ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem

CYP3A4 induktoru, piemēram, glikokortikoīdu, bēta-2 agonistu, diurētisko līdzekļu, karbamazepīna, deksametazona, fenobarbitāla, fenitoīna vai rifampicīna, lietošana var pavājināt Qtrilmet piemēroto glikozes līmeni pazeminošo iedarbību. Ja šīs zāles lieto vienlaikus ar spēcīgu CYP3A4/5 induktoru, jāvērtē glikēmijas kontrole, it īpaši sākumposmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG) testu

Glikēmijas kontroles uzraudzība, izmantojot 1,5-AG testu, nav ieteicama, jo pacientiem, kuri lieto SGLT2 inhibitorus, ar 1,5-AG veiktie mērījumi glikēmijas kontroles novērtēšanai nav ticami. Glikēmijas kontroles uzraudzībai ieteicams izmantot citas metodes.

Laktoze

Šīs tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrija saturs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ir veikti mijiedarbības pētījumi ar Qtrilmet katru aktīvo vielu atsevišķi.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Alkohols

Tā kā viena no šo zāļu aktīvajām vielām ir metformīns, alkohola intoksikācija ir saistīta ar palielinātu laktacidozes risku, it īpaši badošanās, nepilnvērtīga uztura vai aknu darbības traucējumu gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāizvairās no alkohola un spirtu saturošu zāļu lietošanas.

Jodu saturošas kontrastvielas

Jodu saturošu kontrastvielu intravenoza ievadīšana var izraisīt kontrastvielas ierosinātu nefropātiju, kā rezultātā var notikt metformīna uzkrāšanās un rasties palielināts laktacidozes risks. Qtrilmet lietošana jāpārtrauc pirms attēldiagnostikas procedūras vai tās laikā, un to drīkst atsākt ne agrāk kā 48 stundas pēc tās, un ievērojot nosacījumu, ka ir atkārtoti novērtēti nieru darbības rādītāji un nieru darbība ir atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Piesardzīgi lietojamas kombinācijas

Glikokortikoidiem (sistēmiski vai lokāli lietotiem), bēta-2 agonistiem un diurētiskajiem līdzekļiem ir iekšēja hiperglikēmiska aktivitāte. Pacients jāinformē, un viņam biežāk jākontrolē glikozes koncentrācija asinīs, it īpaši terapijas ar šādām zālēm sākumposmā, kā arī jāvēro, vai nerodas glikozes līmeņa asinīs kontroles zudums vai hipoglikēmija. Ja nepieciešams, lietojot citas zāles un pārtraucot to lietošanu, jāpielāgo glikozes koncentrāciju pazeminošo zāļu deva.

Dažas zāles var negatīvi ietekmēt nieru darbību, kas savukārt var palielināt laktacidozes risku; tādas zāles ir, piemēram, NPL, tai skaitā selektīvie ciklooksigenāzes (COX) II inhibitori, AKE inhibitori, angiotensīna II receptoru antagonisti un diurētiskie līdzekļi, it īpaši cīļas diurētiskie līdzekļi. Sākot lietot šādas zāles kombinācijā ar metformīnu, rūpīgi jāuzrauga nieru darbības rādītāji.

Diurētiskie līdzekļi

Dapagliflozīns var veicināt tiazīda un cīļas diurētisko līdzekļu diurētisko efektu un palielināt dehidratācijas un hipotensijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar zālēm, par kurām zināms, ka tās izraisa hipoglikēmiju

Atsevišķi gan saksagliptīns, gan dapagliflozīns var palielināt hipoglikēmijas risku, ja tos lieto kombinācijā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošiem līdzekļiem. Pacienti, kuri ierastos apstākļos atsevišķi lieto metformīnu, hipoglikēmija nerodas, taču tā var rasties, ja to lieto vienlaicīgi ar citiem glikozes līmeni pazeminošiem līdzekļiem. Tāpēc, lai mazinātu hipoglikēmijas risku, var būt nepieciešama mazāka insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošo līdzekļu deva, ja šos līdzekļus lieto kombinācijā ar Qtrilmet (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Metformīns

Metformīns tiek izvadīts neizmainītā veidā ar urīnu. Cilvēkiem nav konstatēts neviens metabolīts.

Saksagliptīns

Saksagliptīna metabolismu galvenokārt mediē citohroms P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozīns

Dapagliflozīna metabolisms galvenokārt notiek, konjugējoties ar glikuronīdu, ko mediē uridīna difosfāta (UDP) glikuroniltransferāze 1A9 (UGT1A9).

Citu zāļu ietekme uz metformīnu, saksagliptīnu vai dapagliflozīnu

Metformīns

Nav novērota klīniski nozīmīga mijiedarbība.

Saksagliptīns

Saksagliptīna un CYP3A4/5 induktoru, izņemot rifampicīnu (piemēram, karbamazepīna, deksametazona, fenobarbitāla vai fenitoīna) vienlaicīga lietošana nav pētīta, un tās rezultātā var būt pazemināta saksagliptīna un paaugstināta tā galvenā metabolīta koncentrācija plazmā. Ja saksagliptīnu lieto vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A4/5 induktoru, rūpīgi jāvērtē glikēmijas kontrole.

Saksagliptīnu lietojot vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A4/5 induktoru rifampicīnu, saksagliptīna C_{max} un AUC samazinājās attiecīgi par 53 % un 76 %. Visā devu intervālā rifampicīns neietekmēja aktīvā metabolīta kopējo iedarbību un DPP-4 aktivitātes inhibīciju plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīgi lietojot saksagliptīnu un vidēji spēcīgu CYP3A4/5 inhibitoru diltiazemu, saksagliptīna C_{max} un AUC palielinājās attiecīgi par 63 % un 2,1 reizes, bet aktīvajam metabolītam šīs vērtības samazinājās attiecīgi par 44 % un 34 %. Šī farmakokinētiskā iedarbība nav klīniski nozīmīga, un tās dēļ nav nepieciešama devas pielāgošana.

Vienlaicīgi lietojot saksagliptīnu un spēcīgu CYP3A4/5 inhibitoru ketokonazolu, saksagliptīna $C_{\max}$ un AUC palielinājās attiecīgi par 62 % un 2,5 reizes, bet aktīvajam metabolītam šīs vērtības samazinājās attiecīgi par 95 % un 88 %. Šī farmakokinētiskā iedarbība nav klīniski nozīmīga, un tās dēļ nav nepieciešama devas pielāgošana.

Ar veselīem cilvēkiem veiktos pētījumos ne saksagliptīna, ne tā galvenā metabolīta farmakokinētiku būtiski neietekmēja dapagliflozīns, metformīns, glibenklamīds, pioglitazons, digoksīns, diltiazems, simvastatīns, omeprazols, antacīdi vai famotidīns.

Dapagliflozīns

Pēc dapagliflozīna un rifampicīna (uridīna 5'-difosfoglikuronoziltransferāzes [UGT] un CYP3A4/5 induktors) vienlaicīgas lietošanas novēroja dapagliflozīna kopējās sistēmiskās iedarbības (AUC) samazināšanos par 22 %, taču glikozes izvadīšana ar urīnu 24 stundu laikā klīniski nozīmīgi netika ietekmēta. Devas pielāgošana netiek ieteikta. Klīniski nozīmīga ietekme, lietojot citus induktorus (piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu vai fenobarbitālu), nav paredzama.

Pēc dapagliflozīna un mefenāmskābes (UGT 1A9 inhibitors) vienlaicīgas lietošanas novēroja dapagliflozīna kopējās sistēmiskās iedarbības (AUC) palielināšanos par 55 %, taču glikozes izvadīšana ar urīnu 24 stundu laikā klīniski nozīmīgi netika ietekmēta.

Saksagliptīns, metformīns, pioglitazons, sitagliptīns, glimepirīds, vogliboza, hidrohlortiazīds, bumetanīds, valsartāns vai simvastatīns būtiski neietekmēja dapagliflozīna farmakokinētiku.

Metformīna, saksagliptīna vai dapagliflozīna ietekme uz citām zālēm

Metformīns

Organiski katjonu transportproteīni (organic cation transporters, OCT)

Metformīns ir transportproteīnu OCT1 un OCT2 substrāts.

Metformīna vienlaicīga lietošana ar

- OCT1 inhibitoriem (piemēram, verapamilu) var samazināt metformīna efektivitāti;
- OCT1 induktoriem (piemēram, rifampicīnu) var palielināt metformīna gastrointestinālo uzsūkšanos un efektivitāti;
- OCT2 inhibitoriem (piemēram, cimetidīnu, dolutegravīru, ranolazīnu, trimetoprimu, vandetanību, izavukonazolu) var samazināt metformīna izvadīšanu caur nierēm un tādējādi izraisīt metformīna koncentrācijas plazmā paaugstināšanos;
- OCT1 un OCT2 inhibitoriem (piemēram, krizotinību, olaparību) var mainīt metformīna efektivitāti un izvadīšanu caur nierēm.

Tāpēc, lietojot šādas zāles vienlaicīgi ar metformīnu, ieteicams ievērot piesardzību, it īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, jo var paaugstināties metformīna koncentrācija plazmā (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Saksagliptīns

Saksagliptīnam nebija nozīmīgas ietekmes uz dapagliflozīna, metformīna, glibenklamīda (CYP2C9 substrāts), pioglitazona (CYP2C8 [būtisks] un CYP3A4 [mazāk nozīmīgs] substrāts), digoksīna (P-gp substrāts), simvastatīna (CYP3A4 substrāts), kombinēto perorālo kontracepcijas līdzekļu (etinilestradiola un norgestimāta), diltiazema vai ketokonazola farmakokinētiku.

Dapagliflozīns

Ar veselīem cilvēkiem veiktajos mijiedarbības pētījumos, izmantojot galvenokārt vienas devas dizainu, dapagliflozīns neietekmēja saksagliptīna, metformīna, pioglitazona (CYP2C8 [būtisks] un CYP3A4 [mazāk nozīmīgs] substrāts), sitagliptīna, glimepirīda (CYP2C9 substrāts), hidrohlortiazīda, bumetanīda, valsartāna, digoksīna (P-gp substrāts) vai varfarīna (S-varfarīna, CYP2C9 substrāts) farmakokinētiku vai varfarīna antikoagulanta iedarbību, novērtējot pēc INR. Vienreizējas dapagliflozīna 20 mg devas un simvastatīna (CYP3A4 substrāts) kombinācija izraisīja simvastatīna AUC pieaugumu par 19 % un

simvastatīna skābes AUC pieaugumu par 31 %. Simvastatīna un simvastatīna skābes iedarbības pieaugumu neuzskata par klīniski nozīmīgu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Šo zāļu vai to sastāvdaļu (metformīna hidrohlorīda, saksagliptīna un dapagliflozīna) lietošana sievietēm grūtniecības laikā nav pētīta. Ar dzīvniekiem veiktos saksagliptīna pētījumos ir novērots, ka lielas tā devas toksiski ietekmē reproduktivitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ar žurkām veiktos dapagliflozīna pētījumos laikā, kas atbilst cilvēka grūtniecības otrajam un trešajam trimestrim, ir novērota toksiska ietekme uz nieru attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ierobežoti dati par metformīna lietošanu sievietēm grūtniecības laikā neliecina par palielinātu iedzimtu patoloģiju risku. Metformīna pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrija vai augļa attīstību, dzemdībām vai postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Qtrilmet nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ja ir konstatēta grūtniecība, terapija ar šīm zālēm jāpārtrauc.

Ja paciente plāno grūtniecību, kā arī grūtniecības laikā diabēta ārstēšanai nav ieteicams lietot šīs zāles, bet tādas glikozes koncentrācijas uzturēšanai, kas ir maksimāli tuvu normālai, ieteicams izmantot insulīnu, lai mazinātu ar patoloģisku glikozes līmeni asinīs saistītu patoloģiju risku auglim.

Barošana ar krūti

Metformīns nelielā daudzumā izdalās cilvēka pienā. Risku jaundzimušajiem vai zīdaiņiem nevar izslēgt. Nav zināms, vai saksagliptīns, dapagliflozīns un/vai to metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem novērots, ka saksagliptīns un vai tā metabolīts izdalās mātes pienā. Par dzīvniekiem pieejamie farmakodinamiskie un toksikoloģiskie dati liecina, ka dapagliflozīns un tā metabolīti izdalās pienā, kā arī to, ka ir farmakoloģiska ietekme uz zīdāmajiem pēcnācējiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Šīs zāles nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Šo zāļu vai to sastāvdaļu (metformīna hidrohlorīda, saksagliptīna un dapagliflozīna) ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta. Žurku tēviņiem un mātītēm lietojot lielas saksagliptīna devas, kas izraisīja izteiktas toksicitātes pazīmes, novērota ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Žurku tēviņiem un mātītēm lietots dapagliflozīns nevienā no pārbaudītajām devām neuzrādīja ietekmi uz fertilitāti. Metformīna pētījumos ar dzīvniekiem reproduktīvā toksicitāte nav konstatēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Qtrilmet neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Tomēr, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka saksagliptīna pētījumos ir ziņots par reiboni. Turklāt pacienti jābrīdina par hipoglikēmijas risku gadījumā, ja šīs zāles lieto kombinācijā ar citām zālēm, kuras pazemina glikozes līmeni un par kurām zināms, ka tās izraisa hipoglikēmiju (piemēram, insulīns un sulfonilurīnvielas grupas zāles).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās ar Qtrilmet lietošanu saistītās blakusparādības ir augšējo elpceļu infekcijas (ļoti bieži), hipoglikēmija, lietojot vienlaicīgi ar SU (ļoti bieži), kuņģa-zarnu trakta simptomi (ļoti bieži) un urīnceļu infekcijas (bieži). Retos gadījumos var rasties diabētiskā ketoacidoze, un ļoti retos gadījumos var rasties laktacidoze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Metformīna, saksagliptīna un dapagliflozīna kombinētas lietošanas drošuma profils ir salīdzināms ar tām nevēlamām blakusparādībām, kas konstatētas, lietojot šo zāļu sastāvdaļas monopreparātu veidā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Drošuma profilu pamato trīs placebo kontrolētu 3. fāzes klīnisko pētījumu, kuros līdz 52 nedēļām ilgi piedalījušies 1169 pacienti, no kuriem 492 pacienti saņēmuši saksagliptīna 5 mg, dapagliflozīna 10 mg un metformīna kombināciju, apvienotā analīze (skatīt 5.1. apakšpunktu). Papildu dati par drošumu ietver klīniskos pētījumus, pēcreģistrācijas drošuma pētījumus un pēcreģistrācijas pieredzi ar šo zāļu atsevišķajām sastāvdaļām, . Ar Qtrilmet lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 1. tabulā. Šīs nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasēm (OSK) un biežuma. Biežuma kategorijas definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $<1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $<1/1\,000$); ļoti reti ($\geq 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Qtrilmet nevēlamo blakusparādību apkopojums

Orgānu sistēmas klase	Ļoti bieži	Bieži ^A	Retāk ^B	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija ¹	Urīnceļu infekcija ^{1,2} , vulvovaginīts, balanīts un saistītas dzimumorgānu infekcijas ³ , gastroenterīts ^{1,D}	Sēnīšu infekcija [#]		Starpenes nekrotizējošs fascīts (Furnjē gangrēna) ^{#,C,7}	
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstinātas jutības reakcijas ^{1,C}	Anafilaktiskas reakcijas, tai skaitā anafilaktiskais šoks ^{1,C}		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipoglikēmija ^{D,#,1} (lietojot kopā ar SU grupas zālēm)	Dislipidēmija ⁴	Šķidruma zudums ^{5,F} , slāpes [#]	Diabētiskā ketoacidoze ⁵ , ^{H,7}	Laktacidoze ⁵ , B ₁₂ vitamīna trūkums ^{5,G}	
Nervu		Galvassāpes ¹				

Orgānu sistēmas klase	Ļoti bieži	Bieži ^A	Retāk ^B	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
sistēmas traucējumi		reibonis [¶]				
Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi	Kuņģa un zarnu trakta simptomi ^{§ F}	Dispepsija ^{D □} , gastrīts ^{D □} , garšas sajūtas pārmaiņas [§]	Aizcietējums [#] , sausā mute [#] , pankreatīts ^{¶, C}			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi					Aknu darbības traucējumi [§] , hepatīts [§]	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Dizūrija [#] , poliūrija ^{#, D, 5}	Niktūrija [#] , nieru darbības traucējumi [#]			
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi ^{#, ¶, 6}	Dermatīts ^{¶, C} , nieze ^{¶, C} , nātrene ^{¶, C}	Angioedēma ^{¶, C}	Eritēma [§]	<u>Bulloza is pemfigoīds</u> ^{C, 7}
Skeleta--muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija [□] , muguras sāpes [#] , mialģija ^{D □}				
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Erektīlā disfunkcija [□] , dzimumorgānu nieze [#] , vulvovagināla nieze [#]			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nogurums ^{¶ D} , perifēriska tūska ^{¶ D}				
Izmeklējumi		Samazināts kreatinīna renālais klīrenss [#] , paaugstināts hematokrīta līmenis ^{# E}	Paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs [#] , paaugstināta urīnvielas koncentrācija asinīs [#] , samazināta ķermeņa masa [#]			

Par šo nevēlamo blakusparādību ziņots saistībā ar dapagliflozīnu.

