

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Qtrilmet 850 mg/2.5 mg/5 mg pilloli b'rilaxx modifikat
Qtrilmet 1,000 mg/2.5 mg/5 mg pilloli b'rilaxx modifikat

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Qtrilmet 850 mg/2.5 mg/5 mg pilloli b'rilaxx modifikat

Kull pillola fiha 850 mg ta' metformin hydrochloride, saxagliptin hydrochloride ekwivalenti għal 2.5 mg saxagliptin u dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 5 mg dapagliflozin.

Qtrilmet 1,000 mg/2.5 mg/5 mg pilloli b'rilaxx modifikat

Kull pillola fiha 1,000 mg ta' metformin hydrochloride, saxagliptin hydrochloride ekwivalenti għal 2.5 mg saxagliptin u dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 5 mg dapagliflozin.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 48 mg ta' lactose (bħala anidruż).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola b'rilaxx modifikat (pillola).

Qtrilmet 850 mg/2.5 mg/5 mg pilloli b'rilaxx modifikat

Pillola beige, bikonvessa, 11 x 21 mm ovali, bi 3005 imnaqqxa fuq naha wahda.

Qtrilmet 1,000 mg/2.5 mg/5 mg pilloli b'rilaxx modifikat

Pillola ħadra, bikonvessa, 11 x 21 mm ovali, bi 3002 imnaqqxa fuq naha wahda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Qtrilmet huwa indikat f'adulti li għandhom 18-il sena u aktar b'dijabete mellitus tat-tip 2:

- biex ifejjeb il-kontroll glicemiku meta metformin ma' jew mingħajr sulphonylurea (SU) u jew saxagliptin jew dapagliflozin ma jipprovdix kontroll glicemiku adegwat.
- meta diġà jkunu qed jiġu ttrattati b'saxagliptin u dapagliflozin u metformin.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Kull pillola fiha doża fissa ta' metformin, saxagliptin u dapagliflozin (ara sezzjoni 2). Jekk ma tkunx disponibbli qawwa adegwata ta' Qtrilmet, għandhom jintużaw il-monokomponenti individwali minflok il-kombinazzjoni ta' rilaxx modifikat.

Id-doża massima ta' kuljum rakkomandata ta' Qtrilmet hija 2,000 mg/saxagliptin 5 mg/dapagliflozin 10 mg.

Għal pazjenti li mhumiex ikkontrollati b'mod adegwat fuq il-kombinazzjoni doppja b'jew saxagliptin jew dapagliflozin u metformin

Il-pazjenti għandhom jirċievu doża ta' kuljum totali ta' Qtrilmet ekwivalenti għal saxagliptin 5 mg, dapagliflozin 10 mg, flimkien mad-doża ta' kuljum totali ta' metformin, jew l-eqreb doża terapewtikament xierqa, li diġà tkun qed tittiehed. Id-doża għandha tittiehed bħala żewġ pilloli mill-halq, darba kuljum fl-istess hin tal-jum, mal-ikel.

Qlib minn pilloli separati ta' metformin, saxagliptin u dapagliflozin

Il-pazjenti li jaqilbu minn pilloli separati ta' metformin, saxagliptin 5 mg u dapagliflozin 10 mg għal Qtrilmet għandhom jirċievu l-istess doża ta' kuljum ta' metformin, saxagliptin u dapagliflozin li diġà tkun qed tittiehed jew l-eqreb doża terapewtikament xierqa ta' metformin. Id-doża għandha tittiehed bħala żewġ pilloli mill-halq, darba kuljum fl-istess hin tal-jum, mal-ikel.

Qlib minn metformin b'rilaxx immedjat għal metformin b'rilaxx modifikat

F'pazjenti li jaqilbu minn metformin b'rilaxx immedjat għal metformin b'rilaxx modifikat, id-doża ta' Qtrilmet għandha tipprowdi metformin fid-doża li diġà tkun qed tittiehed, jew l-eqreb doża terapewtikament xierqa (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Doži maqbuża

Jekk tinqabeż doża ta' kuljum u jkun fadal ≥ 12 -il siegħa għad-doża li jmiss, id-doża għandha tittiehed. Jekk tinqabeż doża ta' kuljum u jkun fadal < 12 -il siegħa għad-doża li jmiss, id-doża maqbuża għandha tinqabeż u d-doża li jmiss għandha tittiehed fl-istess hin.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Minhabba li pazjenti anzjani (≥ 65 sena) għandhom aktar probabbiltà li jkollhom funzjoni tal-kliwi mnaqqa, dan il-prodott mediċinali għandu jintuża b'kawtela iktar ma tiżdied l-età. Il-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi huwa meħtieġ biex jgħin fil-prevenzjoni ta' aċidożi lattika assoċjata ma' metformin, partikolarment f'pazjenti anzjani (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Għandu jiġi kkunsidrat ukoll ir-riskju ta' tnaqqis fil-volum b'dan il-prodott mediċinali (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Minhabba l-esperjenza terapewtika limitata b'dan il-prodott mediċinali f'pazjenti ta' 75 sena u aktar, il-bidu tat-terapija mhuwiex rakkomandat f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliwi

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal Qtrilmet f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif, GFR 60-89 mL/min.

GFR għandha tiġi vvalutata qabel il-bidu tat-trattament bi prodotti mediċinali li jkun fihom metformin u tal-inqas kull sena wara dan. F'pazjenti b'riskju miżjud ta' progressjoni ulterjuri ta' indeboliment tal-kliwi u fl-anzjani, il-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi vvalutata aktar ta' spiss, eż. kull 3-6 xhur.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat sa sever (pazjenti b'GFR < 60 mL/min (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2). Dan il-prodott mediċinali huwa kontraindikata f'pazjenti b'GFR < 30 mL/min (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.8 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dan il-prodott mediċinali fit-tfal u fl-adolesxenti minn età 0 sa < 18 -il sena għandhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża ta' Qtrilmet tittiehed mill-halq darba kuljum fl-istess hin tal-jum mal-ikel biex tnaqqas ir-reazzjonijiet avversi gastrointestinali assoċjati ma' metformin. Kull pillola għandha tinbela' shiha.

Xi drabi, is-sustanzi mhux attivi ta' din il-medicina ser jiġu eliminati fl-ippurgar bħala massa ratba, idrata li tista' tixbah il-pillola oriġinali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Qtrilmet huwa kontraindikat f'pazjenti bi:

- sensitività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1, storja ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva serja, inkluż reazzjoni anafilattika, xokk anafilattiku, u angjoedema, għal xi inibitur ta' dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) jew xi inibitur tal-kotrasportatur 2 ta' sodium-glucose (SGLT2) (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 6.1).
- kwalunkwe tip ta' aċidożi metabolika akuta (bħal aċidożi lattika, ketoaċidożi dijabetika) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).
- prekoma dijabetika (ara sezzjoni 4.4).
- insuffiċjenza severa tal-kliwi (GFR < 30 mL/min) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).
- kondizzjonijiet akuti bil-potenzjal li jibdlu l-funzjoni tal-kliwi bħal:
 - o deidratazzjoni
 - o infezzjoni severa
 - o xokk
- marda akuta jew kronika li tista' tikkawża ipoksija tat-tessut bħal:
 - o insuffiċjenza kardijaka jew respiratorja
 - o infart kardijaku riċenti
 - o xokk
- indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).
- intossikazzjoni akuta tal-akohol, alkoħoliżmu (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Aċidożi lattika

Aċidożi lattika, kumplikazzjoni metabolika rari hafna iżda serja, hafna drabi ssehh ma' aggravar akut tal-funzjoni tal-kliwi jew marda kardjorespiratorja jew sepsi. L-akkumulazzjoni ta' metformin issehh ma' aggravar akut tal-funzjoni tal-kliwi u żżid ir-riskju ta' aċidożi lattika.

F'każ ta' deidratazzjoni (dijaresa severa jew rimettar, deni jew tehid innaqqas tal-fluwidi), Qtrilmet għandu jitwaqqaf temporanjament u huwa rrakkomandat li tikkuntattja professjonista tal-kura tas-saħħa.

Prodotti mediċinali li jistgħu jindebolixxu b'mod akut il-funzjoni tal-kliwi (bħal antiipertensivi, dijuretiċi u NSAIDs) għandhom jinbdew b'kawtela f'pazjenti ttrattati b'metformin. Fatturi ta' riskju oħrajn għal aċidożi lattika huma tehid eċċessiv tal-alkohol, insuffiċjenza tal-fwied, dijabete kkontrollata b'mod inadegwat, ketozi, sawm fit-tul, u kwalunkwe kondizzjoni assoċjata ma' ipoksija, kif ukoll użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw aċidożi lattika (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Il-pazjenti u/jew il-persuni li jiehdu hsiebhom għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' aċidożi lattika. Aċidożi lattika hija kkaratterizzata minn dispnea aċidotika, uġiġh addominali, bughawwig, astenija, u ipotermja segwita minn koma. F'każ ta' sintomi suspettati, il-pazjent għandu jieqaf jieħu Qtrilmet u għandu jfittex attenzjoni medika immedjata. Sejbiet tal-laboratorju dijanjostiċi huma pH tad-demm innaqqas (< 7.35), livelli tal-lactate fil-plażma miżjuda 'l fuq minn 5 mmol/L, u diskrepanza miżjuda tal-anjon u proporzjon ta' lactate/pyruvate.

Ketoacidożi diġabetika

Ġew irrappurati każijiet rari ta' ketoacidożi diġabetika (DKA), inkluż każijiet ta' periklu għall-ħajja u fatali, f'pazjenti ttrattati b'inibituri ta' SGLT2, inkluż dapagliflozin. F'numru ta' każijiet, il-preżentazzjoni tal-kondizzjoni kienet atipika, fejn ġew osservati biss valuri ta' zieda moderata ta' glucose fid-demm, inqas minn 14 mmol/litri. Mhux magħruf jekk DKA hijiex aktar probabbli li sseħħ b'dożi oġhla ta' dapagliflozin.

Ir-riskju ta' ketoacidożi diġabetika għandu jiġi kkunsidrat fil-każ ta' sintomi mhux speċifiċi, bħal dardir, rimettar, anoressija, uġiġh addominali, għatx eċċessiv, diffikultà biex tiehu nifs, konfużjoni, gheja mhux tas-soltu, jew hedla. Il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati għal ketoacidożi immedjament jekk isehħu dawn is-sintomi, irrispettivament mil-livell ta' glucose fid-demm.

F'pazjenti fejn tiġi suspettata jew dijanjostikata DKA, it-trattament bi Qtrilmet għandu jitwaqqaf immedjament.