¶ Par šo nevēlamo blakusparādību ziņots saistībā ar saksagliptīnu.

§ Par šo nevēlamo blakusparādību ziņots saistībā ar metformīnu.

□ Par šo nevēlamo blakusparādību ziņots saistībā ar kombinētu saksagliptīna un metformīna lietošanu.

^A Par šīm nevēlamajām blakusparādībām, izņemot garšas sajūtas pārmaiņas, apvienotajā drošuma analizē ziņots $\geq 2\%$ personu, kuras terapijā saņēmušas saksagliptīnu + dapagliflozīnu + metformīnu, vai arī, ja apvienotajā drošuma analizē ziņots $< 2\%$ personu, tās ir balstītas uz datiem par šo zāļu atsevišķajām sastāvdaļām, lietotām monopreparātu veidā.

- ^B Visu retāk novēroto nevēlamo blakusparādību biežums balstīts uz datiem, kas iegūti par šo zāļu atsevišķajām sastāvdaļām, lietotām monopreparātu veidā.
- ^C Informācija par šo nevēlamo blakusparādību ir iegūta no saksagliptīna vai dapagliflozīna pēcreģistrācijas uzraudzības datiem.
- ^D Šīs nevēlamās blakusparādības novērotas ≥ 2 % personu, lietojot kādu no šo zāļu sastāvdaļām, turklāt šo blakusparādību par ≥ 1 % pārsniedz to biežumu placebo grupā, bet ne apvienotajā drošuma analīzē.
- ^E Hematokrīta vērtība virs 55 % novērota 1,3 % dapagliflozīnu 10 mg lietojošo personu un 0,4 % personu placebo grupā.
- ^F Gastrointestinālie simptomi (apakštermini ietvēra sliktu dūšu, vemšanu, caureju, sāpes vēderā un ēstgribas zudumu) visbiežāk rodas, uzsākot terapiju, un vairumā gadījumu vēlāk tie spontāni izzūd.
- ^G Ilgstoša terapija ar metformīnu ir bijusi saistīta ar samazinātu B₁₂ vitamīna uzsūkšanos, kas ļoti retos gadījumos var izraisīt klīniski nozīmīgu B₁₂ vitamīna trūkumu. Ja pacientam konstatē megaloblastisko anēmiju, ir jāapsver šāda etioloģija.
- ^H Ziņots kardiovaskulāro iznākumu pētījumā par pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Biežums ir balstīts uz rašanās biežumu gada laikā.
- ¹ Augšējo elpceļu infekcija ietver šādus vēlamos terminus: nazofaringīts, gripa, augšējo elpceļu infekcija, faringīts, rinīts, sinusīts, bakteriāls faringīts, tonsilīts, akūts tonsilīts, laringīts, vīrusu faringīts un augšējo elpceļu vīrusu infekcija.
- ² Urīnceļu infekcija ietver šādus vēlamos terminus: urīnceļu infekcija, *Escherichia* izraisīta urīnceļu infekcija, pielonefrīts un prostatīts.
- ³ Vulvovaginīts, balanīts un saistīta dzimumorgānu infekcija ietver šādus vēlamos terminus: vulvovagināla sēnīšu infekcija, balanopostīts, dzimumorgānu sēnīšu infekcija, maksts infekcija un vulvovaginīts.
- ⁴ Dislipidēmija ietver šādus vēlamos terminus: dislipidēmija, hiperlipidēmija, hiperholesterinēmija un hipertrigliceridēmija.
- ⁵ Poliūrija ietver šādus vēlamos terminus: poliūrija un pollakiūrija.
- ⁶ Par izsitumiem ziņots, pēcreģistrācijas periodā lietojot saksagliptīnu un dapagliflozīnu. Vēlamie termini, par kuriem ziņots dapagliflozīna klīniskajos pētījumos un kuri ietverti konkrētā biežuma kategorijā: izsitumi, ģeneralizēti izsitumi, niezoši izsitumi, makulāri izsitumi, makulopapulāri izsitumi, pustulāri izsitumi, vezikulāri izsitumi un eritematozi izsitumi.
- ⁷ Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hipoglikēmija

Apvienotajā drošuma analīzē kopējā hipoglikēmijas sastopamība (visi ziņotie notikumi, tai skaitā tie, kad centrālā laboratorijā noteikta FPG vērtība bija $\leq 3,9$ mmol/l), bija 2,0 % personām, kuras terapijā saņēma dapagliflozīnu 10 mg un saksagliptīnu 5 mg devā plus metformīnu (kombinētā terapija), 0,6 % saksagliptīna plus metformīna grupā un 2,3 % dapagliflozīna plus metformīna grupā.

24 nedēļas ilgā pētījumā, kurā saksagliptīna un dapagliflozīna plus metformīna kombināciju kopā ar SU grupas zālēm vai bez tām salīdzināja ar insulīnu plus metformīnu kopā ar SU grupas zālēm vai bez tām, kopējā hipoglikēmijas sastopamība pacientiem, kuri nesaņēma fona terapiju ar SU grupas zālēm, bija 12,7 % kombinētās terapijas grupā un 33,1 % insulīna grupā. Hipoglikēmijas kopējā sastopamība divos 52 nedēļu pētījumos, kuros kombinēto terapiju salīdzināja ar glimepirīdu (SU grupas zāles), bija šāda: 1. pētījumā - 4,2 % kombinētās terapijas grupā, 27,9 % glimepirīda plus metformīna grupā un 2,9 % dapagliflozīna plus metformīna grupā; 2. pētījumā tā bija 18,5 % kombinētās terapijas grupā un 43,1 % glimepirīda plus metformīna grupā.

Šķidruma zudums

Apvienotajā drošuma analīzē ar šķidruma zudumu saistītie notikumi (hipotensija, dehidratācija un hipovolēmija) bija atbilstoši dapagliflozīna nevēlamām blakusparādībām, un tos novēroja divām personām (0,4 %) saksagliptīna plus dapagliflozīna, plus metformīna grupā (būtiska nevēlama blakusparādība [serious adverse event, SAE] sinkope un nevēlama blakusparādība samazināta urīna izvadīšana) un trim personām (0,9 %) dapagliflozīna plus metformīna grupā (2 sinkopes gadījumi un 1 hipotensijas gadījums).

Pavājināta nieru darbība

Metformīna/saksagliptīna/dapagliflozīna kombinācija. Analizējot apvienotos datus par Qtrilmet drošumu, konstatēts, ka ar nieru darbības pasliktināšanos saistīto nevēlamo blakusparādību sastopamība saksagliptīna, dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupā bija 2,0 % personu, saksagliptīna un metformīna grupā – 1,8 % personu, bet dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupā – 0,6 % personu. Personām, kurām bija ar nieru darbības traucējumiem saistītas nevēlamas blakusparādības, bija mazākas vidējās sākotnējās aGFĀ vērtības ($61,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) salīdzinājumā ar $93,6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ kopējā populācijā. Lielākā daļa gadījumu netika uzskatīti par būtiskiem – tie bija viegli vai vidēji smagi un spontāni izzuda. Saksagliptīna, dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupā sākotnējais vidējais aGFĀ bija mainījies par $-1,17 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, saksagliptīna un metformīna grupā par $-0,46 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, un dapagliflozīna un metformīna grupā par $0,81 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Dapagliflozīns: ir ziņots par nevēlamām blaknēm, kas saistītas ar kreatinīna līmeņa paaugstināšanos dapagliflozīnam kā atsevišķai sastāvdaļai. Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās parasti bija pārejoša ilgstošas ārstēšanas laikā vai atgriezeniska pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Vulvovaginīts, balanīts un saistītās dzimumorgānu infekcijas

Saskaņā ar apvienotajiem drošuma analīzes datiem tādas ziņotās nevēlamās blakusparādības kā vulvovaginīts, balanīts un saistītās dzimumorgānu infekcijas atbilda dapagliflozīna drošuma profilam. Ar dzimumorgānu infekcijām saistītas nevēlamas blakusparādības saksagliptīna, dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupā bija 3,0 % personu, saksagliptīna un metformīna kombinācijas grupā 0,9 % personu, un dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupā 5,9 % personu. Lielākā daļa ar dzimumorgānu infekcijām saistīto nevēlamo blakusparādību tika novērotas sievietēm (dzimumorgānu infekcijas bija 84 % personu), un tās bija vieglas vai vidēji smagas, turklāt vienreizējas. Lielākā daļa pacientu turpināja terapiju.

Starpenes nekrotizējošs fasciīts (Furnjē gangrēna)

Pacientiem, kuri lieto SGLT2 inhibitorus, pēcreģistrācijas periodā ziņots par Furnjē gangrēnas gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dapagliflozīna kardiovaskulāro iznākumu pētījumā, kur piedalījās 17 160 pacientu ar 2. tipa cukura diabētu, kurā zāļu iedarbības ilguma mediāna bija 48 mēneši, kopumā tika ziņots par 6 Furnjē gangrēnas gadījumiem, viens no tiem bija ar dapagliflozīnu ārstēto pacientu grupā un 5 placebo grupā.

Diabētiskā ketoacidoze

Dapagliflozīna kardiovaskulāro iznākumu pētījumā, kurā zāļu iedarbības ilguma mediāna bija 48 mēneši, par DKA epizodēm tika ziņots 27 pacientiem 10 mg dapagliflozīna grupā un 12 pacientiem placebo grupā. Šo notikumu rašanās pētījuma periodā bija izklaidēta vienmērīgi. No 27 dapagliflozīna grupas pacientiem ar DKA 22 pacienti notikumu rašanās laikā vienlaikus saņēma insulīnterapiju. DKA ierosinošie faktori 2. tipa cukura diabēta pacientu grupā bija atbilstoši paredzētajiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Urīnceļu infekcijas

Saskaņā ar apvienotajiem datiem par drošumu trijās terapijas grupās urīnceļu infekciju (UCI) sastopamība bija līdzīga – saksagliptīna, dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupā bija 5,7 % gadījumu, saksagliptīna un metformīna kombinācijas grupā bija 7,4 % gadījumu, un dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupā bija 5,6 % gadījumu. Vienam saksagliptīna, dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupas pacientam bija SAE (pielonefrīts), un šim pacientam terapija tika pārtraukta. Lielākā daļa urīnceļu infekciju tika novērotas sievietēm (UCI bija 81 % pacientu), un tās bija vieglas vai vidēji smagas, turklāt vienreizējas. Lielākā daļa pacientu turpināja terapiju.

Ļaundabīgi jaunveidojumi

Saksagliptīna un dapagliflozīna kombinācija: apvienotajā drošuma analīzē ir iekļauti ziņojumi par trijām personām, kurām tika novēroti ļaundabīgi un neprecizēti jaunveidojumi. Saksagliptīna, dapagliflozīna un metformīna kombinācijas grupā ar tiem saistītas nevēlamas blakusparādības bija kuņģa jaunveidojumi,

aizkuņģa dziedzera vēzis ar metastāzēm aknās un invazīva duktāla krūts karcinoma. Ņemot vērā īso latento periodu starp zāļu pirmo lietošanas reizi un audzēja diagnozes noteikšanu, cēloņsakarība ar kādas specifiskas vēža formas attīstību ir maz ticama.

Dapagliflozīns: saskaņā ar apvienotajiem datiem, kas iegūti 21 ar aktīvo vielu un placebo kontrolētā pētījumā, to ar dapagliflozīnu ārstēto personu kopējā daļa (1,50 %), kuriem bija ļaundabīgi un neprecizēti audzēji, bija līdzīga placebo vai salīdzināmās zāles saņēmušo personu daļai (1,50 %), turklāt ar dzīvniekiem veiktajos pētījumos nav iegūti dati par iespējamu kancerogenitāti vai mutagenitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Vērtējot dažādās orgānu sistēmās radušos audzēju formu gadījumu sastopamību, konstatēts, ka ar dapagliflozīna lietošanu saistītais dažu audzēju formu (urīnpūšļa, prostatas vai krūts audzēju) relatīvais risks ir bijis lielāks par "1", un citu ar tā lietošanu saistīto audzēju formu (piemēram, asins un limfātiskās sistēmas, olnīcu vai nieru audzēju) rašanās risks ir bijis mazāks par "1", tādēļ audzēju riska kopējā palielināšanās ar dapagliflozīna lietošanu nav saistīta. Nevienā orgānu sistēmā netika novērota statistiski nozīmīga riska palielināšanās vai samazināšanās. Ņemot vērā to, ka neklīnisko pētījumu laikā audzēji nav atklāti, kā arī īso latento periodu starp zāļu pirmo lietošanas reizi un audzēja diagnozes noteikšanu, cēloņsakarība tiek uzskatīta par maz ticamu. Krūts, urīnpūšļa un prostatas audzēju sastopamības skaitliskā atšķirība jāvērtē piesardzīgi, tas turpmāk tiks pētīts pēcreģistrācijas pētījumos.

Laboratoriskie dati

Limfocītu skaita samazināšanās

Saksagliptīns: saksagliptīna klīnisko pētījumu programmā tika novērota neliela absolūtā limfocītu skaita samazināšanās – salīdzinājumā ar placebo par aptuveni 100 šūnām mikrolitrā. Pēc lietošanas katru dienu 102 nedēļu garumā saglabājās stabils vidējais limfocītu absolūtais skaits. Limfocītu vidējā absolūtā skaita samazināšanās nebija saistīta ar klīniski nozīmīgām nevēlamām blakusparādībām.

Lipīdi

Dati, kas iegūti trijos atsevišķos apvienotajā analīzē iekļautos pētījumos, par saksagliptīna, dapagliflozīna un metformīna kombinācijas lietošanas grupām, pierāda tendenci uz kopējā holesterīna (kopējā H) sākotnējā vidējā procentuālā līmeņa paaugstināšanos (noapaļojot līdz desmitdaļai, 0,4–3,8 % diapazonā), ZBL-H līmeņa paaugstināšanos (2,1–6,9 % diapazonā) un ABL-H līmeņa paaugstināšanos (2,3–5,2 % diapazonā), vienlaicīgi pazeminoties triglicerīdu vidējam procentuālajam līmenim (no -3,0 līdz -10,8 % diapazonā).

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Apvienotie dati par drošumu ir iegūti no 3 klīniskajiem pētījumiem, kuros terapiju saņēmušas 1169 personas, un 1007 personas (86,1 %) bija vecumā līdz 65 gadiem, 162 personas (13,9 %) bija ≥ 65 gadus vecas, bet 9 personas (0,8 %) bija ≥ 75 gadus vecas. Kopumā visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kas tika novērotas ≥ 65 gadus vecām personām, bija līdzīgas tām, kas tika novērotas < 65 gadus vecām personām. Terapeitiskā pieredze par pacientiem no 65 gadu vecuma ir ierobežota, un par pacientiem no 75 gadu vecuma tā ir ļoti ierobežota.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa jāsāk piemērota uzturoša terapija. Saksagliptīnu un tā galveno metabolītu ir iespējams izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību (četrās stundās ir iespējams izvadīt 23 % devas). Dapagliflozīna izvadīšana ar hemodialīzes palīdzību nav pētīta.

Izteikta pārdozēšana ar metformīnu vai vienlaicīgi esoši riski var izraisīt laktacidozi. Laktacidoze ir stāvoklis, kura gadījumā nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība, un jānodrošina ārstēšana stacionārā. Visefektīvākā laktāta un metformīna izvadišanas metode ir hemodialīze.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, perorālo asins glikozes līmeni pazeminošo zāļu kombinācijas, ATĶ kods: A10BD25.

Darbības mehānisms

Qtrilmet ir apvienotas trīs zāles pret paaugstinātu glikozes līmeni ar atšķirīgu un savstarpēji papildinošu darbības mehānismu, kas uzlabo glikēmijas kontroli pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu: biguanīdu grupas zāles metformīna hidrohlorīds, DPP-4 inhibitors saksagliptīns un SGLT2 inhibitors dapagliflozīns.

Metformīns ir biguanīdu grupas līdzeklis, kas pazemina paaugstinātu glikozes līmeni, pazeminot gan bazālo, gan glikozes koncentrāciju plazmā pēc ēdienreizes. Tas nestimulē insulīna sekrēciju un tādējādi neizraisa hipoglikēmiju. Metformīns var darboties ar triju mehānismu starpniecību: tas samazina glikozes veidošanos aknās, kavējot glikoneoģenēzi un glikogenolīzi, nedaudz palielina jutīgumu pret insulīnu un uzlabo perifērisko glikozes uzņemšanu un utilizāciju muskuļos, kā arī kavē glikozes uzsūkšanos zarnu traktā. Metformīns šūnās stimulē glikogēna sintēzi, iedarbojoties uz glikogēna sintāzi. Metformīns palielina noteiktu transportproteīnu (GLUT-1 un GLUT-4), kas nodrošina glikozes transportēšanu caur šūnu membrānu, transporta kapacitāti.

Saksagliptīns ir ļoti spēcīgs ($K_i = 1,3 \text{ nM}$) selektīvs, konkurējošs DPP-4 (enzīma, kas izraisa inkretīnu grupas hormonu noārdīšanos) inhibitors ar atgriezenisku iedarbību. Tā tiek izraisīta no glikozes atkarīga insulīna sekrēcijas pastiprināšanās, kas savukārt izraisa asinīs esošās glikozes līmeņa pazemināšanos tukšā dūšā un pēc ēšanas.

Dapagliflozīns ir ļoti spēcīgs ($K_i = 0,55 \text{ nM}$) selektīvs un atgriezeniskas iedarbības no nātrija atkarīgā glikozes kotransportproteīna-2 (SGLT-2) inhibitors. Dapagliflozīns bloķē filtrētās glikozes atpakaļuzsūkšanos no nieru kanāliņu S1 segmenta, atkarīgi no glikozes un neatkarīgi no insulīna līmeņa efektīvi pazeminot glikozes līmeni asinīs. Dapagliflozīns uzlabo glikozes līmeni plazmā gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas, nierēs samazinot glikozes atpakaļuzsūkšanos, tā veicinot glikozes ekskrēciju ar urīnu. SGLT-2 inhibīcijas veicinātā glikozes ekskrēcija ar urīnu izraisa osmotisku diurēzi, kas savukārt var izraisīt sistoliskā AS pazemināšanos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Metformīna/ saksagliptīna/ dapagliflozīna fiksētu devu kombinācijas drošums un efektivitāte pētīta piecos randomizētos, dubultmaskētos, ar aktīvu līdzekli vai ar placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos pieaugušām personām ar 2. tipa cukura diabētu. Divos papildterapijas pētījumos, kur dapagliflozīnu pievienoja saksagliptīnam kopā ar metformīnu, vai saksagliptīnu dapagliflozīnam kopā ar metformīnu, veica 24 nedēļas, kam sekoja 28 nedēļu pagarinājuma terapijas periods. Vienā 24 nedēļu ilgā pētījumā saksagliptīnu un dapagliflozīnu, kas pievienots metformīnam, salīdzināja ar saksagliptīnu vai dapagliflozīnu, kas pievienots metformīnam. Vienā no diviem papildterapijas pētījumiem pacientiem, kuri bija nepietiekami kontrolēti ar metformīnu, terapija ar saksagliptīnu un dapagliflozīnu tika salīdzināta ar glimepirīdu. Citā pētījumā terapija ar saksagliptīnu un dapagliflozīnu tika salīdzināta ar glargīna insulīnu pacientiem, kuri bija nepietiekami kontrolēti ar metformīnu ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vai bez tiem.

Glikēmijas kontrole

Papildterapija ar dapagliflozīnu pacientiem, kuru stāvoklis netiek pietiekami kontrolēts ar saksagliptīnu plus metformīnu

24 nedēļas ilgā randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā ar 28 nedēļas ilgu pētījuma pagarinājumu pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un neatbilstošu glikēmijas kontroli ($HbA_{1c} \geq 7\%$ un $\leq 10,5\%$) tika salīdzināta secīga terapijas ar 10 mg dapagliflozīnu pievienošana terapijai ar saksagliptīnu 5 mg devā un metformīnu un placebo pievienošana terapijai ar saksagliptīnu 5 mg devā (DPP-4 inhibitors) un metformīnu. Trīs simti divdesmit (320) pacienti vienādās daļās tika randomizēti vai nu dapagliflozīna, ko pievienoja saksagliptīnam plus metformīnam terapijas grupā vai placebo plus saksagliptīna, plus metformīna terapijas grupā. Ārstēšanas grupas bija proporcionāli sabalansētas no demogrāfisko raksturlielumu, pacientu iezīmju, slimības iezīmju un slimības vēstures aspekta. Vidējais vecums bija 55,1 gadi, un 54,4 % pacientu bija sievietes. T2DM vidējais ilgums, iesaistoties pētījumā, bija 7,6 gadi, vidējā sākotnējā HbA_{1c} vērtība bija 8,2 %. Visi pacienti vismaz 8 nedēļas pirms atlasas vizītes bija lietojuši nemainīgu metformīna devu (1500 mg dienā vai lielāku). 101 pacients vismaz 8 nedēļas pirms atlasas vizītes lietoja maksimālu DPP4 inhibitora devu un pēc tam pirms pētījuma sākuma uz 8 nedēļām pārgāja uz terapiju ar 5 mg saksagliptīna. Pārējie 219 pacienti 16 nedēļas pirms pētījuma sākuma sāka lietot saksagliptīnu 5 mg devā.

Grupā, kurā terapijai ar saksagliptīnu un metformīnu secīgi pievienoja dapagliflozīnu, pēc 24 nedēļām tika panākts statistiski nozīmīgi izteiktāks (p vērtība $< 0,0001$) HbA_{1c} vērtības samazinājums nekā grupā, kurā terapijai ar saksagliptīnu plus metformīnu secīgi pievienoja placebo (skatīt 2. tabulu). Pēc 24 nedēļām novērotā ietekme uz HbA_{1c} bija konstatējama arī pēc 52 nedēļām. Koriģētās vidējās HbA_{1c} vērtības izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību, lietojot dapagliflozīnu un saksagliptīnu plus metformīnu vai placebo un saksagliptīnu plus metformīnu, bija attiecīgi -0,74 % (95 % TI: -0,90; 0,57) un 0,07 % (95 % TI: -0,13; 0,27). Koriģētās vidējās vērtības izmaiņu atšķirība starp ārstēšanas grupām, sākotnējo vērtību salīdzinot ar 52. nedēļas vērtību, bija -0,81 % (95 % TI: -1,06; -0,55).

Saksagliptīna papildterapija pacientiem, kuru stāvoklis netiek pietiekami kontrolēts ar dapagliflozīna un metformīna kombināciju

24 nedēļas ilgā randomizētā dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā par pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un nepietiekamu glikēmijas kontroli (HbA_{1c} līmenis no $\geq 7\%$ līdz $\leq 10,5\%$), lietojot tikai metformīna un dapagliflozīna kombināciju, tika salīdzināta secīga 5 mg lielu saksagliptīna devu pievienošana 10 mg lielu dapagliflozīna devu un metformīna kombinācijai un placebo pievienošana 10 mg lielu dapagliflozīna devu un metformīna kombinācijai. 153 pacienti tika randomizēti iedalīti grupā, kurā dapagliflozīna un metformīna kombinācijai tika pievienots saksagliptīns, un 162 pacienti tika randomizēti iedalīti grupā, kurā dapagliflozīna un metformīna kombinācijai tika pievienots placebo. Ārstēšanas grupas bija proporcionāli sabalansētas no demogrāfisko raksturlielumu, pacientu iezīmju, slimības iezīmju un medicīniskās vēstures aspekta. Vidējais vecums bija 54,6 gadi, un 52,7 % pacientu bija sievietes. T2DM vidējais ilgums, iesaistoties pētījumā, bija 7,7 gadi, vidējā sākotnējā HbA_{1c} vērtība bija 7,9 %. Pacienti vismaz 8 nedēļas pirms atlasas vizītes bija lietojuši nemainīgu metformīna devu (1500 mg dienā vai lielāku), un tad pirms pētījuma sākuma viņi 10 nedēļas bija lietojuši metformīnu un dapagliflozīnu 10 mg devā.

Grupā, kurā terapijai ar dapagliflozīnu 10 mg devā un metformīnu secīgi pievienoja saksagliptīnu 5 mg devā, pēc 24 nedēļām tika panākts statistiski ticami (p vērtība $< 0,0001$) izteiktāks HbA_{1c} vērtības samazinājums nekā grupā, kurā terapijai ar dapagliflozīnu plus metformīnu secīgi pievienoja placebo (skatīt 2. tabulu). Pēc 24 nedēļām novērotā ietekme uz HbA_{1c} bija konstatējama arī pēc 52 nedēļām. Koriģētās vidējās HbA_{1c} vērtības izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību, lietojot saksagliptīnu un dapagliflozīnu plus metformīnu vai placebo un dapagliflozīnu plus metformīnu, bija attiecīgi -0,38 % (95 % TI: -0,53; -0,22) un 0,05 % (95 % TI: -0,11; 0,20). Koriģētās vidējās vērtības izmaiņu atšķirība starp ārstēšanas grupām, sākotnējo vērtību salīdzinot ar 52. nedēļas vērtību, bija -0,42 % (95 % TI: -0,64; -0,20).

2. tabula. HbA1c izmaiņas randomizētajām personām 24. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējām vērtībām, neņemot vērā pēc glābējterapijas lietošanas iegūtos datus – pētījumi MB102129 un CV181168

Efektivitāti raksturojošais parametrs	Klīniskie pētījumi ar secīgu pievienošanu			
	Pētījums MB102129		Pētījums CV181168	
	Terapijai ar saksagliptīnu 5 mg devā + metformīnu pievienots dapagliflozīns 10 mg devā (N=160) [†]	Placebo + saksagliptīns 5 mg devā + metformīns (N=160) [†]	Terapijai ar dapagliflozīnu 10 mg devā + metformīnu pievienots saksagliptīns 5 mg devā (N=153) [†]	Placebo + dapagliflozīns 10 mg devā + metformīns (N=162) [†]
HbA1c (%) 24. nedēļā*				
Sākmā (vidēji)	8,24	8,16	7,95	7,85
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība [‡]) (95 % TI)	-0,82 (-0,96, 0,69)	-0,10 (-0,24, 0,04)	-0,51 (-0,63, -0,39)	-0,16 (-0,28, -0,04)
Ietekmes uz HbA1c atšķirība Koriģētā vidējā vērtība (95 % TI) p vērtība	-0,72 (-0,91, -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52, -0,18) < 0,0001	

* LRM (*longitudinal repeated measures*) = longitudinālu atkārtotu mērījumu analīze (izmantojot pirms glābējterapijas lietošanas iegūtās vērtības).

[†] N ir tādu randomizētu un ārstēšanu saņēmušu pacientu skaits, par kuriem pēc pētījuma sākuma ir pieejams vismaz 1 efektivitāti raksturojošā parametra mērījums.

[‡] Mazākā vidējā kvadrātu vērtība, kas koriģēta atbilstoši sākotnējai vērtībai.

Tādu pacientu īpatsvars pētījumos MB102129 un CV181168, kuriem sasniegta HbA1c vērtība < 7 % Pētījumā par papildterapiju ar dapagliflozīnu 10 mg devā, pievienojot to terapijai ar saksagliptīnu 5 mg devā un metformīnu, tādu pacientu īpatsvars, kam 24. nedēļā bija sasniegta HbA1c vērtība < 7,0 %, dapagliflozīna 10 mg un saksagliptīna 5 mg plus metformīna grupā bija lielāks nekā placebo plus saksagliptīna 5 mg, plus metformīna grupā (attiecīgi 38,0 % (95 % TI [30,9; 45,1]) un 12,4 % (95 % TI [7,0; 17,9])). Pēc 24 nedēļām novērotā ietekme uz HbA1c bija konstatējama arī pēc 52 nedēļām. Personu ar HbA1c < 7,0 % koriģētais vidējais procentuālais daudzums 52. nedēļā bija 29,4 % dapagliflozīna un saksagliptīna plus metformīna grupā un 12,6 % placebo un saksagliptīna plus metformīna grupā. Koriģētā procentuālā atšķirība starp ārstēšanas grupām 52. nedēļā bija 16,8 %.

Pētījumā par papildterapiju ar saksagliptīnu 5 mg devā, pievienojot to terapijai ar dapagliflozīnu 10 mg devā un metformīnu, tādu pacientu īpatsvars, kam 24. nedēļā bija sasniegta HbA1c vērtība < 7 %, saksagliptīna 5 mg un dapagliflozīna 10 mg plus metformīna grupā bija lielāks nekā placebo plus dapagliflozīna 10 mg, plus metformīna grupā (attiecīgi 35,3 % (95 % TI [28,2; 42,2]) un 23,1 % (95 % TI [16,9; 29,3])). Pēc 24 nedēļām novērotā ietekme uz HbA1c bija konstatējama arī pēc 52 nedēļām. Personu ar HbA1c < 7,0 % koriģētais vidējais procentuālais daudzums 52. nedēļā bija 29,3 % saksagliptīna un

dapagliflozīna plus metformīna grupā un 13,1 % placebo un dapagliflozīna plus metformīna grupā. Koriģētā procentuālā atšķirība starp ārstēšanas grupām 52. nedēļā bija 16,2 %.