It-trattament għandu jiġi interrott f'pazjenti li jiddaħhlu l-isptar għal proċeduri kirurġiċi maġġuri jew mard mediku serju akut. Huwa rakkomandat il-monitoraġġ tal-ketones f'dawn il-pazjenti. Il-kejl tal-livelli ta' ketone fid-demm huwa ppreferut mill-awrina. Trattament bi Qtrilmet jista' jerga' jinbeda meta l-valuri ta' ketone jkunu normali u l-kondizzjoni tal-pazjent tkun stabbilizzata.

Qabel jinbeda Qtrilmet, għandhom jiġu kkunsidrati fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu jippredisponu għal ketoacidożi.

Pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju oġhla ta' DKA jinkludu pazjenti b'rizerva tal-funzjoni taċ-ċellula beta baxxa (eż. pazjenti b'diġabete tat-tip 2 b'C-peptide baxx jew diġabete awtoimmuni latenti fl-adulti (LADA) jew pazjenti bi storja ta' pankreatite), pazjenti b'kondizzjonijiet li jwasslu għal tehid ristrett tal-ikel jew deidratazzjoni severa, pazjenti li jitnaqqasulhom id-dożi tal-insulina u pazjenti b'rekwiziti miżjuda tal-insulina minhabba mard mediku akut, kirurġija jew abbuż mill-alkoħol. Inibituri ta' SGLT2 għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Il-bidu mill-ġdid ta' trattament bl-inibitur ta' SGLT2 f'pazjenti li kellhom DKA waqt li kienu fuq trattament b'inibitur ta' SGLT2 mhuwiex irrakkomandat, sakemm ma jkunx identifikat u solvut fattur preċipitanti ċar iehor.

Is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti b'diġabete tat-tip 1 ma ġewx derterminati u Qtrilmet m'għandux jintuża f'pazjenti b'diġabete tat-tip 1. Fi studji ta' diġabete mellitus tat-tip 1 b'dapagliflozin, ġiet irrappurtata DKA bi frekwenza komuni.

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi

L-effikaċja ta' dapagliflozin tiddependi fuq il-funzjoni tal-kliwi, u l-effikaċja titnaqqas f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliwi moderat u x'aktarx tkun assenti f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever (ara sezzjoni 4.2). F'individwi b'indeboliment tal-kliwi moderat sa sever (pazjenti b' $GFR < 60$ mL/min), proporzjon oġhla ta' individwi ttrattati b'dapagliflozin kellhom reazzjonijiet avversi ta' zieda fil-kreatinina, fosforu, ormon tal-paratirojd (PTH), u pressjoni baxxa, meta mqabbla mal-plaċebo. Għalhekk, Qtrilmet m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat sa sever (pazjenti b' $GFR < 60$ mL/min). Dan il-prodott mediċinali ma ġiex studjat f'indeboliment sever tal-kliwi ($GFR < 30$ mL/min) jew b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (ESRD, end-stage renal disease).

Metformin jiġi eliminat mill-kliwi, u insuffiċjenza tal-kliwi moderata sa severa żżid ir-riskju ta' aċidożi lattika (ara sezzjoni 4.4).

Il-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi vvalutata:

- Qabel il-bidu ta' dan il-prodott mediċinali u regolarment wara dan (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, 5.1 u 5.2).

- Qabel il-bidu ta' prodotti mediċinali konkomitanti li jistghu jnaqqsu l-funzjoni tal-kliwi u perjodikament wara dan.
- Għal funzjoni tal-kliwi b'livelli ta' GFR li jgħarrbu indeboliment tal-kliwi moderat u f'pazjenti anzjani, tal-inqas darbtejn sa 4 darbiet fis-sena. Jekk il-funzjoni tal-kliwi taqa' taht $GFR < 60 \text{ mL/min}$, it-trattament għandu jitwaqqaf.

Metformin huwa kontraindikata f'pazjenti b'GFR ta' $< 30 \text{ mL/min}$ u dan it-trattament għandu jiġi interrott b'mod temporanju fil-preżenza ta' kondizzjonijiet li jibdlu l-funzjoni tal-kliwi (ara sezzjoni 4.3).

Funzjoni tal-kliwi mnaqqsa f'pazjenti anzjani hija frekwenti u asintomatika. Għandha tiġi eżerċitata kawtela speċjali f'sitwazzjonijiet fejn il-funzjoni tal-kliwi tista' ssir indebolita, pereżempju meta tinbeda terapija antiipertensiva jew diuretika jew meta jinbeda trattament b'NSAID.

Użu f'pazjenti b'riskju għal tnaqqis fil-volum, pressjoni baxxa, u/jew żbilanċ fl-elettroliti

Minhabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' dapagliflozin, Qtrilmet iżid id-dijurezi assoċjata ma' tnaqqis żgħir fil-pressjoni tad-demm (ara sezzjoni 5.1), li jista' jkun iktar qawwi f'pazjenti b'konċentrazzjonijiet għoljin ta' glucose fid-demm.

Dan il-prodott mediċinali mhuwiex rakkomandat biex jintuża f'pazjenti b'riskju ta' tnaqqis fil-volum (eż. li jirċievu diuretici loop) (ara sezzjoni 4.5) jew li għandhom tnaqqis fil-volum, eż. minhabba mard akut (bħal mard gastrointestinali akut b'dardir, rimettar jew dijarea).

Għandha tiġi eżerċitata kawtela f'pazjenti li għalihom, waqgħa fil-pressjoni tad-demm indotta minn dapagliflozin tista' tohloq riskju, bħal pazjenti b'mard kardjovaskulari magħruf, pazjenti fuq terapija antiipertensiva bi storja ta' pressjoni baxxa jew pazjenti anzjani.

Għal pazjenti li jirċievu Qtrilmet, f'każ ta' kondizzjonijiet interkurrenti li jistghu jwasslu għal tnaqqis fil-volum, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-istatus tal-volum (eż. eżami fiżiku, kejl tal-pressjoni tad-demm, testijiet tal-laboratorju, inkluż l-ematokrit) u elettroliti. Interruzzjoni temporanja tal-kura b'dan il-prodott mediċinali hija rakkomandata għal pazjenti li jiżviluppaw tnaqqis fil-volum sakemm it-tnaqqis jiġi kkoreġut (ara sezzjoni 4.8).

Pankreatite akuta

L-użu ta' inibituri ta' DPP-4 għe assoċjat ma' riskju ta' żvilupp ta' pankreatite akuta. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sintomi karatteristiċi ta' pankreatite akuta; uġiħ addominali persistenti, sever. Jekk tiġi suspettata pankreatite, dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf; jekk tkun ikkonfermata pankreatite akuta, dan m'għandux jinbeda mill-ġdid. Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela f'pazjenti bi storja ta' pankreatite.

F'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' saxagliptin, kien hemm reazzjonijiet avversi rappurtati b'mod spontanju ta' pankreatite akuta.

Faxxite nekrotizzanti tal-perinew (gangrene ta' Fournier)

Gew irrappurtati każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' faxxite nekrotizzanti tal-perinew (magħrufa wkoll bħala gangrene ta' Fournier) f'pazjenti nisa u rġiel li kienu qed jieħdu inibituri ta' SGLT2 (ara sezzjoni 4.8). Dan huwa avveniment rari iżda serju u potenzjalment ta' periklu għall-ħajja li jehtieg intervent kirurġiku urġenti u trattament b'antibijotiċi.

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati biex ifittxu attenzjoni medika jekk jesperjenzaw kombinazzjoni ta' sintomi ta' uġiħ, sensitività, eritema, jew nefha fil-parti ġenitali jew perineali, b'deni jew telqa. Kun af li jew infezzjoni urogenitali jew axxess perineali jistghu jippreċedu faxxite nekrotizzanti. Jekk tiġi suspettata gangrene ta' Fournier, Qtrilmet għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda trattament minnufih (li jinkludi antibijotiċi u debridement kirurġiku).

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Waqt l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq b'saxagliptin, inkluż rapporti spontanji u provi kliniċi, ġew irrappurtati r-reazzjonijiet avversi li ġejjin bl-użu ta' saxagliptin: reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva serji, inkluż reazzjoni anafilattika, xokk anafilattiku, u anġjoedema. Qtrilmet għandu jitwaqqaf jekk tiġi suspettata reazzjoni ta' sensitività eċċessiva serja. L-avveniment għandu jiġi vvalutat u għandu jinbada trattament alternattiv għad-dijabete (ara sezzjoni 4.8).

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

It-trattament b'inibituri SGLT2 iżid ir-riskju għal infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'sinjali jew sintomi ta' infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina għandhom jiġu evalwati u ttrattati minnufih, jekk indikat.

Kien hemm rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' infezzjonijiet serji fl-apparat tal-awrina inkluż urosepsi u pijelonefrite li kienu jehtieġu rikoveru l-isptar f'pazjenti li kienu qed jirċievu dapagliflozin u inibituri oħra ta' SGLT2. Għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni temporanja tat-trattament meta tiġi ttrattata pijelonefrite jew urosepsi.

Anzjani

Pazjenti anzjani għandhom aktar probabbiltà li jkollhom funzjoni tal-kliwi indebolita, u jistgħu jkunu f'riskju akbar għal tnaqqis fil-volum. Barra minn hekk, pazjenti anzjani għandhom aktar probabbiltà li jiġu ttrattati bi prodotti mediċinali antiipertensivi li jistgħu jikkawżaw tnaqqis fil-volum u/jew tibdil fil-funzjoni tal-kliwi [eż. inibituri ta' enzima li tikkonverti l-angjotensina (ACE-I) u imblokkaturi tar-riċettur tat-tip 1 ta' angjotensina II (ARB)]. Għalhekk, il-funzjoni tal-kliwi u r-riskju ta' tnaqqis fil-volum għandhom jiġu kkunsidrati qabel jinbada trattament b'Qtrilmet. L-istess rakkomandazzjonijiet għall-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi japplikaw għal pazjenti anzjanti daqskemm għall-pazjenti kollha (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.8 u 5.1).

F'indivdwi ta' età ta' ≥ 65 sena, proporzjon oġġla ta' indivdwi ttrattati b'dapagliflozin kellhom reazzjonijiet avversi relatati ma' tnaqqis fil-volum u indeboliment jew insuffiċjenza tal-kliwi meta mqabbel mal-placebo (ara sezzjoni 4.8).

Disturbi tal-ġilda

Ġew irrappurtati lezjonijiet tal-ġilda ulċerattivi u nekrotiċi f'estremitajiet fix-xadini fi studji tossikoloġiċi mhux kliniċi b'saxagliptin (ara sezzjoni 5.3). Ma ġewx osservati lezjonijiet tal-ġilda f'incidenza miżjuda fi provi kliniċi b'saxagliptin. Ġew deskritti rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' raxx fi klassi ta' inibituri ta' DPP-4. Ir-raxx huwa nnutat ukoll bħala reazzjoni avversa għal dan il-prodott mediċinali (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, biex jinżamm mal-kura ta' rutina tal-pazjent dijabetiku, huwa rrakkomandat monitoraġġ għal disturbi tal-ġilda, bħal infafet, ulċerazzjoni jew raxx.