Vienlaicīga terapija ar saksagliptīnu 5 mg un dapagliflozīnu 10 mg devā pacientiem, kuru stāvoklis netiek atbilstoši kontrolēts, lietojot metformīnu

24 nedēļas ilgajā randomizētajā, dubultmaskētajā, ar aktīvām salīdzinājuma zālēm kontrolētajā pārākuma noteikšanas pētījumā, lai salīdzinātu saksagliptīna 5 mg un dapagliflozīna 10 mg kombināciju, ko pievienoja metformīnam, un saksagliptīnu 5 mg (DPP-4 inhibitors) vai dapagliflozīnu 10 mg (SGLT2 inhibitors), ko pievienoja metformīnam, kopumā piedalījās 534 pieauguši pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un neatbilstošu glikēmijas kontroli, lietojot tikai metformīnu ($HbA1c \geq 8\%$ un $\leq 12\%$).

Ārstēšanas grupas bija proporcionāli sabalansētas no demogrāfisko raksturlielumu, pacientu iezīmju, slimības iezīmju un slimības vēstures aspekta. Vidējais vecums bija 53,8 gadi, un 49,8 % pacientu bija sievietes. T2DM vidējais ilgums, iesaistoties pētījumā, bija 7,6 gadi, sākotnējā vidējā $HbA1c$ vērtība bija 8,94 %, un pacienti vismaz 8 nedēļas pirms atlasas vizītes bija lietojuši nemainīgu metformīna devu (1500 mg dienā vai lielāku). Pacientus randomizēja vienā no trim dubultmaskētas ārstēšanas grupām, lai viņi saņemtu vai nu saksagliptīnu 5 mg un dapagliflozīnu 10 mg devā, ko pievienoja metformīnam, saksagliptīnu 5 mg devā un placebo, ko pievienoja metformīnam, vai dapagliflozīnu 10 mg devā un placebo, ko pievienoja metformīnam.

Grupā, kurā lietoja saksagliptīnu un dapagliflozīnu, pēc 24. nedēļām tika panākts būtiski izteiktāks $HbA1c$ vērtības samazinājums nekā grupās, kurās lietoja saksagliptīnu vai dapagliflozīnu (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. $HbA1c$ līmenis 24. nedēļā ar aktīvu līdzekli kontrolēta pētījumā, kurā saksagliptīna 5 mg un dapagliflozīna 10 mg kombināciju, kas pievienota vienlaicīgi lietotam metformīnam, salīdzināja ar metformīnam pievienotu saksagliptīnu 5 mg vai dapagliflozīnu 10 mg

Efektivitāti raksturojošais parametrs	Saksagliptīns 5 mg, dapagliflozīns 10 mg + + metformīns N=179 [†]	Saksagliptīns 5 mg + metformīns N=176 [†]	Dapagliflozīns 10 mg + metformīns N=179 [†]
$HbA1c$ (%) 24. nedēļā*			
Sākmā (vidēji)	8,93	9,03	8,87
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība [‡]) (95 % ticamības intervāls [TI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Atšķirība salīdzinājumā ar saksagliptīnu + metformīnu (koriģētā vidējā vērtība [‡]) (95 % TI)	-0,59 [§] (-0,81, -0,37)	-	-
Atšķirība salīdzinājumā ar dapagliflozīnu + metformīnu (koriģētā vidējā vērtība [‡]) (95 % TI)	-0,27 [¶] (-0,48, -0,05)	-	-

* LRM = longitudinālu atkārtotu mērījumu rezultātu analīze, izmantojot pirms glābējterapijas lietošanas iegūtās vērtības.

[†] Randomizētie un terapiju saņēmušie pacienti.

[‡] Mazākā vidējā kvadrātu vērtība, kas koriģēta atbilstoši sākotnējai vērtībai.

[§] p vērtība < 0,0001.

[¶] p vērtība = 0,0166.

Lielākajai daļai pacientu šajā pētījumā sākotnējā HbA1c vērtība bija > 8 % (skatīt 4. tabulu). Salīdzinot ar metformīnam pievienotu saksagliptīnu 5 mg vai dapagliflozīnu 10 mg, saksagliptīna 5 mg un dapagliflozīna 10 mg kombinācijas pievienošana metformīna terapijai konsekventi apliecināja izteiktāku HbA1c vērtības samazinājumu neatkarīgi no sākotnējās HbA1c vērtības. Atsevišķā iepriekš noteiktā apakšgrupu analizē vidējais HbA1c vērtības samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību kopumā bija izteiktāks pacientiem, kuriem sākotnējā HbA1c vērtība bija lielāka.

4. tabula. Apakšgrupu analīze par HbA1c vērtību randomizētajām personām 24. nedēļā, vērtējot pēc sākotnējās HbA1c vērtības

Ārstēšana	Koriģētās vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību, vērtējot pēc sākotnējās HbA1c vērtības		
	< 8,0 %	≥ 8 % līdz < 9,0 %	≥ 9,0 %
Saksagliptīns + dapagliflozīns + metformīns Koriģētās vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (95 % TI)	-0,80 (n=37) (-1,12, -0,47)	-1,17 (n=56) (-1,44, -0,90)	-2,03 (n=65) (-2,27, -1,80)
Saksagliptīns + metformīns Koriģētās vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (95 % TI)	-0,69 (n=29) (-1,06, -0,33)	-0,51 (n=51) (-0,78, -0,25)	-1,32 (n=63) (-1,56, -1,09)
Dapagliflozīns + metformīns Koriģētās vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (95 % TI)	-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 = personu skaits, kurām nebija trūkstosu vērtību un bija pieejama 24. nedēļas vērtība.

Tādu pacientu īpatsvars, kuriem tika sasniegta HbA1c vērtība < 7 %

Saksagliptīna 5 mg un dapagliflozīna 10 mg kombinācijas grupā HbA1c līmenis zemāks par 7 % 24. nedēļā tika sasniegts 41,4 % pacientu (95 % TI [34,5; 48,2]), salīdzinot ar 18,3 % (95 % TI [13,0; 23,5]) saksagliptīna 5 mg grupā un 22,2 % (95 % TI [16,1; 28,3]) dapagliflozīna 10 mg grupā.

Vienlaicīga terapija ar saksagliptīnu 5 mg un dapagliflozīnu 10 mg devā salīdzinājumā ar glimepirīdu pacientiem, kuru stāvoklis netiek atbilstoši kontrolēts, lietojot metformīnu

52 nedēļas ilgā randomizētā, dubultmaskētā, ar aktīvu līdzekli kontrolētā paralēlu grupu pētījumā ar 104 nedēļas ilgu maskētu pētījuma pagarinājumu tika salīdzināta terapija ar vienreiz dienā perorāli lietotu saksagliptīnu 5 mg devā un dapagliflozīnu 10 mg devā plus metformīnu un terapija ar vienreiz dienā lietotu glimepirīdu (sulfonilurīnvielas grupas zāles), ko titrēja līdz 1-6 mg devai, plus placebo un metformīnu T2DM pacientiem ar neatbilstošu glikēmijas kontroli (HbA1c ≥ 7,5 % un ≤ 10,5 %), lietojot tikai metformīnu. Pacientiem, kuri saņēma glimepirīdu/ placebo, pirmo 12 nedēļu laikā deva tikta titrēta no 1 mg dienā līdz tādai, kas ļāva sasniegt optimālu glikēmisko efektu (FPG < 6,1 mmol/l) vai līdz maksimālajai panesamajai devai. Pēc tam glimepirīda/ placebo deva tika saglabāta nemainīga, izņemot titrēšanu uz mazāku devu, lai novērstu hipoglikēmiju.

52. nedēļā koriģētās vidējās HbA1c izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni bija -1,35% 5 mg saksagliptīna un 10 mg dapagliflozīna un metformīna grupai (N = 218), salīdzinot ar -0,98% glimepirīda un metformīna grupā (N = 212) (starpība -0,37%, 95% TI [-0,57, -0,18], p < 0,001).

Vienlaicīga terapija ar saksagliptīnu 5 mg un dapagliflozīnu 10 mg devā salīdzinājumā ar glargīna insulīnu pacientiem, kuru stāvoklis netiek atbilstoši kontrolēts, lietojot metformīnu kopā ar sulfonilurīnvielas grupas zālēm vai bez tām

24 nedēļas ilgā randomizētā, nemaskētā, ar aktīvu līdzekli kontrolētā paralēlu grupu pētījumā ar 28 nedēļas ilgu pētījuma pagarinājumu tika salīdzināta terapija ar vienreiz dienā perorāli lietotu saksagliptīnu 5 mg devā un dapagliflozīnu 10 mg devā plus metformīnu kopā ar sulfonilurīnvielas grupas zālēm vai bez tām un terapija ar subkutāni ievadāmu glargīna insulīnu plus metformīnu kopā ar sulfonilurīnvielas grupas zālēm vai bez tām T2DM pacientiem ar neatbilstošu glikēmijas kontroli ($HbA_{1c} \geq 8,0\%$ un $\leq 12,0\%$).

24. nedēļā koriģētās vidējās HbA_{1c} izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni bija -1,67% 5 mg saksagliptīna un 10 mg dapagliflozīna plus metformīns kopā ar sulfonilurīnvielas grupas zālēm vai bez tām grupā (N = 319), kas nebija pārkāpas par -1,54% izmaiņām glargīna insulīna plus metformīns kopā ar sulfonilurīnvielas grupas zālēm vai bez tām grupā (N = 312) (starpība -0,13%, 95% TI [-0,30, 0,03]).

Kermeņa masa

Kombinētā terapija ar saksagliptīnu 5 mg devā un dapagliflozīnu 10 mg devā salīdzinājumā ar glimepirīdu pacientiem ar T2DM, kuriem bija neatbilstoša glikēmijas kontrole, lietojot tikai metformīnu, radīja būtiskas vidējās ķermeņa masas izmaiņu atšķirības 52. nedēļā. Koriģētās vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību bija -3,11 kg (95 % TI [-3,65, -2,57]) saksagliptīna 5 mg un dapagliflozīna 10 mg plus metformīna grupā un 0,95 kg (95 % TI [0,38; 1,51]) glimepirīda plus metformīna grupā. 52. nedēļā vidējās ķermeņa masas atšķirība starp ārstēšanas grupām bija -4,06 kg (95 % TI [-4,84; -3,28] $p < 0,001$).

Saksagliptīna 5 mg un dapagliflozīna 10 mg plus metformīna kombinācija, lietojot kopā ar sulfonilurīnvielas grupas zālēm vai bez tām, salīdzinājumā ar terapiju ar glargīna insulīnu un metformīnu, lietojot kopā ar SU grupas zālēm vai bez tām, radīja būtisku ķermeņa masas izmaiņu atšķirību 24. nedēļā. Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību bija -1,50 kg (95 % TI [-1,89, -1,11]) saksagliptīna 5 mg un dapagliflozīna 10 mg plus metformīna grupā un 2,14 kg (95 % TI [1,75; 2,54]) glargīna insulīna plus metformīna grupā. Vidējās ķermeņa masas atšķirība starp ārstēšanas grupām bija -3,64 kg (95 % TI [-4,20; -3,09] $p < 0,001$).

Pētījumā, kurā vienlaicīgi pievienoja gan saksagliptīnu, gan dapagliflozīnu, ķermeņa masas koriģētās vidējās izmaiņas 24. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (neiekļaujot datus, kas iegūti pēc glābējliedzēkļa lietošanas) bija -2,05 kg (95 % TI [-2,52; -1,58]) saksagliptīna 5 mg un dapagliflozīna 10 mg plus metformīna grupā un -2,39 kg (95 % TI [-2,87; -1,91]) dapagliflozīna 10 mg plus metformīna grupā, savukārt saksagliptīna 5 mg plus metformīna grupā izmaiņu nebija (0,00 kg) (95 % TI [-0,48; 0,49]).

Asinsspiediens

Pētījumā MB102129 un pētījumā CV181168 terapija ar Qtrilmet sākotnējo sistolisko asinsspiedienu mainīja par -1,3 līdz -2,2 mmHg, bet diastolisko asinsspiedienu - par -0,5 līdz -1,2 mmHg; šīs izmaiņas izraisīja Qtrilmet piemītošā vieglā diurētiskā iedarbība. Vidēji spēcīgā asinsspiedienu pazeminošā iedarbība laika gaitā saglabājās, un 24. nedēļā ārstēšanas grupās līdzīgam skaitam pacientu sistoliskais AS bija < 130 mmHg, bet diastoliskais AS - < 80 mmHg.

Pētījumā, kurā vienlaicīga saksagliptīna un dapagliflozīna terapija pacientiem, kuru stāvoklis netika pietiekami kontrolēts, lietojot tikai metformīnu, tika salīdzināta ar glimepirīda terapiju, sistoliskā asinsspiediens pazeminājums 52. nedēļā saksagliptīna 5 mg un dapagliflozīna 10 mg plus metformīna grupā (-2,6 mmHg 95 % TI [-4,4, -0,8]) bija lielāks nekā glimepirīda plus metformīna grupā (1,0 mmHg 95 % TI [-0,9, 2,9]). Vidējā SAS atšķirība starp ārstēšanas grupām bija -3,6 mmHg (95 % TI [-6,3; -1,0], $p = 0,007$).

Kardiovaskulārais drošums

Apvienotā drošuma analīzē kardiovaskulāri (KV) notikumi, kas bija izvērtēti un atzīti par KV notikumiem, radās kopumā 1,0 % personu saksagliptīna plus dapagliflozīna, plus metformīna grupā, 0,6 % personu saksagliptīna plus metformīna grupā un 0,9 % personu dapagliflozīna plus metformīna grupā.

Metformīns

Prospektīvā, randomizētā pētījumā (UKPDS) ir apstiprināts ilgtermiņa ieguvums no intensīvas glikozes līmeņa asinīs kontroles 2. tipa cukura diabēta gadījumā. Rezultātu analīzē par pacientiem ar lieko ķermeņa masu, kuri terapijā saņēma metformīnu pēc tam, kad tikai diēta izrādījās neveiksmīga, tika konstatēts:

- būtiski samazināts jebkādu ar diabēta saistītu komplikāciju absolūtais risks metformīna grupā (29,8 notikumi uz 1000 pacientgadiem) salīdzinājumā ar tikai diētu (43,3 notikumi uz 1000 pacientgadiem), $p = 0,0023$, un salīdzinājumā ar kombinētu sulfonilurīnvielas grupas zāļu un insulīna monoterapijas grupām (40,1 notikums uz 1000 pacientgadiem), $p = 0,0034$;
- būtiski samazināts jebkādas ar diabētu saistītas mirstības absolūtais risks: metformīns - 7,5 notikumi uz 1000 pacientgadiem, tikai diēta 12,7 notikumi uz 1000 pacientgadiem, $p = 0,017$;
- būtiski samazināts kopējās mirstības absolūtais risks: metformīns - 13,5 notikumi uz 1000 pacientgadiem, salīdzinājumā ar tikai diētu - 20,6 notikumi uz 1000 pacientgadiem ($p = 0,011$), un salīdzinājumā ar kombinētu sulfonilurīnvielas grupas zāļu un insulīna monoterapijas grupām - 18,9 notikumi uz 1000 pacientgadiem ($p = 0,021$);
- būtiski samazināts miokarda infarkta absolūtais risks: metformīns - 11 notikumi uz 1000 pacientgadiem, tikai diēta - 18 notikumi uz 1000 pacientgadiem ($p = 0,01$).

Pētījums "Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-thrombolysis in myocardial infarction" (SAVOR)

SAVOR bija pētījums par KV iznākumiem 16 492 pacientiem ar HbA1c līmeni no $\geq 6,5$ līdz < 12 % (12 959 pacientiem bija diagnosticēta KV slimība; 3533 pacientiem bija tikai vairāki riska faktori). Šiem pacientiem tika randomizēti nozīmēts saksagliptīns ($n = 8280$) vai placebo ($n = 8212$) papildus reģionālajiem aprūpes standartiem attiecībā uz HbA1c vai KV riska faktoriem. Pētījuma populācijā bija 8561 pacienti no 65 gadus vecuma un 2330 pacienti no 75 gadu vecuma ar normālu nieru darbību vai viegliem nieru darbības traucējumiem ($n = 13\,916$), vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($n = 2240$) vai smagiem nieru darbības traucējumiem ($n = 336$).

Primārais drošuma (vismaz līdzvērtības) un efektivitātes (pārākuma) mērķa kritērijs bija apvienotais mērķa kritērijs - laiks līdz parādās pirmās jebkuras no šādām būtiskām KV blakusparādībām (*major adverse cardiovascular events* - MACE): KV patoloģijas izraisīta nāve, neletāls miokarda infarkts vai neletāls išēmisks insults.

Pēc vidēji divus gadus ilgas novērošanas pētījumā tika sasniegts primārais drošumu raksturojošais mērķa kritērijs – pierādījumi tam, ka saksagliptīns pēc pievienošanas izmantotajai fona terapijas shēmai salīdzinājumā ar placebo nepalielina kardiovaskulāro risku 2. tipa cukura diabēta slimniekiem.

Netika novērots ieguvums saistībā ar MACE vai jebkura iemesla izraisītas nāves sastopamību.

Viena apvienotā sekundārā rezultāta – stacionēšanas sirds mazspējas dēļ, sastopamība saksagliptīna grupā bija lielāka (3,5 %) nekā placebo grupā (2,8 %), un nominālā statistiskā nozīmība bija par labu placebo ($RA = 1,27$; 95 % TI 1,07–1,51; $p = 0,007$). Saistībā ar saksagliptīna terapiju nebija iespējams identificēt klīniski nozīmīgus un nepārprotamus prognostiskus relatīvā riska palielināšanās faktorus. Personas, kam neatkarīgi no terapijas veida ir lielāks risks tikt stacionētiem sirds mazspējas dēļ, iespējams, varētu identificēt, izmantojot zināmos sirds mazspējas riska faktorus, piemēram, sirds mazspēju anamnēzē pirms pētījuma uzsākšanas vai nieru darbības traucējumus. Tomēr saksagliptīnu lietojušajiem pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē vai nieru darbības traucējumiem pētījuma sākumā salīdzinājumā ar placebo lietotajiem nebija lielāks risks saistībā ar apvienotajiem primārajiem un sekundārajiem mērķa kritērijiem vai jebkura iemesla izraisītu nāvi.

Vēl viens sekundārais mērķa kritērijs – jebkura iemesla izraisīta nāve, saksagliptīna grupā tika novērota 5,1 % gadījumu un placebo grupā - 4,6 % gadījumu. Visās terapijas grupās sirds-asinsvadu sistēmas patoloģiju izraisītas nāves gadījumu sastopamība bija līdzīga. Tika novērota skaitliski nelīdzsvarota ar sirds-asinsvadu sistēmas patoloģijām nesaistītu nāves gadījumu sastopamība, un saksagliptīna grupā šādu gadījumu bija vairāk (1,8 %) nekā placebo grupā (1,4 %) (RA = 1,27 (95 % TI 1,00–1,62, p = 0,051)).

Dapagliflozīns

Tika veikta metaanalīze par kardiovaskulāriem notikumiem klīnisko pētījumu programmā. Klīnisko pētījumu programmā 34,4 % personu anamnēzē pētījuma sākumā bija kardiovaskulāra slimība (neņemot vērā hipertensiju), un 67,9 % bija hipertensija. Riska attiecība dapagliflozīnam pret salīdzinājuma zālēm bija 0,79 (95 % TI: 0,58; 1,07), kas liecina, ka šajā analīzē dapagliflozīns pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu nav saistīts kardiovaskulārā riska pieaugumu. Tika novērota kardiovaskulāra nāve, MI un insults ar riska attiecību 0,77 (95 % TI: 0,54; 1,10).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Qtrilmet pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pierādīta Qtrilmet tablešu un atsevišķo sastāvdaļu (ilgstošās darbības metformīna, saksagliptīna un dapagliflozīna) bioekvivalence veselām personām, lietojot pēc ēdienreizes.

Uzsūkšanās

Metformīns: pēc metformīna ilgstošās darbības tabletes vienreizējas perorālas lietošanas C_{max} sasniegšanas laika mediāna ir 7 stundas, bet diapazons - no 4 līdz 8 stundām. Lietojot kopā ar ēdienu, metformīna uzsūkšanās apmērs (vērtējot pēc AUC) pēc ilgstošās darbības tabletes lietošanas palielinājās aptuveni par 50 %. Uzturs neietekmēja metformīna C_{max} vai T_{max} .

Saksagliptīns: pēc lietošanas tukšā dūšā saksagliptīns strauji uzsūcas, un saksagliptīna, kā arī tā galvenā metabolīta maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta attiecīgi divu un četru stundu laikā (T_{max}). Saksagliptīna un tā galvenā metabolīta C_{max} un AUC vērtības palielinās proporcionāli saksagliptīna devas palielināšanai, un šī proporcionalitāte ir novērota, lietojot līdz 400 mg devas. Pēc 5 mg vienreizējas saksagliptīna devas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem saksagliptīna un tā galvenā metabolīta AUC vidējās vērtības plazmā bija attiecīgi 78 ng h/ml un 214 ng h/ml. Attiecīgās C_{max} vērtības plazmā bija 24 ng/ml un 47 ng/ml. Viena pacienta organismā novēroto saksagliptīna C_{max} un AUC vērtību izmaiņu koeficienti bija < 12 %.

Dapagliflozīns: dapagliflozīns pēc perorālas lietošanas strauji un labi uzsūcas. Dapagliflozīna maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) pēc lietošanas tukšā dūšā parasti tiek sasniegta divu stundu laikā. Līdzsvara stāvoklī dapagliflozīna C_{max} un AUC_τ vidējās vērtības pēc 10 mg lielu dapagliflozīna devu lietošanas vienu reizi dienā bija attiecīgi 158 ng/ml un 628 ng h/ml. Perorāli lietotas 10 mg lielas dapagliflozīna devas absolūtā biopieejamība ir 78 %. Veseliem cilvēkiem uztura ietekme uz dapagliflozīna farmakokinētiku ir relatīvi mērena. Lietojot ēdienreizes ar augstu tauku saturu, dapagliflozīna C_{max} pazeminās līdz pat par 50 %, bet T_{max} paildzinās aptuveni par 1 stundu, savukārt AUC, salīdzinot ar vērtību, kāda tiek iegūta, lietojot šīs zāles tukšā dūšā, nemainās. Šīs izmaiņas neuzskata par klīniski nozīmīgām.

Izkliede

Metformīns: saistīšanas ar plazmas olbaltumvielām ir minimāla. Metformīns iekļūst eritrocītos. Maksimālā koncentrācija asinīs ir zemāka par maksimālo koncentrāciju plazmā, un tās tiek sasniegtas aptuveni vienādā laikā. Domājams, ka eritrocīti ir sekundārā izklijes telpa. Vidējais V_d variēja no 63 līdz 276 l.

Saksagliptīns: *in vitro* novērotā saksagliptīna un tā galvenā metabolīta saistīšanās ar cilvēka serumā esošajiem proteīniem ir maznozīmīga, tādēļ nav paredzams, ka dažādu patoloģiju (piemēram, nieru vai aknu darbības traucējumu) gadījumos novērojamās asinīs esošo proteīnu līmeņa pārmaiņas varētu ietekmēt saksagliptīna izkliedi. Saksagliptīna izkļiedes tilpums bija 205 l.

Dapagliflozīns: aptuveni 91 % dapagliflozīna saistās ar proteīniem. Dažādām patoloģijām (piemēram, nieru vai aknu darbības traucējumiem) nav raksturīga ietekme uz saistīšanos ar proteīniem. Līdzsvara stāvoklī dapagliflozīna vidējais izkļiedes tilpums bija 118 l.

Biotransformācija

Metformīns: metformīns tiek izvadīts neizmainītā veidā ar urīnu. Cilvēkiem nav konstatēts nevienš metabolīts.

Saksagliptīns: saksagliptīna biotransformāciju galvenokārt pastarpina citohroms P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Saksagliptīna galvenais aktīvais metabolīts 5-OH saksagliptīns arī ir selektīvs un konkurējošs DPP-4 inhibitors ar atgriezenisku iedarbību, un tā iedarbības intensitāte atbilst pusei no saksagliptīna iedarbības intensitātes.

In vitro pētījumos ne saksagliptīns, ne tā galvenais metabolīts neinhibēja CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 vai 3A4 un neinducēja CYP1A2, 2B6, 2C9 vai 3A4.

Dapagliflozīns: dapagliflozīns plaši metabolizējas, galvenokārt veidojoties dapagliflozīna 3-O-glikuronīdam, kas ir neaktīvs metabolīts. Dapagliflozīna 3-O-glikuronīdam vai citiem metabolītiem nav raksturīga glikozes līmeni pazeminoša darbība. Dapagliflozīna 3-O-glikuronīda veidošanās mediators ir aknu un nieru enzīms UGT1A9, un metabolisms ar CYP izoenzīmu starpniecību bija mazāk nozīmīgs klīrensa ceļš cilvēkiem.

In vitro pētījumos dapagliflozīns neinhibēja citohromu P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 un neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4. Tāpēc nav paredzams, ka dapagliflozīns varētu ietekmēt vienlaicīgi lietotu zāļu, ko metabolizē šie enzīmi, metabolisko klīrensu.

Eliminācija

Metformīns: metformīna renālais klīrenss ir > 400 ml/min, kas liecina, ka metformīns tiek eliminēts glomerulārās filtrācijas un tubulārās sekrēcijas ceļā. Šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods pēc perorālas zāļu devas lietošanas ir aptuveni 6,5 stundas.

Saksagliptīns: saksagliptīna un tā galvenā metabolīta vidējais terminālais pusperiods plazmā ($t_{1/2}$) ir attiecīgi 2,5 un 3,1 stunda, un vidējā $t_{1/2}$ vērtība saistībā ar DPP-4 inhibīciju plazmā ir 26,9 stundas. Saksagliptīna eliminējas gan caur nierēm, gan aknām. Pēc vienreizējas 50 mg ar ^{14}C iezīmēta saksagliptīna devas lietošanas 24 %, 36 % un 75 % devas tika izvadīti attiecīgi saksagliptīna, tā aktīvā metabolīta un kopējās radioaktivitātes formā. Saksagliptīna vidējais klīrenss caur nierēm (~ 230 ml/min) bija ātrāks par vidējo aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu (~ 120 ml/min), un tas liecina par zināmu aktīvu ekskrēciju caur nierēm.

Dapagliflozīns: dapagliflozīna vidējais terminālais pusperiods plazmā ($t_{1/2}$) pēc vienreizējas 10 mg lielas dapagliflozīna devas perorālas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem bija 12,9 stundas. Intravenozi ievadīta dapagliflozīna vidējā kopējā sistēmiskā klīrensa ātrums bija 207 ml/min. Dapagliflozīna un tā metabolītu eliminācija galvenokārt notiek urīna ekskrēcijas ceļā, tikai mazāk par 2 % dapagliflozīna devas tiek izvadīti neizmainītā veidā.

Linearitāte

Metformīns: lietojot metformīna ilgstošās darbības zāļu formu devu diapazonā no 500 līdz 2000 mg

vienreiz dienā, līdzsvara stāvoklī AUC un $C_{\max}$ vērtības ir mazāk nekā proporcionālas devai.

Saksagliptīns: saksagliptīna un tā galvenā metabolīta $C_{\max}$ un AUC palielinās proporcionāli saksagliptīna devas lielumam. Pēc atkārtotas jebkura lieluma saksagliptīna devu lietošanas vienreiz dienā nozīmīga saksagliptīna vai tā galvenā metabolīta uzkrāšanās organismā nav novērota. 14 dienas pēc kārtas vienreiz dienā lietojot 2,5 mg–400 mg saksagliptīna devas, nav novērota nekāda ar devas lielumu un laiku saistīta saksagliptīna un tā galvenā metabolīta klīrensa atkarība.

Dapagliflozīns: dapagliflozīna iedarbība 0,1–500 mg devu intervālā palielinās proporcionāli devas palielināšanai, un, 24 nedēļas pēc kārtas lietojot atkārtotas dienas devas, dapagliflozīna farmakokinētika nemainījās.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Metformīns: pieejamo datu par personām ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir maz, un nav iespējams ticami prognozēt metformīna kopējo sistēmisko iedarbību šajā apakšgrupā salīdzinājumā ar personām ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar pārvērtētu nieru darbību ir pārdzināts metformīna pusperiods plazmā un asinīs, kas rada paaugstinātu metformīna koncentrāciju plazmā (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Saksagliptīns: pēc vienreizējas saksagliptīna devas lietošanas pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (vai pacientiem ar NSTS), klasificējot atbilstoši kreatinīna klīrensam, saksagliptīna vidējās AUC vērtības bija attiecīgi 1,2, līdz 2,1 un 4,5 reizes lielākas par AUC vērtībām pacientiem ar normālu nieru darbību. Palielinājās arī 5-OH-saksagliptīna AUC vērtības. Nieru darbības traucējumu smaguma pakāpe nav bijusi saistīta ar ietekmi uz saksagliptīna vai tā galvenā metabolīta $C_{\max}$.

Dapagliflozīns: līdzsvara stāvoklī pēc septiņas dienas ilgās 20 mg lielu dapagliflozīna devu lietošanas vienreiz dienā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, kas noteikti atbilstoši joheksola plazmas klīrensam, dapagliflozīna vidējā sistēmiskā iedarbība bija par attiecīgi 32 %, 60 % un 87 % lielāka nekā 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ar normālu nieru darbību. Līdzsvara stāvoklī 24 stundās kopā ar urīnu izvadītās glikozes daudzums bija izteikti atkarīgs no nieru funkcijas, un no 2. tipa cukura diabēta slimnieku organisma, kuriem bija normāla nieru funkcija vai viegli, vidēji smagi vai smagi tās traucējumi, tika izvadīti attiecīgi 85 g, 52 g, 18 g un 11 g glikozes dienā. Hemodialīzes ietekme uz dapagliflozīna iedarbību nav zināma.

Aknu darbības traucējumi

Metformīna hidrohlorīds: metformīna farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti.

Saksagliptīns: pacientiem ar viegliem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un smagiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem saksagliptīna iedarbība bija attiecīgi 1,1, 1,4 un 1,8 reizes lielāka, un tā metabolīta BMS-510849 iedarbība bija par attiecīgi 22, 7 % un 33 % mazāka par to, kas novērota veselīgiem brīvprātīgajiem.