Pemfigojd bulluża

Ġew irrappurtati każijiet ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' pemfigojd bulluża li kienet teħtieġ rikoveru l-isptar bl-użu tal-inibitur DPP4, inkluż saxagliptin. Fil-każijiet irrappurtati, il-pazjenti tipikament irrispondew għal trattament immunosoppressiv topiku jew sistemiku u twaqqif tal-inibitur DPP4. Jekk pazjent jiżviluppa infafet jew erożjonijiet waqt li jkun qed jirċievi saxagliptin u tiġi suspettata pemfigojd bulluża, dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf u għandha tiġi kkunsidrata referenza għand dermatoloġista għal dijanjozi u trattament xieraq (ara sezzjoni 4.8).

Insuffiċjenza kardijaka

L-esperjenza fil-klassi I-II ta' NYHA hija limitata f'dapagliflozin. M'hemmx esperjenza fil-provi kliniċi b'dapagliflozin fil-klassi III-IV ta' NYHA. L-esperjenza fil-klassi III-IV ta' NYHA hija limitata.

Fil-prova SAVOR, giet osservata zieda żghira fir-rata ta' rikoveru l-isptar għal insuffiċjenza kardijaka fil-pazjenti ttrattati b'saxagliptin meta mqabbel mal-placebo, għalkemm ma gietx stabbilita relazzjoni kawżali (ara sezzjoni 5.1). Analizi addizzjonali ma indikatx effetti differenzjali fost il-klassifiki ta' NYHA.

Hija ġġustifikata l-kawtela jekk Qtrilmet jintuza f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju magħrufa għal rikoveru l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb, bħal storja ta' insuffiċjenza tal-qalb jew indeboliment tal-kliewi moderat sa sever. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sintomi karatteristiċi ta' insuffiċjenza tal-qalb, u biex jirrapportaw tali sintomi immedjatament.

Artralġia

Ġie rappurtat uġiġh fil-ġogi, li jista' jkun sever f'rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq għal inibituri ta' DPP-4 (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti esperjenzaw soliev tas-sintomi wara t-twaqqif tal-prodott mediċinali u xi whud esperjenzaw ir-rikorrenza tas-sintomi bl-introduzzjoni mill-ġdid tal-istess inibitur ta' DPP-4 jew iehor. Il-bidu tas-sintomi wara l-bidu tat-terapija jista' jkun rapidu jew isehh wara perjodi itwal ta' trattament. Jekk pazjent juri uġiġh sever fil-ġogi, għandha tiġi vvalutata l-kontinwazzjoni tat-terapija individwalment.

Pazjenti immunokompromessi

Pazjenti immunokompromessi, bħal pazjenti li sarilhom trapjant ta' organu jew pazjenti dijanjostikati b'sindrome tal-immunodefiċjenza umana ma ġewx studjati fil-programm kliniku b'saxagliptin. L-effikaċja u l-profil tas-sigurtà ta' Qtrilmet f'dawn il-pazjenti ma ġewx determinati.

Amputazzjonijiet tal-parti t'isfel tar-riġel

Ġiet osservata zieda fil-kazijiet ta' amputazzjoni tal-parti t'isfel tar-riġel (primarjament tal-ewwel suba') fi studji kliniċi fit-tul li għadhom għaddejjin b'inibitur iehor ta' SGLT2. Mhux magħruf jekk dan jikkostitwixxi effett tal-klassi. Bħal għall-pazjenti dijabetiċi kollha huwa importanti li l-pazjenti jiġu kkonsultati dwar kura tas-saqajn preventiva ta' rutina.

Użu mal-insulina jew sekretagogi tal-insulina magħrufa li jikkawżaw ipogliċemija

Kemm dapagliflozin kif ukoll saxagliptin jistgħu individwalment iżidu r-riskju ta' ipogliċemija meta jiġu kombinati ma' insulina jew sekretagog tal-insulina (sulphonylurea). L-ipogliċemija ma ssehhx f'pazjenti li jirċievu metformin wahdu taht ċirkostanzi ta' użu tas-soltu iżda ssehh waqt użu konkomitanti ma' sustanzi oħra li jbaxxu l-glucose. Għalhekk, tista' tkun meħtieġa doża aktar baxxa tal-insulina jew tas-sekretagog tal-insulina biex tbaxxi r-riskju ta' ipogliċemija meta dawn is-sustanzi jintużaw flimkien ma' Qtrilmet (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Kirurgija

Qtrilmet għandu jitwaqqaf meta ssir kirurgija b'anesteżija ġenerali, spinali jew epidurali. It-terapija tista' terġa' tinbeda mill-ġdid mhux qabel 48 siegħa wara kirurgija jew il-bidu mill-ġdid ta' nutrizzjoni orali u diment li l-funzjoni tal-kliewi tkun giet evalwata mill-ġdid u nstabet li hi stabbli.

Għoti ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati

L-għoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati jista' jwassal għal newropatija indotta minn kuntrast, li tirriżulta fl-akkumulazzjoni ta' metformin u riskju miżjud ta' aċidożi lattika. Qtrilmet għandu jitwaqqaf qabel, jew meta ssir, il-proċedura tal-immagini u ma jergax jinbeda sa tal-inqas 48 siegħa wara, diment li l-funzjoni tal-kliewi tkun giet evalwata mill-ġdid u nstabet li hi stabbli (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Żieda fl-ematokrit

Giet osservata żieda fl-ematokrit bi trattament b'dapagliflozin, (ara sezzjoni 4.8); għalhekk, hija għustifikata l-kawtela f'pazjenti li diġà għandhom żieda fl-ematokrit.

Valutazzjonijiet tal-laboratorju tal-awrina

Minhabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, pazjenti li jiehdu dapagliflozin ser jittestjaw pożittivi għal glucose fl-awrina tagħhom.

Użu f'pazjenti ttrattati b'pioglitazone

Filwaqt li relazzjoni kawżali bejn dapagliflozin u kanċer tal-bużżieqa tal-awrina mhijiex probabbli (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3), bħala miżura ta' prekawżjoni, Qtrilmet mhuwiex rakkomandat biex jintuża f'pazjenti ttrattati b'mod konkomitanti b'pioglitazone. *Data* epidemjoloġika disponibbli għal pioglitazone tissuggerixxi riskju miżjud żgħir ta' kanċer tal-bużżieqa tal-awrina f'pazjenti diabetiċi ttrattati b'pioglitazone.

Użu ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4

L-użu ta' indutturi ta' CYP3A4 bħal glukokortikoidi, agonisti tar-riċettur beta-2, diuretici, carbamazepine, dexamethasone, phenobarbital, phenytoin, u rifampicin jista' jnaqqas l-effett tat-tnaqqis glicemiku ta' Qtrilmet. Il-kontroll glicemiku għandu jiġi vvalutat, speċjalment fil-bidu, meta jintuża b'mod konkomitanti ma' induttur qawwi ta' CYP3A4/5 (ara sezzjoni 4.5).

Interferenza ma' assaġġ ta' 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Mhuwiex rakkomandat monitoraġġ tal-kontroll glicemiku b'assaġġ 1,5-AG peress li l-kejl ta' 1,5-AG mhuwiex affidabbli fil-valutazzjoni tal-kontroll glicemiku f'pazjenti li jiehdu inibituri ta' SGLT2. Huwa rakkomandat użu ta' metodi alternattivi biex jiġi mmonitorjat il-kontroll glicemiku.

Lactose

Il-pilloli fihom lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza totali ta' lactase, jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri huwa essenzjalment 'mingħajr sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Twettqu studji ta' interazzjoni bis-sustanzi attivi individwali ta' Qtrilmet.

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

L-użu konkomitanti mhux rakkomandat.

Alkohol

Intossikazzjoni tal-alkohol hija assoċjata ma' riskju miżjud ta' aċidożi lattika, partikolarment fil-każ ta' sawm, malnutrizzjoni jew indeboliment tal-fwied minhabba s-sustanza attiva metformin ta' dan il-prodott mediċinali (ara sezzjoni 4.4). Il-konsum tal-alkohol u prodotti mediċinali li fihom l-alkohol għandhom jiġu evitati.

Sustanzi ta' kuntrast jodinati

L-ghoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati jista' jwassal għal newropatija indotta minn kuntrast, li tirriżulta fl-akkumulazzjoni ta' metformin u riskju miżjud ta' aċidożi lattika. Qtrilmet għandu jitwaqqaf qabel, jew meta ssir, il-proċedura tal-immagini u ma jergax jinbeda sa tal-inqas 48 siegħa wara, diment li l-funzjoni tal-kliewi tkun giet evalwata mill-gdid u nstabt li hi stabbli (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Kombinazzjonijiet li jehtiegu prekawzjonijiet għall-użu

Glukokortikoidi (mogħtija minn rotot sistemiċi u lokali), agonisti tal-beta-2, u dijuretiċi għandhom attività ipergliċemika intrinsika. Il-pazjent għandu jiġi infurmat u għandu jsir monitoraġġ ta' glucose fid-demm aktar frekwenti, speċjalment fil-bidu tat-trattament bi prodotti mediċinali bħal dawn, u għandu jiġi osservat għal telf ta' kontroll ta' glucose fid-demm jew ipogliċemija. Jekk ikun meħtieġ, id-doża tal-prodott mediċinali li jbaxxi l-glucose għandha tigi aġġustata waqt it-terapija mal-prodott mediċinali l-ieħor u mat-twaqqif tiegħu.

Dijuretiċi

Dapagliflozin jista' jżid mal-effett dijuretiku ta' thiazide u dijuretiċ loop u jista' jżid ir-riskju ta' deidratazzjoni u pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.4).

Użu ma' prodotti mediċinali magħrufa li jikkawżaw ipogliċemija

Dapagliflozin u saxagliptin jistgħu individwalment iżidu r-riskju ta' ipogliċemija meta jiġu kombinati ma' insulina jew sekretagog tal-insulina. L-ipogliċemija ma ssehhx f'pazjenti li jirċievu metformin wahdu taħt ċirkostanzi ta' użu tas-soltu, iżda ssehh waqt użu konkomitanti ma' sustanzi ohra li jbaxxu l-glucose. Għalhekk, tista' tkun meħtieġa doża aktar baxxa tal-insulina jew tas-sekretagog tal-insulina biex tbaxxi r-riskju ta' ipogliċemija meta dawn is-sustanzi jintużaw flimkien ma' Qtrilmet (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Metformin

Metformin jiġi eliminat mhux mibdul fl-awrina. Ma għie identifikat l-ebda metabolit fil-bnedmin.

Saxagliptin

Il-metabolizmu ta' saxagliptin jiġi medjat primarjament miċ-ċitokromu P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozin

Il-metabolizmu ta' dapagliflozin jiġi medjat primarjament permezz ta' konjugazzjoni tal-glucuronide medjata minn uridine diphosphate (UDP) glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

Effett ta' prodotti mediċinali ohra fuq metformin, saxagliptin jew dapagliflozin

Metformin

Kombinazzjonijiet li jehtiegu prekawzjonijiet għall-użu

Xi prodotti mediċinali jistgħu jaffettwaw b'mod avvers il-funzjoni tal-kliewi li tista' żżid ir-riskju ta' aċidożi lattika, eż. NSAIDs, inkluż inibituri selettivi ta' cyclo-oxygenase (COX) II, inibituri ta' ACE, antagonisti tar-riċettur tal-angiotensina II u dijuretiċi, speċjalment dijuretiċi loop. Meta tibda jew tuża prodotti bħal dawn flimkien ma' metformin, huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni tal-kliewi.

Saxagliptin

L-ghoti konkomitanti ta' saxagliptin u indutturi ta' CYP3A4/5, minbarra rifampicin (bħal carbamazepine, dexamethasone, phenobarbital, u phenytoin) ma għiex studjat u jista' jirriżulta f'konċentrazzjoni mnaqqsa ta' saxagliptin fil-plażma u konċentrazzjoni miżjuda tal-metabolit maġġuri tiegħu. Il-kontroll glicemiku għandu jiġi vvalutat b'attenzjoni meta saxagliptin jintuża b'mod konkomitanti ma' induttur qawwi ta' CYP3A4/5.

L-ghoti konkomitanti ta' saxagliptin mal-induttur qawwi ta' CYP3A4/5 rifampicin naqqas is- C_{max} u l-AUC ta' saxagliptin bi 53 % u 76 %, rispettivament. L-esponiment tal-metabolit attiv u l-inibizzjoni tal-attività ta' DPP-4 fil-plażma matul intervall tad-doża ma ġewx influwenzati minn rifampicin (ara sezzjoni 4.4).

L-ghoti konkomitanti ta' saxagliptin mal-inibitur moderat ta' CYP3A4/5 diltiazem, żied is- C_{max} u l-AUC ta' saxagliptin bi 63 % u 2.1 darbiet, rispettivament, u l-valuri korrispondenti għall-metabolit attiv tnaqqsu b'44 % u 34 %, rispettivament. Dawn l-effetti farmakokinetiċi mhumex klinikament sinifikanti u ma jehtigux aġġustament fid-doża.

L-ghoti konkomitanti ta' saxagliptin mal-inibitur qawwi ta' CYP3A4/5 ketoconazole, żied is- C_{max} u l-AUC ta' saxagliptin bi 62 % u 2.5-drabi, rispettivament, u l-valuri korrispondenti għall-metabolit attiv tnaqqsu b'95 % u 88 %, rispettivament. Dawn l-effetti farmakokinetiċi mhumex klinikament sinifikanti u ma jehtigux aġġustament fid-doża.

Fi studji f'individwi b'saħħithom, la l-farmakokinetika ta' saxagliptin u lanqas il-metabolit maġġuri tiegħu ma nbidlu b'mod sinifikanti minn dapagliflozin, metformin, glibenclamide, pioglitazone, digoxin, diltiazem, simvastatin, omeprazole, antaċidi jew famotidine.

Dapagliflozin

Wara l-ghoti konkomitanti ta' dapagliflozin ma' rifampicin (induttur ta' uridine 5'-diphosphoglucuronosyl transferase [UGT] u CYP3A4/5), ġie osservat tnaqqis ta' 22 % fl-esponiment sistemiku (AUC) ta' dapagliflozin, iżda bl-ebda effett klinikament sinifikanti fuq l-eskrezzjoni tal-glucose mill-awrina ta' 24 siegħa. L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Mhux mistenni effett klinikament rilevanti ma' indutturi oħra (eż. carbamazepine, phenytoin u phenobarbital).

Wara l-ghoti konkomitanti ta' dapagliflozin ma' mefenamic acid (induttur ta' UGT 1A9), ġie osservat tnaqqis ta' 55 % fl-esponiment sistemiku ta' dapagliflozin, iżda bl-ebda effett klinikament sinifikanti fuq l-eskrezzjoni tal-glucose mill-awrina ta' 24 siegħa.

Il-farmakokinetika ta' dapagliflozin ma nbidlitx b'mod sinifikanti minn saxagliptin, metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, voglibose, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, jew simvastatin.

Effett ta' metformin, saxagliptin jew dapagliflozin fuq prodotti mediċinali oħra

Metformin

Trasportaturi tal-katjon organiku (OCT)

Metformin huwa substrat taż-żewġ trasportaturi OCT1 u OCT2.

L-ghoti konkomitanti ta' metformin ma':

- Inibituri ta' OCT1 (bħal verapamil) jista' jnaqqas l-effikaċja ta' metformin.
- Indutturi ta' OCT1 (bħal rifampicin) jista' jżid l-assorbiment gastrointestinali u l-effikaċja ta' metformin.
- Inibituri ta' OCT2 (bħal cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazole) jista' jnaqqas l-eliminazzjoni mill-kliewi ta' metformin u b'hekk iwassal għal żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' metformin.
- Inibituri ta' kemm OCT1 kif ukoll OCT2 (bħal crizotinib, olaparib) jista' jibdel l-effikaċja u l-eliminazzjoni mill-kliewi ta' metformin.

Għalhekk hi rakkomandata l-kawtela, speċjalment f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw flimkien ma' metformin, peress li l-konċentrazzjoni ta' metformin fil-plażma tista' tiżdied. Jekk ikun meħtieġ, jista' jiġi kkunsidrat aġġustament tad-doża ta' metformin peress li l-inibituri/indutturi OCT jistgħu jibdlu l-effikaċja ta' metformin.

Saxagliptin

Saxagliptin ma biddilx sinifikament il-farmakokinetika ta' dapagliflozin, metformin, glibenclamide (substrat ta' CYP2C9), pioglitazone (substrat ta' CYP2C8 [maġġuri] u CYP3A4 [minuri]), digoxin (substrat ta' P-gp), simvastatin (substrat ta' CYP3A4), il-komponenti attivi ta' kontraċettivi orali kkombinat (ethinylestradiol u norgestimate), diltiazem jew ketoconazole.

Dapagliflozin

Fi studji ta' interazzjoni li saru f'individwi b'saħħithom, li użaw prinċipalment tfassil ta' doża waħda, dapagliflozin ma biddilx sinifikament il-farmakokinetika ta' saxagliptin, metformin, pioglitazone (substrat ta' CYP2C8 [maġġuri] u CYP3A4 [minuri]), sitagliptin, glimepiride (substrat ta' CYP2C9), hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, digoxin (substrat ta' P-gp) jew warfarin (S-warfarin, substrat ta' CYP2C9), jew l-effetti antikoagulatorji ta' warfarin kif imkejla mill-INR. Kombinazzjoni ta' doża waħda ta' dapagliflozin 20 mg u simvastatin (substrat ta' CYP3A4) irriżultat f'żieda ta' 19 % fl-AUC ta' simvastatin u żieda ta' 31 % fl-AUC ta' simvastatin acid. Iż-żieda fl-esponimenti ta' simvastatin u simvastatin acid mhijiex meqjusa b'hal klinikament rilevanti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

L-użu ta' dan il-prodott mediċinali, jew il-komponenti tiegħu (metformin hydrochloride, saxagliptin u dapagliflozin) ma ġiex studjat f'nisa tqal. Studji f'annimali b'saxagliptin urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva b'dożi għoljin (ara 5.3). Studji b'dapagliflozin fil-firien urew effett tossiku għall-kilwa li qed tiżviluppa fil-perjodu ta' żmien korrispondenti għat-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala fil-bniedem (ara 5.3) Deġta limitata dwar l-użu ta' metformin f'nisa tqal ma jindikax riskju miżjud ta' malformazzjonijiet konġenitali. Studji f'annimali b'metformin ma urewx effetti tossiċi fuq it-tqala, l-iżvilupp tal-embrijun jew il-fetu, twelid jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid (ara 5.3).

Qtrilmet m'għandux jingħata waqt it-tqala. Jekk tiġi identifikata tqala, it-trattament b'dan il-prodott mediċinali għandu jieqaf.

Meta l-pazjenta tippjana li tohroġ tqila, u waqt it-tqala, huwa rrakkomandat li d-dijabete ma tiġix ttrattata b'dan il-prodott mediċinali, iżda l-insulina għandha tintuża biex iżzomm il-livelli tal-glucose fid-demm kemm jista' jkun qrib in-normal, biex tnaqqas ir-riskju ta' malformazzjonijiet tal-fetu assoċjati ma' livelli anormali tal-glucose fid-demm.

Treddigh

Metformin jiġi eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħar. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Mhux magħruf jekk saxagliptin u dapagliflozin u/jew il-metaboliti tagħhom humiex eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. Studji f'annimali urew li kien hemm eliminazzjoni ta' saxagliptin u/jew metabolit fil-halib tas-sider. Deġta farmakodinamika/tossikoloġika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' dapagliflozin/metaboliti fil-halib tas-sider, kif ukoll effetti medjati farmakoloġikament fit-treddigh tan-nisel (ara 5.3).

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

L-effett ta' dan il-prodott mediċinali, jew il-komponenti tiegħu (metformin hydrochloride, saxagliptin u dapagliflozi) fuq il-fertilità fil-bnedmin ma ġiex studjat. L-effetti fuq il-fertilità ġew osservati permezz ta' saxagliptin f'firien irġiel u nisa b'dożi għoljin li jipproduċu sinjali ċari ta' effett tossiku (ara 5.3). F'firien irġiel u nisa, dapagliflozin ma wera l-ebda effett fuq il-fertilità bi kwalunkwe doża ttestjata. Għal metformin, studji f'annimali ma urewx effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Qtrilmet m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Meta ssuq jew thaddem magni, għandu jiġi kkunsidrat li għe rrapportat sturdament fi studji b'saxagliptin. Barra minn hekk, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' ipoglicemija meta dan il-prodott mediċinali jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali li jibaxxu l-glucose magħrufa li jikkawżaw l-ipoglicemija (eż. insulina u ulphonylureas).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati bl-aktar mod frekwenti assoċjati ma' Qtrilmet huma infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq (komuni hafna), ipoglicemija meta jintuża ma' SU (komuni hafna), sintomi gastrointestinali (komuni hafna) u infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (komuni). Ketoacidożi dijabetika tista' ssehh f'każijiet rari u acidożi lattika tista' ssehh f'każijiet rari hafna (ara sezzjoni 4.4).