Dapagliflozīns: pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (attiecīgi A vai B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) dapagliflozīna vidējā $C_{\max}$ un AUC vērtība bija līdz attiecīgi par 12 % un 36 % lielāka nekā atbilstošiem veselīgiem kontroles brīvprātīgajiem. Šīs atšķirības netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) dapagliflozīna vidējā $C_{\max}$ un AUC vērtība bija attiecīgi par 40 % un 67 % lielāka nekā atbilstošiem veselīgiem kontroles brīvprātīgajiem.

Gados vecāki cilvēki

Metformīna hidrohlorīds: ierobežoti dati no kontrolētiem metformīna farmakokinētikas pētījumiem veseliem gados vecākiem cilvēkiem liecina, ka viņiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem veseliem cilvēkiem ir samazināts metformīna kopējais klīrenss plazmā, ilgāks pusperiods un augstāka C_{max} . Šie dati liecina, ka metformīna farmakokinētikas izmaiņas līdz ar vecumu galvenokārt nosaka izmaiņas nieru darbībā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Saksagliptīns: gados vecākiem (65–80 gadus veciem) pacientiem saksagliptīna AUC bija par aptuveni 60 % lielāks nekā gados jaunākiem (18–40 gadus veciem) pacientiem. Šī atšķirība nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu.

Dapagliflozīns: līdz 70 gadus veciem pacientiem tikai no vecuma atkarīga klīniski nozīmīga iedarbības palielināšanās nav novērota. Tomēr var būt paredzama ar vecumu saistītas nieru darbības pasliktināšanās izraisīta iedarbības palielināšanās. Nav pietiekamu datu, lai izdarītu secinājumus par iedarbību pacientiem pēc 70 gadu vecuma.

Dzimums

Metformīna hidrohlorīds: metformīna farmakokinētiskie raksturlielumi veseliem cilvēkiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, analizējot pēc dzimuma (vīrieši = 19, sievietes = 16) būtiski neatšķīrās. Līdzīgi, kontrolētos klīniskajos pētījumos ar 2. tipa cukura diabēta pacientiem metformīna darbība pret paaugstinātu glikozes līmeni asinīs sievietēm un vīriešiem bija līdzīga.

Saksagliptīns: sieviešu organismā saksagliptīna iedarbības intensitāte ir par aptuveni 25 % lielāka. Klīniski nozīmīgas saksagliptīna farmakokinētikas atšķirības vīriešu un sieviešu organismā nav novērotas.

Dapagliflozīns: aprēķināts, ka dapagliflozīna AUC_{ss} sievietēm ir par aptuveni 22 % lielāks nekā vīriešiem.

Rase

Metformīna hidrohlorīds: pētījumi par metformīna farmakokinētiskajiem raksturlielumiem atkarībā no rases nav veikti.

Saksagliptīns: rases piederība nav identificēta kā statistiski nozīmīgs līdzvērtīgais mainīgais saistībā ar saksagliptīna un tā metabolīta šķietamo klīrensu.

Dapagliflozīns: baltādainās, melnādainās un aziātu rases pacientu organismā klīniski nozīmīgas sistēmiskās iedarbības intensitātes atšķirības nav novērotas.

Kermeņa masa

Saksagliptīns: ķermeņa masai ir maza un klīniski nenožīmīga ietekme uz saksagliptīna iedarbību. Sieviešu organismā saksagliptīna iedarbības intensitāte ir par aptuveni 25 % lielāka. Šī atšķirība nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu.

Dapagliflozīns: konstatēts, ka, palielinoties ķermeņa masai, samazinās dapagliflozīna iedarbības intensitāte, tādēļ pacientiem ar mazu ķermeņa masu iedarbība var nedaudz pastiprināties, un pacientiem ar lielu ķermeņa masu iedarbība var būt nedaudz vājāka. Tomēr šīs iedarbības atšķirības netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par metformīna, saksagliptīna vai dapagliflozīna farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti vai kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Saksagliptīns: garastes makaku sugas pērtiķiem saksagliptīns ir izraisījis pārejošus ekstremitāšu (astes, pirkstu, sēklinieku maisiņa un/vai deguna) ādas bojājumus (krevelošanos, čūlas un nekrozi). Saksagliptīna un tā galvenā metabolīta līmenis, kas neizraisa iedarbību (*no observed effect level* - NOEL), saistībā ar minētajiem bojājumiem ir attiecīgi vienu un divas reizes augstāks par cilvēkam ieteicamo devu (*recommended human dose*- RHD) 5 mg dienā. Minēto ādas bojājumu klīniskā nozīme nav zināma, un cilvēkam šādi ādas bojājumi nav novēroti.

Visām pārbaudītajām dzīvnieku sugām, ja iedarbība ir bijusi vismaz septiņas reizes lielāka par RHD, ir novērota ar imūnsistēmu saistīta minimāla neprogresējoša limfoida liesas, limfmezglu un kaulu smadzeņu hiperplāzija, kas nav radījusi nevēlamas sekas.

Saksagliptīna devas, kas četras reizes lielākas par NOEL un divas reizes lielākas par saksagliptīna un tā galvenā metabolīta iedarbības līmeni cilvēkam, attiecīgi RHD, ir toksiski iedarbojušās uz suņu kuņģa-zarnu traktu, tostarp, izraisot asiņainu vai gļotainu izkārnījumu veidošanos un enteropātiju. Līdz 92. un 120. dienai pēc atnešanās ir novērota ietekme uz sievišķo un vīrišķo pēcnācēju ķermeņa masu.

Neklīniskie pētījumi ar metformīna/ saksagliptīna/ dapagliflozīna kombināciju nav veikti.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Metformīns: metformīna pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrija vai augļa attīstību, dzemdībām vai postnatālo attīstību.

Saksagliptīns: saksagliptīns ietekmē žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti, lielās devās izraisot nepārprotamas toksicitātes pazīmes. Neviena ar žurkām vai trušiem pārbaudītā saksagliptīna deva nav bijusi teratogēna. Lielas saksagliptīna devas žurkām izraisa lēnāku augļa iegurnā pārkaulošanos (kavētu attīstību) un augļa ķermeņa masas samazināšanos (vienlaikus tiek novērota toksiska ietekme uz mātes organismu), ja devas 303 reizes lielākas par NOEL un 30 reizes lielākas par saksagliptīna un tā galvenā metabolīta iedarbības līmeni cilvēkam, attiecīgi RHD. Trušiem saksagliptīna ietekme izpaudās kā sīkas skeleta pārmaiņas, un tikai tad, kad tika lietotas mātītēm toksiskas devas (158 reizes lielākas par NOEL un 224 reizes lielākas par saksagliptīna un tā galvenā metabolīta iedarbības līmeni cilvēkam, attiecīgi RHD). Pētījumā par žurku prenatalo un postnatālo attīstību saksagliptīns gadījumos, kad tā deva bija toksiska mātes organismam, izraisīja dzīvnieku mazuļu ķermeņa masas samazināšanos (488 reizes lielākas par NOEL un 45 reizes lielākas par saksagliptīna un tā galvenā metabolīta iedarbības līmeni cilvēkam, attiecīgi RHD). Līdz 92. un 120. dienai pēc atnešanās ir novērota ietekme uz sievišķo un vīrišķo pēcnācēju ķermeņa masu.

Dapagliflozīns: dapagliflozīna tieša ievadīšana tikko no mātes atšķirti žurku jaunuļiem un netieša to pakļaušana dapagliflozīna iedarbībai grūsnības vēlīnajās stadijās (laikā, kas pēc cilvēka nieru nobriešanas stadijas atbilst cilvēka grūtniecības 2. un 3. trimestrim) un laktācijas periodā žurku pēcnācējiem bija saistīta ar biežākiem un/vai smagākiem nieru blodiņu un kanāliņu paplašināšanās gadījumiem.

Pētījumā ar juveniliem dzīvniekiem pēc dapagliflozīna tiešas ievadīšanas žurku jaunuļiem no 21. postnatālās dienas līdz 90. postnatālajai dienai saistībā ar jebkura lieluma devu lietošanu tika novērota nieru blodiņu un kanāliņu paplašināšanās (ar devas atkarīgu nieru masas palielināšanos un nieru makroskopisku palielināšanos). Mazākā ar jaunuļiem pārbaudītā deva bija ≥ 15 reižu lielāka par cilvēkam ieteicamo maksimālo devu. Dzīvnieku jaunuļiem novērotā nieru blodiņu un kanāliņu paplašināšanās arī pēc aptuveni mēnesi ilga atlabšanas perioda nebija pilnībā izzudusi.

Dapagliflozīna lietošana grūsnām žurkām no grūsnības 6. dienas līdz 21. dienai pēc atnešanās mazuļus *in utero* un visā laktācijas periodā pakļāva netiešai dapagliflozīna iedarbībai. Pieaugušiem dapagliflozīnu saņēmušu mātīšu pēcnācējiem novērota nieru blodiņu paplašināšanās sastopamības un smaguma pakāpes palielināšanās, tomēr tikai pēc vislielāko pārbaudīto devu lietošanas (kad dapagliflozīna iedarbības intensitāte mātes un mazuļa organismā bija attiecīgi 1415 un 137 reizes lielāka nekā šie rādītāji cilvēkam, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (*maximum recommended human dose* –MRHD). Cita veida toksiskā ietekme uz attīstību izpaudās kā ar devas lielumu saistīta mazuļu ķermeņa masas samazināšanās, kas tika novērota tikai pēc ≥ 15 mg/kg lielu dienas devu lietošanas (iedarbības intensitāte mazuļu organismā bija ≥ 29 reizes lielāka nekā šie rādītāji cilvēkam, lietojot MRHD).

Toksiska ietekme uz mātes organismu tika novērota, tikai lietojot lielākās pārbaudāmās devas, un pēc devas saņemšanas tika novērota pārejoša ķermeņa masas un apēstās barības daudzuma samazināšanās. NOAEL saistībā ar toksisku ietekmi uz attīstību pēc sistēmiskas iedarbības uz mātes organismu ir 19 reizi augstāks nekā šie rādītāji cilvēkam, lietojot MRHD.

Papildu pētījumos par trušu embrija un augļa attīstību neviena no pārbaudītajām dapagliflozīna devām nav izraisījusi toksisku ietekmi ne uz mātes organismu, ne attīstību (maksimālās pārbaudītās devas sistēmiskās iedarbības līmenis bija 1191 reizi lielāks par MRHD). Žurkām dapagliflozīns nav bijis ne embriotoksisks, ne teratogēns, ja iedarbības līmenis bija līdz 1441 reizi lielāks nekā šie rādītāji cilvēkam, lietojot MRHD.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Karmeloze nātrijs sāls (E466)
Krospovidons (E1202)
Hipromeloze (E464)
Laktoze
Magnija stearāts (E470b)
Mikrokristāliskā celuloze (E460i)
Dentālais silīcijs dioksīds (E551)

Apvalks

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg ilgstošās darbības tabletes

Makrogols (E1521)
Polivinilspīrs (E1203)
Titāna dioksīds (E171)
Talks (E553b)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Melns dzelzs oksīds (E172)

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg ilgstošās darbības tabletes

Makrogols (E1521)
Polivinilspīrs (E1203)
Titāna dioksīds (E171)
Talks (E553b)
Melns dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

PVH/PHTFE/Al blisteris:

Uzglabāšanas laiks: 2 gadi

PA/Al/PVH/Al blisteris:

Uzglabāšanas laiks: 30 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

PVH/PHTFE/Al blisteris:

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

PA/Al/PVH/Al blisteris:

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PHTFE/Al blisteris

Iepakojumu izmērs: 14, 28, 56 un 196 ilgstošās darbības tabletes kalendārajos blisteros.

Iepakojumu izmērs: 14, 28, 56, 60 un 196 ilgstošās darbības tabletes blisteros.

PA/Al/PVH/Al blisteris

Iepakojumu izmērs: 14, 28, 56, 60 un 196 ilgstošās darbības tabletes blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši nosacījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg ilgstošās darbības tabletes

PVH/PHTFE/Al blisteri

EU/1/19/1401/001 14 ilgstošās darbības tabletes

EU/1/19/1401/002 28 ilgstošās darbības tabletes

EU/1/19/1401/003 56 ilgstošās darbības tabletes

EU/1/19/1401/004 60 ilgstošās darbības tabletes

EU/1/19/1401/005 196 ilgstošās darbības tabletes

EU/1/19/1401/006 14 ilgstošās darbības tabletes (kalendārais blisters)

EU/1/19/1401/007 28 ilgstošās darbības tabletes (kalendārais blisters)

EU/1/19/1401/008 56 ilgstošās darbības tabletes (kalendārais blisters)

EU/1/19/1401/009 196 ilgstošās darbības tabletes (kalendārais blisters)

PA/Al/PVH/Al blisteri

EU/1/19/1401/010 14 ilgstošās darbības tabletes

EU/1/19/1401/011 28 ilgstošās darbības tabletes

EU/1/19/1401/012 56 ilgstošās darbības tabletes

EU/1/19/1401/013 60 ilgstošās darbības tabletes

EU/1/19/1401/014 196 ilgstošās darbības tabletes

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg ilgstošās darbības tabletes

PVH/PHTFE/Al blisteri

EU/1/19/1401/015 14 ilgstošās darbības tabletes

EU/1/19/1401/016 28 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/19/1401/017 56 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/19/1401/018 60 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/19/1401/019 196 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/19/1401/020 14 ilgstošās darbības tabletes (kalendārais blisters)
EU/1/19/1401/021 28 ilgstošās darbības tabletes (kalendārais blisters)
EU/1/19/1401/022 56 ilgstošās darbības tabletes (kalendārais blisters)
EU/1/19/1401/023 196 ilgstošās darbības tabletes (kalendārais blisters)

PA/Al/PVH/Al blisteri

EU/1/19/1401/024 14 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/19/1401/025 28 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/19/1401/026 56 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/19/1401/027 60 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/19/1401/028 196 ilgstošās darbības tabletes

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 11. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PADZ)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg ilgstošās darbības tabletes
metformini hydrochloridum/saxagliptinum/dapagliflozinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 850 mg metformīna hidrohlorīda, saksagliptīna hidrohlorīdu, kura daudzums atbilst 2,5 mg saksagliptīna, un dapagliflozīna propāndiola monohidrātu, kura daudzums atbilst 5 mg dapagliflozīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošās darbības tabletes

14 ilgstošās darbības tabletes
28 ilgstošās darbības tabletes
56 ilgstošās darbības tabletes
60 ilgstošās darbības tabletes
196 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

PVH/PHTFE/Al blisteri:
Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

PVH/PHTFE/Al blisteri

EU/1/19/1401/001 14 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/19/1401/002 28 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/19/1401/003 56 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/19/1401/004 60 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/19/1401/005 196 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/19/1401/006 14 ilgstošās darbības tabletes (kalendārais blisters)
EU/1/19/1401/007 28 ilgstošās darbības tabletes (kalendārais blisters)
EU/1/19/1401/008 56 ilgstošās darbības tabletes (kalendārais blisters)
EU/1/19/1401/009 196 ilgstošās darbības tabletes (kalendārais blisters)

PA/Al/PVH/Al blisteri

EU/1/19/1401/010 14 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/19/1401/011 28 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/19/1401/012 56 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/19/1401/013 60 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/19/1401/014 196 ilgstošās darbības tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Qtrilmet 850 mg/ 2,5 mg/ 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA
--