Il-profil tas-sigurtà tal-użu kombinat ta' metformin, saxagliptin u dapagliflozin huwa komparabbli mar-reazzjonijiet avversi identifikati għall-monokomponenti rispettivi.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Il-profil tas-sigurtà huwa bbażat fuq analiżi miġbura ta' tliet provi kliniċi kkontrollati bi placebo ta' fażi 3 f'1,169 pazjent sa 52 ġimgha, li minnhom 492 pazjent irovw kombinazzjoni ta' saxagliptin 5 mg, dapagliflozin 10 mg, u metformin (ara sezzjoni 5.1). *Data* addizzjonali dwar is-sigurtà tinkludi provi kliniċi, studji tas-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq bil-monokomponenti. Ir-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' Qtrilmet huma ppreżentati f'Tabella 1. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) u l-frekwenza. Il-kategoriji tal-frekwenza huma definiti skont komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($\geq 1/100,000$ sa $< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1. Ġabra ta' reazzjonijiet avversi għal Qtrilmet

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni ^A	Mhux komuni ^B	Rari	Rari hafna	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq ¹	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina ^{#2} , vulvo-vaginite, balanite u infezzjoni ġenitali relatata ^{#3} , gastro-enterie ^{1D}	Infezzjoni fungali [#]		Faxxite nekrotizzanti tal-perinew (gangrene ta' Fournier) ^{#,C,7}	
Disturbi fis-sistema immuni			Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ^{1C}	Reazzjonijiet anafilattiċi inkluż xokk anafilattiku ^{1C}		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipo glicemija ^{D#1} (meta jintuża ma' SU)	Dizlipidemija ^{#4}	Tnaqqis fil-volum [#] , għatx [#]	Ketoacidożi dijabetika ^{#,H,7}	Acidożi lattika [§] , Defiċjenza tal-	

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni ^A	Mhux komuni ^B	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
					Vitamina B ₁₂ § ^G	
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugigh ta' ras [¶] , sturdament [¶]				
Disturbi gastro-intestinali	Sintomi gastrointestin ali [§] ^F	Dispepsja ^{D □} , gastrite ^{D □} , disturb fit-toghma [§]	Stitikezza [#] , ħalq xott [#] , pankreastite [¶] ^C			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara					Disturbi fil-funzjoni tal-fwied [§] , epatite [¶]	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja		Dizurja [#] , polijurja ^{# D, 5}	Nokturja [#] , indeboliment tal-kliwi [#]			
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Raxx ^{# ¶ 6}	Dermatite [¶] ^C , pruritu [¶] ^C , urtikarja [¶] ^C	Angjoedem [¶] ^C	Eritema [§]	Pemfigojd bulluża ^{C, 7}
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Artralġja [□] , ugigh fid-dahar [#] , mijalġija ^{D □}				
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Disfunzjoni erettili [□] , ħakk ġenitali [#] , ħakk vulvovaginali [#]			
Disturbi ġenerali u kondizzjoniji et ta' mnejn jinghata		Gheja ^{¶ D} , edema periferali ^{¶ D}				
Investigazzjo nijiet		Tnaqqis fl-eliminazzjoni tal-kreatinina mill-kliwi [#] , ematokrit miżjud ^{# E}	Kreatinina fid-demm miżjud [#] , urea fid-demm miżjud [#] , tnaqqis fil-piż [#]			

Reazzjoni avversa rappurtata għal dapagliflozin.

¶ Reazzjoni avversa rappurtata għal saxagliptin.

§ Reazzjoni avversa rappurtata għal metformin.

□ Reazzjoni avversa rappurtata għall-użu kkombinat ta' saxagliptin u metformin.

^A Reazzjonijiet avversi, ħlief disturb fit-toghma, irrappurtati fi ≥ 2% ta' individwi ttrattati bl-użu kombinat ta' saxagliptin + dapagliflozin + metformin fl-analiżi tas-sigurtà miġbura, jew kif irrappurtat fi < 2% fl-analiżi tas-sigurtà miġbura, dawn kienu bbażati fuq id-data tal-monokomponenti individwali.

- ^B Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi mhux komuni kollha kienu bbażati fuq id-*data* tal-monokomponenti individwali.
- ^C Ir-reazzjoni avversa toriġina minn *data* ta' sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' saxagliptin jew dapagliflozin.
- ^D Ir-reazzjonijiet avversi ġew irrappurtati fi $\geq 2\%$ tal-individwi bi kwalunkwe wieħed mill-monokomponenti, u $\geq 1\%$ aktar mill-placebo, iżda mhux fl-analiżi tas-sigurtà miġbura.
- ^E Valuri tal-ematokrit ta' $> 55\%$ ġew irrappurtati f' 1.3% tal-individwi ttrattati b'dapagliflozin 10 mg kontra 0.4% tal-individwi bi placebo.
- ^F Sintomi gastrointestinali (termini sottoskritti inkludew dardir, rimettar, dijarea, uġiġh addominali, u telf ta' aptit) iseħħu bl-aktar mod frekwenti waqt il-bidu tat-terapija u jiġu riżolti spontanement f'hafna mill-każijiet.
- ^G It-trattament fit-tul b'metformin ġie assoċjat ma' tnaqqis fl-assorbiment tal-vitamina B₁₂ li f'każijiet rari hafna tista' tirriżulta f'defiċjenza klinikament sinifikanti tal-vitamina B₁₂. Hija rakkomandata kunsiderazzjoni ta' etjoloġija bħal din jekk pazjent ikollu anemija megaloblastika.
- ^H Irrappurtata fl-istudju tal-eżiti kardjovaskulari ta' dapagliflozin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2. Il-frekwenza hija bbażata fuq rata annwali.
- ¹ Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq tinkludi t-termini ppreferuti li ġejjin: nażofaringite, influwenza, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, faringite, rinite, sinusite, faringite batterika, tonsillite, tonsillite akua, laringite, faringite virali, u infezzjoni virali fl-apparat respiratorju ta' fuq.
- ² Infezzjoni fl-apparat tal-awrina tinkludi t-termini ppreferuti li ġejjin: infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infezzjoni fl-apparat tal-awrina *Escherichia*, pijelonefrite, u prostatite.
- ³ Vulvovaginite, balanite u infezzjoni ġenitali relatati tinkludi t-termini ppreferuti li ġejjin: infezzjoni mikotika vulvovaginali, balanopostite, infezzjoni fungali ġenitali, infezzjoni vaginali, u vulvovaginite.
- ⁴ Dizlipidemija tinkludi t-termini ppreferuti li ġejjin: dizlipidemija, iperlipidemija, iperkolesterolemija, u ipertrigliceridemija.
- ⁵ Polijurja tinkludi t-termini ppreferuti li ġejjin: polijurja, u pollakjurja.
- ⁶ Raxx ġie rrappurtat waqt l-użu wara t-tqeghid fis-suq ta' saxagliptin u dapagliflozin. It-termini ppreferuti rrappurtati fil-provi kliniċi ta' dapagliflozin skont il-frekwenza inkludew: raxx, raxx ġeneralizzat, raxx pruritiku, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx pustulari, raxx vesikulari, u raxx eritematuż.
- ⁷ Ara sezzjoni 4.4.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ipoglicemija

Fl-analiżi tas-sigurtà miġbura, l-inċidenza globali ta' ipoglicemija (l-avvenimenti kollha rrappurtati inkludw dawk b'FPG ≤ 3.9 mmol/L ċentrali tal-laboratorju) kienet 2.0% fl-individwi ttrattati b'dapagliflozin 10 mg u saxagliptin 5 mg u metformin (terapija kombinata), 0.6% fil-grupp ta' saxagliptin u metformin, u 2.3% fil-grupp ta' dapagliflozin u metformin.

Fi studju ta' 24 ġimġha li qabbel il-kombinazzjoni ta' saxagliptin u dapagliflozin u metformin ma' jew mingħajr SU, ma' insulina u metformin ma' jew mingħajr SU, ir-rati tal-inċidenza globali għal ipoglicemija f'pazjenti mingħajr trattament ta' sfond ta' SU, kienu 12.7% għall-kombinazzjoni meta mqabbel ma' 33.1% għall-insulina. Ir-rati tal-inċidenza globali ta' ipoglicemija f'żewġ studji ta' 52 ġimġha li qabblu t-terapija kombinata ma' glimepiride (SU) kienu: għall-1^{el} studju, 4.2% għat-terapija kombinata kontra 27.9% għal glimepiride u metformin kontra 2.9% għal dapagliflozin u metformin, għat-2ⁿⁱ studju, 18.5% għat-terapija kombinata kontra 43.1% għal glimepiride u metformin.

Tnaqqis fil-volum

Fl-analiżi tas-sigurtà miġbura, l-avvenimenti relatati ma' tnaqqis fil-volum (pressjoni baxxa, deidratazzjoni u ipovolemija) kienu jirriflettew l-avvenimenti avversi b'dapagliflozin u ġew irrappurtati f'żewġ individwi (0.4%) fil-grupp ta' saxagliptin u dapagliflozin u metformin (avveniment avvers serju [SAE] ta' sinkope u AE ta' tnaqqis fl-output tal-awrina), u 3 individwi (0.9%) fil-grupp ta' dapagliflozin u metformin (2 AEs ta' sinkope u 1 ta' pressjoni baxxa).

Funzjoni tal-kliewi mnaqqsa

Il-kombinazzjoni ta' metformin/saxagliptin/dapagliflozin: Fl-analizi tas-sigurtà miġbura għal Qtrilmet, l-inċidenza ta' avvenimenti avversi relatati ma' funzjoni tal-kliewi mnaqqsa kienet 2.0 % individwi fil-grupp ta' saxagliptin u dapagliflozin u metformin, 1.8 % individwi fil-grupp ta' saxagliptin u metformin, u 0.6 % individwi fil-grupp ta' dapagliflozin u metformin. L-individwi b'avvenimenti avversi ta' indeboliment tal-kliewi kellhom valuri eGFR aktar baxxi fil-linja bażi ta' 61.8 mL/min/1.73 m² meta mqabbel ma' 93.6 mL/min/1.73 m² fil-popolazzjoni globali. Il-maġġoranza tal-avvenimenti ġew ikkunsidrati bħala mhux serji, ħfief jew moderati fl-intensità, u ġew riżolti. Il-bidla fl-eGFR medja mil-linja bażi f'Gimgha 24 kienet -1.17 mL/min/1.73 m² fil-grupp ta' saxagliptin u dapagliflozin u metformin, -0.46 mL/min/1.73 m² f'saxagliptin u metformin, u 0.81 mL/min/1.73 m² f'dapagliflozin u metformin.

Dapagliflozin: Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi relatati ma' zieda fil-kreatinina għal dapagliflozin bħal monokomponent. Iż-żidiet fil-kreatinina kienu ġeneralment temporanji waqt trattament kontinwu jew reversibbli wara t-twaqqif tat-trattament.

Faxxite nekrotizzanti tal-perinew (gangrene ta' Fournier)

Ġew irrappurtati każijiet ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' gangrene ta' Fournier f'pazjenti li kienu qed jieħdu inibituri ta' SGLT2, inkluż dapagliflozin (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudju tal-eżiti kardjovaskulari ta' dapagliflozin b'17,160 pazjent bid-dijabete mellitus tat-tip 2 u żmien ta' esponiment medjan ta' 48 xahar, ġew irrappurtati total ta' 6 każijiet ta' gangrene ta' Fournier, wiehed fil-grupp ittrattat b'dapagliflozin u 5 fil-grupp tal-plaċebo.

Ketoacidożi diabetika

Fl-istudju tal-eżiti kardjovaskulari ta' dapagliflozin, bi żmien ta' esponiment medjan ta' 48 xahar, ġew irrappurtati avvenimenti ta' DKA f'27 pazjent fil-grupp ta' dapagliflozin 10 mg u 12-il pazjent fil-grupp tal-plaċebo. L-avvenimenti sehhew imqassmin indaqs matul il-perjodu tal-istudju. Mis-27 pazjent b'avvenimenti ta' DKA fil-grupp ta' dapagliflozin, 22 kellhom trattament bl-insulina konkomitanti meta sehh l-avveniment. Il-fatturi preċipitanti għal DKA kienu kif mistennija f'popolazzjoni b'dijabete mellitus tat-tip 2 (ara sezzjoni 4.4).

Vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati

Ir-reazzjonijiet avversi irrappurtati ta' vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali relatati mill-analizi tas-sigurtà miġbura kienu jirriflettu l-profil tas-sigurtà ta' dapagliflozin. L-avvenimenti avversi ta' infezzjoni ġenitali ġew irrappurtati fi 3.0 % fil-grupp ta' saxagliptin u dapagliflozin u metformin, 0.9 % tal-grupp ta' saxagliptin u metformin u 5.9 % tal-individwi fil-grupp ta' dapagliflozin u metformin. Il-maġġoranza tal-avvenimenti avversi ta' infezzjoni ġenitali ġew irrappurtati fin-nisa (84% tal-individwi b'infezzjoni ġenitali), kienu ħfief jew moderati fl-intensità, ta' okkorrenza waħda, u hafna mill-pazjenti komplew fuq it-terapija.

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

Fl-analizi tas-sigurtà miġbura, l-infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (UTIs) kienu bbilancjati fost it-3 gruppi ta' trattament: 5.7 % fil-grupp ta' saxagliptin u dapagliflozin u metformin, 7.4 % fil-grupp ta' saxagliptin u metformin, u 5.6 % fil-grupp ta' dapagliflozin u metformin. Pazjent wiehed fil-grupp ta' saxagliptin u dapagliflozin u metformin esperjenza SAE ta' pijelonefrite u waqqaf it-trattament. Il-maġġoranza tal-infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina ġew irrappurtati fin-nisa (81% tal-individwi b'UTI), kienu ħfief jew moderati fl-intensità, ta' okkorrenza waħda, u hafna mill-pazjenti komplew fuq it-terapija.

Malinni

Kombinazzjoni ta' saxagliptin/dapagliflozin: Neoplażmi malinni u mhux speċifikati ġew irrappurtati fi 3 individwi inklużi fl-analiżi tas-sigurtà miġbura. Dawn inkludew avvenimenti avversi ta' neoplażmu gastriku, kanċer pankreatiku b' metastasijiet epatiċi, u karċinoma tas-sider duttali invażiva fil-grupp ta' saxagliptin u dapagliflozin u metformin. Meta tiġi kkunsidrata l-latenza qasira bejn l-ewwel esponiment għall-medicina u d-dijanjożi tat-tumur, relazzjoni kawżali għal xi tip ta' tumor speċifiku mhijiex ikkunsidrata probabbli.

Dapagliflozin: Fil-ġabra ta' 21 studju attiv u kkontrollati bil-placebo, il-proporzjon globali ta' individwi b'tumuri malinni jew mhux speċifikati kien simili bejn dawk ittrattati b'dapagliflozin (1.50%) u placebo/komparatur (1.50%), u ma kien hemm l-ebda sinjal ta' karċinoġenicità jew mutaġenicità f'*data* tal-animali (ara sezzjoni 5.3). Meta jiġu kkunsidrati l-kazijiet ta' tumuri li sehhew fis-sistemi ta' organi differenti, ir-riskju relattiv assoċjat ma' dapagliflozin kien 'il fuq minn l-għal xi tumuri (bużżieqa tal-awrina, prostata, sider) u taht l-għal oħrajn (eż. demm u limfatika, ovarju, apparat tal-kliewi), li ma rriżultawx f'riskju tat-tumur miżjud globali assoċjat ma' dapagliflozin. Ir-riskju miżjud/imnaqqas ma kienx statistikament sinifikanti fi kwalunkwe waħda mis-sistemi tal-organi. Meta jiġi kkunsidrat in-nuqqas ta' sejbiet tat-tumur fi studji mhux kliniċi kif ukoll il-latenza qasira bejn l-ewwel esponiment għall-medicina u d-dijanjożi tat-tumur, relazzjoni kawżali mhijiex ikkunsidrata probabbli. L-iżbilanċ numeriku ta' tumuri tas-sider, tal-bużżieqa tal-awrina u tal-prostati għandu jiġi kkunsidrat b'kawtela; dan ser jiġi investigat aktar fi studji ta' wara l-awtorizzazzjoni.

Sejbiet tal-laboratorju

Tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti

Saxagliptin: Fl-istudji kliniċi fil-programm ta' saxagliptin, ġie osservat tnaqqis żgħir fl-għadd assolut tal-limfoċiti, madwar 100 ċellula/microl relattiv għall-placebo. L-għadd medju assolut tal-limfoċiti baqa' stabbli b'dożaġġ ta' kuljum sa massimu ta' 102 ġimghat. Dan it-tnaqqis fl-għadd assolut medju tal-limfoċiti ma ġiex assoċjat ma' reazzjonijiet avversi klinikament rilevanti.

Lipidi

Data mill-fergħat ta' trattament ta' saxagliptin u dapagliflozin u metformin tat-tliet studji individwali inklużi fl-analiżi miġbura, uriex xejriet ta' żidiet perċentwali medji mil-linja bażi (mqarrbin għall-eqreb għaxar) fil-kolesterol totali (Total-C), (li jvarjaw minn 0.4% sa 3.8%), LDL-C (li jvarjaw minn 2.1% sa 6.9%), u HDL-C (li jvarjaw minn 2.3% sa 5.2%) flimkien ma' tnaqqis perċentwali medju fit-trigliceridi (li jvarjaw minn -3.0% sa -10.8%).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mill-1,169 individwu ttrattati fid-*data* tas-sigurtà miġbura mit-3 provi kliniċi, 1,007 individwi (86.1%) kellhom < 65 sena, 162 individwu (13.9%) kellhom ≥ 65 sena u 9 individwi (0.8%) kellhom ≥ 75 sena. Generalment, l-avvenimenti avversi l-aktar komuni li ġew irrappurtati f'≥ 65 sena kienu simili għal < 65 sena. L-esperjenza terapewtika f'pazjenti ta' 65 sena u aktar hija limitata, u limitata hafna f'pazjenti ta' 75 sena u aktar.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendix V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, għandu jinbeda trattament ta' sostenn xierqa skont l-istatus kliniku tal-pazjent. Saxagliptin u l-metabolit maġġuri tiegħu jitnehhew permezz ta' emodijalisi (23% tad-doża matul erba' sigħat). It-tnehhija ta' dapagliflozin permezz ta' emodijalisi ma gietx studjata. Doża eċċessiva għolja jew riskji konkomitanti ta' metformin jistgħu jwasslu għal aċidożi lattika. Aċidożi lattika hija emerġenza medika u għandha tiġi ttrattata fi sptar. L-aktar metodu effettiv biex jitneħħa lactate u metformin huwa l-emodijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini użati fid-dijabete, kombinazzjonijiet ta' mediċini li jbaixxu l-glucose fid-demm orali, Kodiċi ATC : A10BD25.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Qtrilmet jikkombina tliet prodotti mediċinali antiiperglicemiċi b'mekkaniżmi ta' azzjoni differenti u kumplimentari biex itejjeb il-kontroll glicemiku f'pazienti b'dijabete tat-tip 2, metformin hydrochloride, membru tal-klassi ta' biguanide, saxagliptin, inibitur ta' DPP-4 u dapagliflozin, inibitur ta' SGLT2,.

Metformin huwa biguanide b'effetti antiiperglicemiċi, li jbaixxi kemm il-glucose fil-plażma bażali u wara l-ikel. Dan ma jstimulx sekrezzjoni tal-insulina u għalhekk, ma jipproduċix ipoglicemija. Metformin jista' jaġixxi permezz ta' tliet mekkaniżmi: billi jnaqqas il-produzzjoni tal-glucose epatiku billi jinibixxi glukoneogeneżi u glikoġenolizi, billi jżid b'mod modest is-sensittività tal-insulina, billi itejjeb it-tehid tal-glucose periferali u l-utilizzazzjoni fil-muskolu, u billi jittardja l-assorbiment tal-glucose intestinali. Metformin jstimula sinteżi tal-glycogen intraċellulari billi jaġixxi fuq synthase ta' glycogen. Metformin iżid il-kapaċità tat-trasport ta' tipi speċifiċi ta' trasportaturi tal-glucose tal-membrana (GLUT-1 u GLUT-4).

Saxagliptin huwa inibitur ta' DPP-4 qawwi hafna (K_i : 1.3 nM), selettiv, reversibbli u kompetittiv, enzima responsabbli għat-tkissir ta' ormoni ta' incretin. Dan jirriżulta f'żieda dipendenti fuq il-glucose fis-sekrezzjoni tal-insulina, b'hekk jtnaqqsu l-konċentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm waqt sawm u wara l-ikel.

Dapagliflozin huwa inibitur selettiv u reversibbli qawwi hafna (K_i : 0.55 nM), ta' ko-trasportatur ta' sodium-glucose (SGLT2). Dapagliflozin jimblokka l-assorbiment mill-ġdid ta' glucose filtrat mis-segment S1 tat-tubulu renali, billi effettivament ibaxxi l-glucose fid-demm b'mod dipendenti fuq il-glucose u indipendenti mill-insulina. Dapagliflozin itejjeb kemm il-livelli tal-glucose fil-plażma waqt is-sawm kif ukoll wara l-ikel billi jnaqqas l-assorbiment mill-ġdid tal-glucose renali li jwassal għal eskrezzjoni tal-glucose fl-awrina. L-eskrezzjoni tal-glucose fl-awrina miżjuda ma' inibizzjoni ta' SGLT2 tipproduċi dijuresi ozmotika, u tista' tirriżulta fi tnaqqis f'BP sistolika.