PC
SN
NN

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

KALENDĀRIE BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmd. Otrd. Trešd. Ceturtd. Piektd. Sestd. Svētd.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Qtrilmet 1 000 mg/2,5 mg/5 mg ilgstošās darbības tabletes
metformini hydrochloridum/saxagliptinum/dapagliflozinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 1 000 mg metformīna hidrohlorīda, saksagliptīna hidrohlorīdu, kura daudzums atbilst 2,5 mg saksagliptīna, un dapagliflozīna propāndiola monohidrātu, kura daudzums atbilst 5 mg dapagliflozīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošās darbības tabletes

14 ilgstošās darbības tabletes
28 ilgstošās darbības tabletes
56 ilgstošās darbības tabletes
60 ilgstošās darbības tabletes
196 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

PVH/PHTFE/Al blisteris:

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

PVH/PHTFE/Al blisteri

EU/1/19/1401/015 14 ilgstošās darbības tabletes

EU/1/19/1401/016 28 ilgstošās darbības tabletes

EU/1/19/1401/017 56 ilgstošās darbības tabletes

EU/1/19/1401/018 60 ilgstošās darbības tabletes

EU/1/19/1401/019 196 ilgstošās darbības tabletes

EU/1/19/1401/020 14 ilgstošās darbības tabletes (kalendārais blisters)

EU/1/19/1401/021 28 ilgstošās darbības tabletes (kalendārais blisters)

EU/1/19/1401/022 56 ilgstošās darbības tabletes (kalendārais blisters)

EU/1/19/1401/023 196 ilgstošās darbības tabletes (kalendārais blisters)

PA/Al/PVH/Al blisteriepakojums

EU/1/19/1401/024 14 ilgstošās darbības tabletes

EU/1/19/1401/025 28 ilgstošās darbības tabletes

EU/1/19/1401/026 56 ilgstošās darbības tabletes

EU/1/19/1401/027 60 ilgstošās darbības tabletes

EU/1/19/1401/028 196 ilgstošās darbības tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Qtrilmet 1 000 mg/ 2,5 mg/ 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA
--

PC
SN
NN

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Qtrilmet 1 000 mg/ 2,5 mg/ 5 mg tabletes
metformini HCl/saxagliptinum/dapagliflozinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

KALENDĀRA BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Qtrilmet 1 000 mg/ 2,5 mg/ 5 mg tabletes
metformini HCl/saxagliptinum/dapagliflozinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmd. Otrd. Trešd. Ceturtd. Piektd. Sestd. Svētd.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg ilgstošās darbības tabletes
Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/ 5 mg ilgstošās darbības tabletes
metformini hydrochloridum/ saxagliptinum/ dapagliflozinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Qtrilmet un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Qtrilmet lietošanas
3. Kā lietot Qtrilmet
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Qtrilmet
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Qtrilmet un kādam nolūkam to lieto

Qtrilmet satur aktīvās vielas metformīnu, saksagliptīnu un dapagliflozīnu. Katra no aktīvajām vielām pieder pie zāļu grupas ko sauc par “iekšķīgi lietojamiem pretdiabēta līdzekļiem”. Šīs zāles lieto iekšķīgi cukura diabēta ārstēšanai, un katras no šīm zālēm, ārstējot šo slimību, darbojas atšķirīgi.

Šīs zāles ir paredzētas tādām diabēta veidam, ko sauc par “2. tipa cukura diabētu”. Ja Jums ir 2. tipa cukura diabēts, Jūsu aizkuņģa dziedzera nerāžo pietiekami daudz insulīna vai Jūsu organisms nespēj pienācīgi izmantot aizkuņģa dziedzera saražoto insulīnu. Tas izraisa augstu cukura (glikozes) līmeni asinīs. Šīs trīs zāles Qtrilmet sastāvā samazina cukura daudzumu asinīs, izraisot tā uzņemšanu šūnās vai izvadīšanu no organisma ar urīnu.

Qtrilmet lieto tikai pieaugušajiem no 18 gadu vecuma. To lieto, ja ar citām iekšķīgi lietojamām zālēm cukura diabēta ārstēšanai, ko lieto kopā ar diētu un fiziskām aktivitātēm, nevar pietiekami labi kontrolēt Jums esošo cukura diabētu. To lieto vienu pašu, vai arī to var kombinēt ar cita veida zālēm cukura diabēta ārstēšanai, ko sauc par sulfonilurīnvielas grupas zālēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Qtrilmet lietošanas

Nelietojiet Qtrilmet šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret metformīnu, saksagliptīnu, dapagliflozīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir bijusi smaga alerģiska reakcija pret dažām citām zālēm, ko izmanto cukura līmeņa asinīs kontrolēšanai, proti, pret:
 - o "gliptīniem" (jeb DPP-4 inhibitoriem) – piemēram, alogliptīnu, linagliptīnu un sitagliptīnu, vai
 - o "gliflozīniem" (jeb SGLT2 inhibitoriem) – piemēram, kanagliflozīnu vai empagliflozīnu;
- ja Jums ir nekontrolēts cukura diabēts ar:
 - o smagu hiperglikēmiju (ļoti augsts glikozes līmenis asinīs);
 - o sliktu dūšu, vemšanu, caureju, strauju ķermeņa masas samazināšanos;
 - o laktacidozi (skatīt turpmāk “Laktacidozes risks”);

- ketoacidozi, kad asinīs uzkrājas t.s. ketonvielas un kas var izraisīt diabētisku prekomu. Simptomi ietver sāpes vēderā, strauju un dziļu elpošanu, miegainību vai neparastu, augļainu elpas smaržu;
- ja Jums kādreiz ir bijusi diabētiskā koma;
- ja Jums ir stipri pavājināta nieru darbība;
- ja Jums ir smaga infekcija;
- ja Jums ir bijis ūdens zudums no organisma (dehidratācija) – ilgstošas vai stipras caurejas dēļ vai ja Jums vairākas reizes pēc kārtas ir bijusi vemšana (skatīt turpmāk “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”);
- ja Jums nesen ir bijusi sirdslēkme vai ja Jums ir sirds mazspēja vai būtiski asinsrites traucējumi, vai apgrūtināta elpošana;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs lielā daudzumā lietojat alkoholu - vai nu katru dienu, vai laiku pa laikam (lūdzu, skatiet sadaļu “Qtrilmet kopā ar alkoholu”).

Nelietojiet Qtrilmet, ja uz Jums var attiecināt jebko no iepriekš minētā. Ja šaubāties, pirms Qtrilmet lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Qtrilmet lietošanas un šo zāļu lietošanas laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums rodas vemšana, sāpes vēderā, muskuļu krampji, slikta vispārējā pašsajūta ar stipru nogurumu, apgrūtinātu elpošanu, pazeminātu ķermeņa temperatūru vai palēninātu sirdsdarbību. Tie var būt simptomi ļoti reti, bet ļoti būtiskai blakusparādībai, ko sauc par **laktacidozi** un kas var rasties, lietojot Qtrilmet, it īpaši, ja Jums ir nieru darbības traucējumi. Palielināts laktacidozes risks ir arī nekontrolēta cukura diabēta, nopietnu infekciju, ilgstošas badošanās vai alkohola lietošanas, dehidratācijas (skatīt papildu informāciju turpmāk), aknu darbības traucējumu un slimību, kad daļā organisma ir samazināta apgāde ar skābekli (piemēram, akūtas smagas sirds slimības), gadījumā. **Ja Jums rodas laktacidozes simptomi, pārtrauciet lietot Qtrilmet un sazinieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz tuvāko slimnīcu, jo tā ir ārkārtēja medicīniska situācija, kuras rezultātā var iestāties koma;**
- ja Jums ir straujš ķermeņa masas zudums, slikta dūša vai vemšana, sāpes vēderā, pārmērīgas slāpes, strauja un dziļa elpošana, apmulsums, neparasta miegainība vai nogurums, saldena elpas smarža, salda vai metāliska garša mutē vai citāda urīna vai sviedru smarža. Tie var būt simptomi citam retam, bet ļoti nopietnam un dažkārt pat dzīvībai bīstamam stāvoklim, ko sauc par **diabētisko ketoacidozi**. Tādā gadījumā urīnā vai asinīs paaugstinās t.s. "ketonvielu" līmenis, un to var konstatēt, veicot pārbaudes. Diabētiskās ketoacidozes risks var būt lielāks šādos gadījumos: ilgstoša badošanās, pārmērīga alkohola lietošana, dehidratācija, insulīna devas pēkšņa samazināšana vai apjomīga ķirurģiska operācija vai nopietna saslimšana (kad palielinās organisma vajadzība pēc insulīna). **Ja Jums rodas kāds no diabētiskās ketoacidozes simptomiem, pārtrauciet lietot Qtrilmet un sazinieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz tuvāko slimnīcu, jo tā ir ārkārtēja medicīniska situācija;**
- ja Jūs zaudējat lielu daudzumu ķermeņa šķidrumu, piemēram, ja ir stipra vemšana, caureja, drudzis, slikta dūša, pastiprināta svīšana karstumā vai ja Jūs dzerat mazāk šķidruma nekā parasti. **Ja Jums ir stāvoklis, kas rada dehidratāciju, uz neilgu laiku pārtrauciet lietot Qtrilmet un konsultējieties ar ārstu par to, kā rīkoties un kad atsākt lietot Qtrilmet;**
- ja Jums ir “1. tipa cukura diabēts”; Qtrilmet nedrīkst lietot šāda stāvokļa ārstēšanai;
- ja Jums ir vai kādreiz ir bijusi aizkuņģa dziedzera slimība;
- ja Jums ir pavājināta nieru darbība vai aknu darbības traucējumi;
- ja Jūsu organisma spēja cīnīties pret infekcijām (imunitāte) ir pavājināta, piemēram, ja ir tāda slimība kā AIDS vai no zālēm, kuras jālieto pēc orgāna transplantācijas;
- ja Jums kādreiz ir bijusi būtiska paaugstinātas jutības (alerģiska) reakcija vai ja Jūsu ārsti ir teikuši, ka Jums tāda varētu būt bijusi;
- ja Jums pašlaik ir vai ir bijusi būtiska sirds slimība;
- ja Jums ir sirds mazspējas rašanās riska faktori, piemēram, nieru darbības traucējumi. Jūsu ārsts konsultēs Jūs par sirds mazspējas pazīmēm un simptomiem. Simptomi var būt, piemēram, elpas

trūkums, ķermeņa masas strauja palielināšanās un potīšu vai pēdu pietūkums (pēdu tūska).

Pievērsiet uzmanību šiem simptomiem un, ja Jums rodas jebkurš no tiem, nekavējoties vēršieties pie ārsta, farmaceita vai medmāsas;

- ja Jums ir vai ir bijis zems asinsspiediens (hipotensija);
- ja Jums ir ļoti augsts cukura līmenis asinīs, kas var izraisīt Jums dehidratāciju (kad tiek zaudēts pārāk daudz ķermeņa šķidruma). Dehidratācijas iespējamās pazīmes ir uzskaitītas 4. apakšpunkta sākumā. Pirms Qtrilmet lietošanas uzsākšanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda no šīm pazīmēm:
- ja Jums bieži rodas urīnceļu infekcijas vai ja Jums ir nopietna urīnceļu infekcija, tai skaitā urosepse vai pielonefrīts, kas var izraisīt drudzi, drebuļus, dedzinošu sajūtu urinēšanas laikā, asinis urīnā un sāpes mugurā vai sānos. Ja Jums ir jebkurš no šiem simptomiem, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam, farmaceitam vai medmācai;
- ja Jums ir stipras locītavu sāpes;
- ja lietojat pioglitazonu cukura līmeņa pazemināšanai asinīs, Qtrilmet var nebūt ieteicams lietot;
- ja Jūs lietojat sekojošas zāles: glikokortikosteroīdi, bēta-2 agonisti, diurētiskie līdzekļi, karbamazepīns, deksametazons, fenobarbitāls, fenitoīns un rifampicīns, jo tie var samazināt Qtrilmet efektu (skatīt "Citas zāles un Qtrilmet");
- ja esat 75 gadus vecs vai vecāks;
- ja asins analīzes liecina, ka Jūsu asinīs ir pārāk liels eritrocītu daudzums.

Ja uz Jums var attiecināt jebko no iepriekš minētā (vai ja šaubāties), pirms Qtrilmet lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ķirurģiskas operācijas un procedūras

Ja Jums nepieciešama apjomīga ķirurģiska operācija, Jums uz operācijas laiku un zināmu laiku pēc tās jāpārtrauc lietot Qtrilmet. Jūsu ārsts izlems, kad Jums pārtraukt un atsākt terapiju ar Qtrilmet.

Diabētiski ādas un pēdu bojājumi

Bieža cukura diabēta komplikācija ir ādas bojājumi, piemēram, iekaisumi vai čūlas. Gan lietojot saksagliptīnu, gan dapagliflozīnu, var rasties izsitumi (skatīt 4. punktu). Ievērojiet ārsta vai medmāsas norādījumus par ādas kopšanu. Sazinieties ar ārstu, ja uz ādas rodas pūslīši, jo tas var liecināt par stāvokli, ko sauc par bullozo pemfigoīdu. Ārsts var lūgt pārtraukt Qtrilmet lietošanu.

Ir svarīgi regulāri pārbaudīt Jūsu pēdas un ievērot veselības aprūpes speciālista ieteikumus par pēdu kopšanu.

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas tāda simptomu kombinācija kā sāpes, jutīgums, apsārtums vai pietūkums dzimumorgānos vai zonā starp dzimumorgāniem un anālo atveri un drudzis vai slikta vispārējā pašsajūta. Šie simptomi var būt retas, bet smagas vai pat dzīvībai bīstamas infekcijas, ko sauc par starpenes nekrotizējošo fascītu jeb Furnjē gangrēnu un kas iznīcina audus zem ādas, pazīmes. Furnjē gangrēna nekavējoties jāārstē.

Nieru darbība

Pirms Jūs sākat lietot šīs zāles un to lietošanas laikā Jums jāveic asinsanalīzes, lai noskaidrotu, cik labi darbojas Jūsu nieres. Jūsu nieru darbība tiks pārbaudīta vismaz reizi gadā vai biežāk, ja esat gados vecāks cilvēks vai ja Jums ir pasliktinājusies nieru darbība.

Urīna tests

Qtrilmet darbības mehānisma dēļ šo zāļu lietošanas laikā būs pozitīvs rezultāts, nosakot cukuru urīnā.

Bērni un pusaudži

Qtrilmet neiesaka lietot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, jo tās nav pētītas šādiem pacientiem.

Citas zāles un Qtrilmet

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. It īpaši pirms Qtrilmet lietošanas pastāstiet ārstam, ja lietojat jebkuras no šādām zālēm:

- zāles asinsspiediena pazemināšanai, tai skaitā AKE inhibitorus (tādus kā enalaprilu vai ramiprilu), angiotensīna II receptoru antagonistus (tādus kā losartānu vai kandesartānu);
- insulīnu, sulfonilurīnvielas grupas zāles (piemēram, glimepirīdu) vai pioglitazonu, lai samazinātu cukura līmeni asinīs;
- zāles, kas pastiprina urīna veidošanos (diurētiskos līdzekļus). Jūsu ārsts var ieteikt Jums pārtraukt lietot Qtrilmet. Pārmērīga šķidruma zuduma iespējamās pazīmes ir uzskaitītas 4. punkta sākumā;
- zāles, kas var mainīt metformīna daudzumu asinīs, īpaši, ja Jums ir samazināta nieru darbība (piemēram, verapamils, dolutegravīrs, ranolazīns, trimetoprimis, vandetanibs, isavukonazols, crizotinibs vai olaparibs);
- ja Jūs lietojat zāles, kas satur jebkuras no šādām aktīvajām vielām:
 - o bēta-2 agonisti – lieto astmas ārstēšanai;
 - o karbamazepīns, fenobarbitāls vai fenitoīns – zāles krampju vai noteiktu ilgstošu sāpju profilaksei;
 - o cimetidīns - lieto kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai;
 - o kortikosterīdi, piemēram, deksametazons – lieto iekaisuma ārstēšanai tādu slimību gadījumā kā astma un artrīts;
 - o diltiazems – lieto stenokardijas (sāpes krūtīs) ārstēšanai un asinsspiediena pazemināšanai;
 - o ketokonazola tabletes – lieto Kušinga sindroma ārstēšanai (kad organisms ražo pārmērīgu daudzumu kortizola);
 - o rifampicīns – antibiotika, ko izmanto infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai;
 - o nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), piemēram, ibuprofēns un celekoksibs ("COX-2 inhibitors") – lieto sāpju un iekaisuma ārstēšanai.