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-kombinazzjoni ta' doża fissa ta' metformin/saxagliptin/dapagliflozin giet evalwata f'ħames provi kliniċi randomizzati, double-blind, attivi/ikkontrollati bil-plaċebo f'individwi adulti b'dijabete mellitus tat-tip 2. Saret prova waħda b'dapagliflozin u saxagliptin miżjuda b'mod konkomitanti ma' metformin għal 24 ġimgha, Żewġ provi ta' terapija miżjuda, li ziedu jew dapagliflozin ma' saxagliptin u metformin jew saxagliptin ma' dapagliflozin u metformin, saru wkoll għal 24 ġimgha segwiti minn perjodu ta' trattament ta' estensjoni ta' 28 ġimgha. Terapija konkomitanti ta' dapagliflozin u saxagliptin u metformin f'żewġ studji ta' sostenn tqabblat ma' sulfonilurea (glimperide) flimkien ma' metformin, u tqabblat ma' insulin glargine flimkien ma' metformin.

F'wiehed miż-żewġ studji ta' sostenn, it-terapija b'saxagliptin u dapagliflozin tqabblat ma' glimepiride f'pazjenti mhux ikkontrollati b'mod adegwat fuq metformin. L-istudju l-iehor qabbel it-terapija b'saxagliptin u dapagliflozin ma' insulin glargine f'pazjenti mhux ikkontrollati b'mod adegwat fuq metformin ma' jew minghajr sulphonylurea.

Kontroll glicemiku

Terapija b'saxagliptin 5 mg u dapagliflozin 10 mg f'pazjenti kkontrollati b'mod inadegwat fuq metformin

Total ta' 534 pazjent adult b'dijabete mellitus tat-tip 2 u b'kontroll glicemiku inadegwat fuq metformin biss ($HbA1c \geq 8\%$ u $\leq 12\%$), ipparteċipaw f'din il-prova ta' 24 ġimgha, randomizzata, double-blind, b'superjorità kkontrollata b'kumparatur attiv biex tqabbel il-kombinazzjoni ta' saxagliptin 5 mg u dapagliflozin 10 mg miżjuda b'mod konkurrenti ma' metformin, kontra saxagliptin 5 mg (inibitur ta' DPP-4) jew dapagliflozin 10 mg (inibitur ta' SGLT2) miżjuda ma' metformin. Il-gruppi ta' trattament kienu proporzjonalment ibbilanċjati tajjeb fir-rigward tad-demografika, karatteristiċi tal-individwu, karatteristiċi tal-marda u storja medika. L-età medja kienet 53.8 snin u 49.8 % tal-pazjenti kienu nisa. Id-durata medja ta' T2DM mad-dhul fl-istudju kienet 7.6 snin, $HbA1c$ fil-linja bażi medja ta' 8.94 % u l-pazjenti kienu fuq doża stabbli ta' metformin (1,500 mg jew akbar kuljum) għal tal-inqas 8 ġimghat qabel il-vista tal-iskrinjar. Il-pazjenti ġew randomizzati għal wiehed mit-tliet gruppi ta' trattament double-blind biex jirċievu saxagliptin 5 mg u dapagliflozin 10 mg miżjud ma' metformin, saxagliptin 5 mg u placebo miżjud ma' metformin, jew dapagliflozin 10 mg u placebo miżjud ma' metformin.

Il-grupp ta' saxagliptin u dapagliflozin kiseb tnaqqis sinifikament akbar fl- $HbA1c$ kontra jew il-grupp ta' saxagliptin jew dapagliflozin wara 24 ġimgha (ara Tabella 2).

Tabella 2. $HbA1c$ f'Ġimgha 24 fi studju kkontrollat b'mod attiv li jqabbel il-kombinazzjoni ta' saxagliptin 5 mg u dapagliflozin 10 mg miżjud b'mod konkurrenti ma' metformin jew ma' saxagliptin 5 mg jew ma' dapagliflozin 10 mg miżjud ma' metformin

Parametru tal-effikaċja	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 [†]	Saxagliptin 5 mg + metformin N=176 [†]	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 [†]
$HbA1c$ (%) f'Ġimgha 24*			
Linja bażi (medja)	8.93	9.03	8.87
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata [‡]) (95% Intervall ta' fiduċja [CI])	-1.47 (-1.62, -1.31)	-0.88 (-1.03, -0.72)	-1.20 (-1.35, -1.04)
Differenza minn saxagliptin + metformin (medja aġġustata [‡]) (95% CI)	-0.59 [§] (-0.81, -0.37)	-	-
Differenza minn dapagliflozin + metformin (medja aġġustata [‡]) (95% CI)	-0.27 [¶] (-0.48, -0.05)	-	-

* LRM = Miżuri ripetuti longitudinali permezz ta' valuri qabel is-salvataġġ.

[†] Pazjenti randomizzati u ttrattati.

[‡] Medja tal-inqas kwadrata aġġustata għall-valur tal-linja bażi.

[§] valur $p < 0.0001$.

[¶] valur $p = 0.0166$.

Il-maġġoranza tal-pazjenti f'dan l-istudju kellhom $HbA1c$ fil-linja bażi ta' $> 8\%$ (ara Tabella 3). Il-kombinazzjoni ta' saxagliptin 5 mg u dapagliflozin 10 mg miżjuda ma' metformin uriet b'mod

konsistenti tnaqqis akbar fl-HbA1c irrisspettivament mill-HbA1c fil-linja bazi mqabbel ma' saxagliptin 5 mg jew dapagliflozin 10 mg wahdu miżjud ma' metformin. F'analizi tas-sottogrupp speċifikat minn qabel separat, it-tnaqqis medju mil-linja bazi fl-HbA1c kien ġeneralment akbar għal pazjenti b'valuri ta' HbA1c fil-linja bazi oghla.

Tabella 3. Analizi tas-sottogrupp ta' HbA1c skont HbA1c fil-linja bazi f'Gimgha 24 f'individwi randomizzati

Trattamenti	Bidla medja aġġustata mil-linja bazi skont l-HbA1c fil-linja bazi		
	< 8.0%	≥ 8% sa < 9.0%	≥ 9.0%
Saxagliptin + Dapagliflozin + Metformin Bidla medja aġġustata mil-linja bazi (95% CI)	-0.80 (n=37) (-1.12, -0.47)	-1.17 (n=56) (-1.44, -0.90)	-2.03 (n=65) (-2.27, -1.80)
Saxagliptin + Metformin Bidla medja aġġustata mil-linja bazi (95% CI)	-0.69 (n=29) (-1.06, -0.33)	-0.51 (n=51) (-0.78, -0.25)	-1.32 (n=63) (-1.56, -1.09)
Dapagliflozin + Metformin Bidla medja aġġustata mil-linja bazi (95% CI)	-0.45 (n=37) (-0.77, -0.13)	-0.84 (n=52) (-1.11, -0.57)	-1.87 (n=62) (-2.11, -1.63)

n = numru ta' individwi b'valur tal-linja bazi u ta' Gimgha 24 mhux nieqes.

Proporzjon ta' pazjenti li kisbu HbA1c < 7%

41.4% (95% CI [34.5, 48.2]) tal-pazjenti fil-grupp ikkombinat ta' saxagliptin 5 mg u dapagliflozin 10 mg kisbu livelli ta' HbA1c ta' inqas minn 7 % meta mqabbel ma' 18.3 % (95% CI [13.0, 23.5]) pazjenti fil-grupp ta' saxagliptin 5 mg u 22.2 % (95% CI [16.1, 28.3]) pazjenti fil-grupp ta' the dapagliflozin 10 mg f'Gimgha 24.

Terapija miżjuda ma' dapagliflozin f'pazjenti kkontrollati b'mod inadegwat fuq saxagliptin u metformin

Studju ta' 24 ġimgha, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi placebo b'estensjoni ta' 28 ġimgha qabbel iż-żieda sekwenzjali ta' 10 mg dapagliflozin ma' 5 mg saxagliptin u metformin maż-żieda tal-placebo ma' 5 mg saxagliptin (inibitur ta' DPP-4) u metformin f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 u kontroll glicemiku inadegwat (HbA1c ≥ 7% u ≤ 10.5%). Tliet mija u għoxrin (320) pazjent ġew randomizzati b'mod indaqs jew fil-grupp ta' trattament ta' dapagliflozin miżjud ma' saxagliptin u metformin jew il-grupp ta' trattament ta' placebo u saxagliptin u metformin Il-gruppi ta' trattament kienu proporzjonalment ibbilanċjati tajjeb fir-rigward tad-demografika, karatteristiċi tal-individwu, karatteristiċi tal-marda u storja medika. L-età medja kienet 55.1 snin u 54.4% tal-pazjenti kienu nisa. Id-durata medja ta' T2DM mad-dhul fl-istudju kienet 7.6 snin, HbA1c fil-linja bazi medja ta' 8.2 %. Il-pazjenti kollha kienu fuq doża stabbli ta' metformin (1,500 mg jew akbar kuljum) għal tal-inqas 8 ġimghat qabel il-vista tal-iskrinjar. 101 pazjent kienu fuq doża massima ta' inibitur ta' DPP4 għal tal-inqas 8 ġimghat qabel il-vista tal-iskrinjar, imbagħad qelbu għal saxagliptin 5 mg għal 8 ġimghat qabel il-bidu tal-istudju. Il-219-il pazjent li jifdal bdew jiehdu 5 mg saxagliptin 16-il ġimgha qabel il-bidu tal-istudju.

Il-grupp b'dapagliflozin sekwenzjalment miżjud ma' saxagliptin u metformin kisbu tnaqqis akbar statistikament sinifikanti (valur $p < 0.0001$) fl-HbA1c kontra l-grupp bi placebo sekwenzjalment miżjud ma' saxagliptin u metformin wara 24 ġimgha (ara Tabella 4). L-effett fl-HbA1c osservat

f'gimgha 24 inżamm f'gimgha 52. Il-bidliet medji agġustati mil-linja bażi fl-HbA1c għall-gruppi ta' dapagliflozin u saxagliptin u metformin u placebo u saxagliptin u metformin kienu -0.74% (95% CI: -0.90, -0.57) u 0.07% (95% CI: -0.13, 0.27), rispettivament. Id-differenza fil-bidla medja agġustata mil-linja bażi sa għimgha 52 bejn il-gruppi ta' trattament kienet 0.81% (95% CI: -1.06, -0.55).