Ja uz Jums var attiecināt jebko no iepriekš minētā (vai ja šaubāties), pirms Qtrilmet lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja, piemēram, rentgena vai skenēšanas laikā, jāinjicē kontrastviela, kas satur jodu, injekcija, Jums jāpārtrauc lietot Qtrilmet pirms injekcijas vai tās laikā. Ārsts izlems, kad jums jāpārtrauc terapija un kad jāatsāk ārstēšana ar Qtrilmet.

Qtrilmet kopā ar alkoholu

Qtrilmet lietošanas laikā izvairieties no pārmērīgas alkohola lietošanas, jo tas var palielināt laktacidozes risku (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā” un “Nelietojiet Qtrilmet šādos gadījumos”).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Qtrilmet nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, un, ja Jums iestāsies grūtniecība vai plānosiet grūtniecību, Jūsu ārsts lūgs Jums pārtraukt lietot šīs zāles. Konsultējieties ar ārstu par labāko veidu, kā kontrolēt cukura līmeni asinīs grūtniecības laikā.

Jūs nedrīkstat lietot Qtrilmet, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Metformīns nelielā daudzumā izdalās cilvēka pienā. Nav zināms, vai saksagliptīns un dapagliflozīns izdalās mātes pienā. Pirms šo zāļu lietošanas pastāstiet ārstam, ja vēlaties barot bērnu ar krūti vai to jau darāt.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Qtrilmet nav paredzama ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus, lietot rīkus vai apkalpot mehānismus. Tomēr, ja Qtrilmet lietošanas laikā Jums ir reibonis, nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet rīkus un neapkalpojiet mehānismus. Transportlīdzekļu vadīšana vai mehānismu apkalpošana var būt bīstama arī tad, ja cukura līmenis asinīs kļūst pārāk zems (hipoglikēmija), kas var izraisīt trīci, svīšanu, paātrinātu sirdsdarbību, redzes pārmaiņas, galvassāpes un apmulsumu.

Qtrilemt satur laktozi

Qtrilmet satur laktozi (piena cukuru). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Nātrija saturs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Qtrilmet

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiat ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Cik daudz zāļu lietot

Jūsu ārsts parakstīs Jums piemērotu Qtrilmet devu atkarībā no cukura līmeņa Jūsu asinīs un Jūsu iepriekš lietotajām zālēm diabēta ārstēšanai. Ieteicamā deva ir divas tabletes vienu reizi dienā.

Maksimālā ieteicamā Qtrilmet dienas deva ir 2000 mg metformīna, 5 mg saksagliptīna un 10 mg dapagliflozīna.

Pāreja uz Qtrilmet

Ja Jūs jau lietojat metformīnu, saksagliptīnu un dapagliflozīnu atsevišķu tablešu veidā vai arī saksagliptīna un dapagliflozīna kombināciju kopā ar metformīnu, Jūsu ārsts var lūgt Jums pāriet uz šo zāļu lietošanu, lai Jums būtu jālieto tikai viena tablete. Lai izvairītos no pārdozēšanas, neturpiniet lietot atsevišķās šo zāļu tabletes un arī Qtrilmet.

Šo zāļu lietošana

- Norijiet tabletes veselas, uzdzerot pus glāzi ūdens.
- Tabletes jālieto ēdienreīzu laikā, lai mazinātu ar kuņģi saistītu blakusparādību risku.
- Tabletes jālieto katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā.

Tabletes apvalka atliekas var būt redzamas fēcēs. Tas ir normāli, un tas ir atlikums no tabletes pēc tam, kad visas zāles ir atbrīvojušās.

Jūsu ārsts var parakstīt citas zāles, lai pazeminātu cukura līmeni Jūsu asinīs. Atcerieties lietot citas zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Tas palīdzēs gūt vislabākos rezultātus Jūsu veselībai.

Diēta un fiziskās aktivitātes

Diabēta kontrolēšanai Jums jāievēro ārsta norādījumi par diētu un fiziskajām aktivitātēm, pat ja Jūs lietojat šīs zāles. It īpaši, ja Jūs ievērojat diabēta pacientiem paredzētu diētu ķermeņa masas kontrolēšanai, turpiniet to ievērot arī tad, kad Jūs lietojat Qtrilmet.

Ja esat lietojis Qtrilmet vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Qtrilmet tabletes vairāk nekā noteikts, sazinieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Qtrilmet

Kā jārikojas, ja aizmirstat laikā lietot Qtrilmet.

- Ja kopš brīža, kad Jums būtu vajadzējis lietot dienas devu, ir pagājis mazāk par 12 stundām, lietojiet Qtrilmet devu, tiklīdz par to atceraties. Pēc tam lietojiet nākamo devu ierastajā laikā.
- Ja kopš brīža, kad Jums būtu vajadzējis lietot dienas devu, ir pagājis vairāk par 12 stundām, izlaidiet aizmirsto devu. Pēc tam lietojiet nākamo devu ierastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu Qtrilmet devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Qtrilmet

Nepārtrauciet lietot Qtrilmet, iepriekš nekonsultējoties par to ar ārstu. Bez šīm zālēm Jums var paaugstināties cukura līmenis asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiat ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažu simptomu gadījumā var būt nepieciešama tūlītēja medicīniska palīdzība.

Pārtrauciet lietot Qtrilmet un nekavējoties vērsieties pie ārsta, ja Jūs pamanāt jebkuras no šādām būtiskām blakusparādībām.

- **Būtiska alerģiska (paaugstinātas jutības) reakcija**, ko novēro reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)
Būtiskas alerģiskas reakcijas simptomi:
 - izsitumi;
 - izvirzīti sarkani plankumi uz ādas (nātrene);
 - sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu.Jūsu ārsts var parakstīt Jums zāles alerģiskas reakcijas ārstēšanai un mainīt Jūsu zāles diabēta ārstēšanai.
- **Laktacidoze**, ko novēro ļoti reti (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)
Qtrilmet var izraisīt ļoti retu, bet ļoti būtisku blakusparādību, ko sauc par laktacidozi.
Laktacidozes simptomi ir, piemēram, šādi:
 - vemšana;
 - sāpes vēderā;
 - muskuļu krampji;
 - slikta vispārējā pašsajūta ar stipru nogurumu;
 - apgrūtināta elpošana;
 - pazemināta ķermeņa temperatūra un palēnināta sirdsdarbība.Tādā gadījumā Jums jāpārtrauc lietot **Qtrilmet un nekavējoties jāsazinās ar ārstu vai tuvāko slimnīcu**, jo laktacidoze var izraisīt komas iestāšanos.
- **Pankreatīts**, ko novēro retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)
Pankreatīta pazīmes:
 - stipras un nepārejošas sāpes vēderā (kuņģa rajonā), kas var izstarot uz muguru;
 - slikta dūša un vemšana.
- **Dehidratācija (pārāk liels šķidruma zudums no Jūsu organisma)**, ko novēro retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)
Dehidratācijas pazīmes:
 - ļoti sausa vai lipīga mute, ļoti stipras slāpes;
 - izteikta miegainība vai nogurums;
 - neliela urīna daudzuma izvadīšana vai urīna neizdalīšanās;
 - paātrināta sirdsdarbība.
- **Urīnceļu infekcija**, ko novēro bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)
Smagas urīnceļu infekcijas pazīmes var būt, piemēram, šādas:
 - drudzis, drebuļi;
 - dedzinoša sajūta urinēšanas laikā;
 - sāpes mugurā vai sānos.
- **Diabētiskā ketoacidoze**, ko novēro reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)
Diabētiskās ketoacidozes pazīmes (skatīt arī 2. punktu, "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"):
 - paaugstināts "ketonvielu" līmenis, ko konstatē urīnā vai asinsanalīzēs;
 - straujš ķermeņa masas zudums;
 - straujš ķermeņa masas zudums,
 - slikta dūša vai vemšana;
 - sāpes vēderā;
 - pārmērīgas slāpes;
 - ātra un dziļa elpošana;

- apmulsums;
 - neparasta miegainība vai nogurums;
 - salda elpas smarža, salda vai metāliska garša mutē, citāda urīna vai sviedru smarža.
- Diabētiskā ketoacidoze var rasties neatkarīgi no glikozes līmeņa asinīs. Jūsu ārsts var izlemt uz laiku vai pavisam pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Qtrilmet.

Pārtrauciet lietot Qtrilmet un nekavējoties vērsieties pie ārsta, ja Jūs pamanāt jebkuras no iepriekš minētajām būtiskajām blakusparādībām.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, ja Jums ir jebkuras no šādām blakusparādībām:

- **starpenes nekrotizējošais fascīts** jeb Furnjē gangrēna, kas ir būtiska mīksto audu infekcija dzimumorgānos vai zonā starp dzimumorgāniem un anālo atveri, novērots ļoti reti (skatīt 2. punktu “Diabētiski ādas un pēdu bojājumi”).

Ja Jums ir jebkuras no tālāk minētajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

- **Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija)**, ko novēro ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem), ja šīs zāles lieto kopā ar citām zālēm diabēta ārstēšanai, kuras izraisa hipoglikēmiju. Zema cukura līmeņa asinīs pazīmes:
 - trīce, svīšana, stipra trauksme, ātra sirdsdarbība;
 - izsalkums, galvassāpes, redzes pārmaiņas;
 - garastāvokļa pārmaiņas vai apmulsums.
 Ārsts Jums pastāstīs, kā jārikojas, ja ir zems cukura līmenis asinīs, un kas jādara, ja Jums rodas jebkuras no iepriekš minētajām pazīmēm.

Qtrilmet lietošanas laikā var būt šādas citas blakusparādības.

Ļoti bieži

- Slikta dūša, vemšana;
- caureja vai sāpes vēderā;
- ēstgribas zudums;
- augšējo elpceļu infekcija, kas ietver:
 - augšējo elpceļu vai plaušu infekciju;
 - deguna blakusdobumu infekciju ar sāpju un pilnuma sajūtu aiz vaigiem un acīm (sinusīts);
 - deguna vai rīkles iekaisumu (nazofaringītu; tā pazīmes var būt saaukstēšanās un rīkles iekaisums).

Bieži

- Dzimumlocekļa vai maksts infekcija (piena sēnīte; pazīmes var ietvert kairinājumu, niezi, neparastus izdalījumus vai smaku);
- muguras sāpes;
- lielāka urīna daudzuma izvadīšana nekā parasti vai biežāka urinēšana;
- reibonis;
- nogurums;
- stipras sāpes locītavās (artralģija);
- sāpes vēderā un gremošanas traucējumi (dispepsija);
- vemšana, kuņģa iekaisums (gastrīts);
- kuņģa vai zarnu iekaisums, ko parasti izraisa infekcija (gastroenterīts);
- galvassāpes, muskuļu sāpes (mialģija);
- izmaiņas asinsanalīzēs (izmaiņas holesterīna vai tauku daudzumā asinīs, palielināts eritrocītu skaits asinīs vai samazināts kreatinīna nieru klīrenss);
- izsitumi;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- plaukstu, potīšu vai pēdu pietūkums (perifēriska tūska).

Retāk

- Slāpes;
- aizcietējums;
- pamošanās no nakts miega, lai urinētu;
- sausa mute;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- nieru darbības pavājināšanās, kreatinīna vai urīnvielas daudzuma palielināšanās (konstatē asinsanalīzēs);
- ādas izsitumi, kas var ietvert izvirzītus izsitumus, ādas kairinājumu vai niezi;
- apgrūtināta erekcijas iestāšanās vai saglabāšana (erektilā disfunkcija);
- sēnīšu infekcija;
- viegla alerģiska (paaugstinātas jutības) reakcija (izsitumi);
- nieze dzimumorgānu rajonā (dzimumorgānu nieze vai vulvovagināla nieze) vai diskomforta sajūta urinēšanas laikā.

Ļoti reti

- Pazemināts B₁₂ vitamīna līmenis asinīs;
- aknu funkcionālo rādītāju novirzes, aknu iekaisums (hepatīts);
- ādas apsārtums (eritēma), nieze vai niezoši izsitumi (nātrene).

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- pūslīšu veidošanās uz ādas (bullozais pemfigoīds).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Qtrilmet

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

PVH/PHTFE/Al blisteris:

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

PA/Al/PVH/Al blisteris:

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Qtrilmet satur

- Aktīvās vielas ir metformīns, saksagliptīns un dapagliflozīns.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg ilgstošās darbības tabletes:

- o Katra tablete satur 850 mg metformīna hidrohlorīda, saksagliptīna hidrohlorīdu, kura daudzums atbilst 2,5 mg saksagliptīna, un dapagliflozīna propāndiola monohidrātu, kura daudzums atbilst 5 mg dapagliflozīna.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/ 5 mg ilgstošās darbības tabletes:

- Katra tablete satur 1 000 mg metformīna hidrohlorīda, saksagliptīna hidrohlorīdu, kura daudzums atbilst 2,5 mg saksagliptīna, un dapagliflozīna propāndiols monohidrātu, kura daudzums atbilst 5 mg dapagliflozīna.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - tabletes kodols: karmelozes nātrijs sāls (E466) (skatīt 2. punktu, "Nātrijs saturs"); mikrokristāliskā celuloze (E460i); krospovidons (E1202); hipromeloze (E464); laktoze (skatīt 2. punktu, "Qtrilmet satur laktozi"); magnija stearāts (E470b); dentālais silīcijs dioksīds (E551).
 - Apvalks:
Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg ilgstošās darbības tabletes:
makrogols (E1521); polivinilspirts (E1203); titāna dioksīds (E171); talka (E553b); dzeltenais dzelzs oksīds (E172); sarkanais dzelzs oksīds (E172); melnais dzelzs oksīds (E172).
Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/ 5 mg ilgstošās darbības tabletes:
makrogols (E1521); polivinilspirts (E1203); titāna dioksīds (E171); talka (E553b); dzeltenais dzelzs oksīds (E172); melnais dzelzs oksīds (E172).

Qtrilmet ārējais izskats un iepakojums

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg ilgstošās darbības tabletes ir bēša, abpusēji izliektas, 11 x 21 mm izmēra ovālas tabletes ar iespaidumu "3005" vienā pusē.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg ilgstošās darbības tabletes ir zaļas, abpusēji izliektas, 11 x 21 mm izmēra ovālas tabletes ar iespaidumu "3002" vienā pusē.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg ilgstošās darbības tabletes un Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg ilgstošās darbības tabletes ir pieejamas blisteros. Iepakojumu izmērs ir 14, 28, 56 un 196 ilgstošās darbības tabletes kalendāra blisteros un 14, 28, 56, 60 un 196 ilgstošās darbības tabletes blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

Ražotājs

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 4455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 9801 1

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>