Terapija miżjuda ma' saxagliptin f'pazjenti kkontrollati b'mod inadegwat fuq dapagliflozin u metformin

Studju ta' 24 għimgha, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi placebo li sar fuq pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 u kontroll glicemiku inadegwat ($HbA1c \geq 7\%$ u $\leq 10.5\%$) fuq metformin u dapagliflozin biss, qabel iż-żieda sekwenzjali ta' 5 mg saxagliptin ma' 10 mg dapagliflozin u metformin, maż-żieda tal-placebo ma' 10 mg dapagliflozin u metformin, 153 pazjent ġew randomizzati fil-grupp ta' trattament ta' saxagliptin miżjud ma' dapagliflozin u metformin, u 162 pazjent ġew randomizzati fil-grupp ta' trattament ta' placebo miżjud ma' dapagliflozin u metformin. Il-gruppi ta' trattament kienu proporzjonalment ibbilanċjati tajjeb fir-rigward tad-demografika, karatteristiċi tal-individwu, karatteristiċi tal-marda u storja medika. L-età medja kienet 54.6 snin u 52.7% tal-pazjenti kienu nisa. Id-durata medja ta' T2DM mad-dhul fl-istudju kienet 7.7 snin, HbA1c fil-linja bażi medja ta' 7.9 %. Il-pazjenti kienu fuq doża stabbli ta' metformin (1,500 mg jew akbar kuljum) għal tal-inqas 8 għimghat qabel il-vista tal-iskrinjar imbagħad ġew ittrattati b'metformin u dapagliflozin 10 mg għal 10 għimghat qabel il-bidu tal-istudju.

Il-grupp b'saxagliptin 5 mg sekwenzjalment miżjud ma' dapagliflozin 10 mg u metformin kiseb tnaqqis akbar statistikament sinifikanti (valur $p < 0.0001$) fl-HbA1c kontra l-grupp bil-placebo sekwenzjalment miżjud mal-grupp ta' dapagliflozin u metformin wara 24 għimgha (ara Tabella 4). L-effett fl-HbA1c osservat f'gimgha 24 inżamm f'gimgha 52. F'gimgha 52, il-bidliet medji agġustati mil-linja bażi fl-HbA1c fil-gruppi ta' saxagliptin u dapagliflozin u metformin u placebo u dapagliflozin u metformin kienu -0.38% (95% CI: -0.53, -0.22) u 0.05% (95% CI: -0.11, 0.20), rispettivament. Id-differenza fil-bidla medja agġustata mil-linja bażi sa għimgha 52 bejn il-gruppi ta' trattament kienet -0.42% [95% CI: -0.64, -0.20].

Tabella 4. Bidla fl-HbA1c mil-linja bażi f'gimgha 24 li teskludi data wara salvataġġ għal individwi randomizzati – studji MB102129 u CV181168

Parametru tal-effikaċja	Provi kliniċi ta' żieda sekwenzjali			
	Studju MB102129		Studju CV181168	
	Dapagliflozin 10 mg miżjud ma' saxagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†]	Placebo + saxagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†]	Saxagliptin 5 mg miżjud ma' dapagliflozin 10 mg + metformin (N=153) [†]	Placebo + dapagliflozin 10 mg + metformin (N=162) [†]
HbA1c (%) f'Gimgha 24*				
Linja bażi (medja)	8.24	8.16	7.95	7.85
Bidla mil-linja bażi (medja agġustata [‡]) (95% CI)	-0.82 (-0.96, 0.69)	-0.10 (-0.24, 0.04)	-0.51 (-0.63, -0.39)	-0.16 (-0.28, -0.04)

Differenza fl-effett ta' HbA1c		
Medja aġġustata	-0.72	-0.35
(95% CI)	(-0.91, -0.53)	(-0.52, -0.18)
valur p	< 0.0001	< 0.0001

* LRM = Miżuri ripetuti longitudinali (permezz ta' valuri qabel is-salvataġġ).

† N huwa n-numru ta' pazjenti randomizzati u kkurati b'kejl tal-linja bażi u tal-inqas kejl tal-effikaċja 1 ta' wara l-linja bażi.

‡ Medja tal-inqas kwadrata aġġustata għall-valur tal-linja bażi.

Proporzjon ta' pazjenti li kisbu HbA1c < 7% fl-istudju MB102129 u l-istudju CV181168

Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu HbA1c < 7.0% f'gimgha 24 fit-terapija miżjuda mal-prova ta' dapagliflozin 10 mg ma' saxagliptin 5 mg u metformin kien oghla fil-grupp ta' dapagliflozin 10 mg u saxagliptin 5 mg u metformin 38.0% (95% CI [30.9, 45.1]) meta mqabbel mal-grupp ta' placebo u saxagliptin 5 mg u metformin 12.4% (95% CI [7.0, 17.9]). L-effett fl-HbA1c osservat f'gimgha 24 iżamm f'gimgha 52. Il-perċentwal aġġustat ta' individwi b'HbA1c < 7.0% f'gimgha 52 kien 29.4 % fil-grupp ta' dapagliflozin u saxagliptin u metformin u 12.6 % fil-grupp ta' placebo u saxagliptin u metformin. Id-differenza perċentwali aġġustata f'gimgha 52 bejn il-gruppi ta' trattament kienet 16.8 %.

Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu HbA1c < 7.0% f'gimgha 24 fit-terapija miżjuda mal-prova ta' saxagliptin 5 mg ma' dapagliflozin 10 mg u metformin kien oghla fil-grupp ta' dapagliflozin 10 mg u saxagliptin 5 mg u metformin 35.3% (95% CI [28.2, 42.2]) meta mqabbel mal-grupp ta' placebo u dapagliflozin 10 mg u metformin 23.1% (95% CI [16.9, 29.3]). L-effett fl-HbA1c osservat f'gimgha 24 iżamm f'gimgha 52. Il-perċentwal aġġustat ta' individwi b'HbA1c < 7.0% f'gimgha 52 kien 29.3 % fil-grupp ta' saxagliptin u dapagliflozin u metformin u 13.1 % fil-grupp ta' placebo u dapagliflozin u metformin. Id-differenza perċentwali aġġustata f'gimgha 52 bejn il-gruppi ta' trattament kienet 16.2%.

Terapija ta' saxagliptin 5 mg u dapagliflozin 10 mg fi tqabbil ma' glimepiride f'pazjenti kkontrollati b'mod inadegwat fuq metformin

Studju ta' 52 gimgha, randomizzat, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, ta' grupp parallel b'estensjoni blinda ta' 104 gimgha qabbel saxagliptin 5 mg u dapagliflozin 10 mg u metformin darba kuljumma' glimepiride (sulphonylurea) titrat 'il fuq 1-6 mg u placebo ma' metformin f'pazjenti T2DM b'kontroll glicemiku inadegwat (HbA1c $\geq 7.5\%$ u $\leq 10.5\%$) fuq metformin biss. Pazjenti fuq doża ta' glimepiride/placebo ġew titrati 'il fuq billi bdew fuq 1 mg kuljum għal 12-il gimgha sa effett glicemiku ottimali (FPG < 6.1 mmol/L) jew l-ogħla doża tollerabbli. Wara dan, id-doża ta' glimepiride/placebo nżammet kostanti, fil-fuq għal titrazzjoni 'il isfel biex tipprevjeni l-ipoglicemija.

F'gimgha 52, il-bidla medja aġġustata fl-HbA1c mil-linja bażi kienet -1.35 % għall-grupp ta' saxagliptin 5 mg u dapagliflozin 10 mg u metformin (N=218), meta mqabbel ma' -0.98 % għall-grupp ta' glimepiride u metformin (N=212) (differenza -0.37%, 95% CI [-0.57, -0.18], p < 0.001).

Terapija ta' saxagliptin 5 mg u dapagliflozin 10 mg fi tqabbil ma' insulin glargine f'pazjenti kkontrollati b'mod inadegwat fuq metformin ma' jew mingħajr sulphonylurea

Studju ta' 24 gimgha, randomizzat, open-label, ikkontrollat b'mod attiv, ta' grupp parallel b'estensjoni ta' 28 gimgha qabbel saxagliptin 5 mg u dapagliflozin 10 mg u metformin oralment darba kuljum ma' jew mingħajr sulphonylurea ma' insulin glargine u metformin titrati taht il-gilda ma' jew mingħajr sulphonylurea f'pazjenti T2DM b'kontroll glicemiku inadegwat (HbA1c $\geq 8.0\%$ and $\leq 12.0\%$).

F'gimgha 24, il-bidla medja aġġustata fl-HbA1c mil-linja bażi kienet -1.67 % għall-grupp ta' saxagliptin 5 mg u dapagliflozin 10 mg u metformin ma' jew mingħajr SU (N=319), li ma kinitx inferjuri għall-bidla ta' -1.54 % fil-grupp ta' insulin glargine u metformin ma' jew mingħajr SU (N=312) (differenza -0.13%, 95% CI [-0.30, 0.03]).

Piż tal-gisem

Terapija kkombinata b'saxagliptin 5 mg u dapagliflozin 10 mg meta mqabbla ma' glimepiride f'pazjenti T2DM b'kontroll glicemiku inadegwat fuq metformin biss irriżultat f'differenza sinifikanti fil-bidla medja fil-piż tal-gisem f'gimgha 52. Il-bidla medja aġġustata mil-linja bażi kienet -3.11 kg (95% CI [-3.65, -2.57]) għall-grupp ta' saxagliptin 5 mg u dapagliflozin 10 mg u metformin, u 0.95 kg (95% CI [0.38, 1.51]) għall-grupp ta' glimepiride u metformin. Id-differenza fil-piż tal-gisem medju bejn il-gruppi ta' kura kienet -4.06 kg (95% CI [-4.84, -3.28] $p < 0.001$) f'gimgha 52.

Il-kombinazzjoni tal-grupp ta' saxagliptin 5 mg u dapagliflozin 10 mg u metformin, ma' jew minghajr sulphonylurea, meta mqabbel ma' trattament b'insulin glargine u metformin, ma' jew minghajr SU, irriżultat f'differenza sinifikanti fil-bidla fil-piż tal-gisem f'gimgha 24. Il-bidla medja mil-linja bażi kienet -1.50 kg (95% CI [-1.89, -1.11]) għall-grupp ta' saxagliptin 5 mg, dapagliflozin 10 mg u metformin, kontra 2.14 kg (95% CI [1.75, 2.54]) fil-grupp ta' insulin glargine u metformin. Id-differenza fil-piż tal-gisem medju bejn il-gruppi ta' trattament kienet ta' -3.64 kg (95% CI [-4.20, -3.09] $p < 0.001$).

Fl-istudju ta' zieda konkomitanti ta' saxagliptin u dapagliflozin, il-bidla medja aġġustata fil-piż tal-gisem f'gimgha 24 (minbarra data wara salvataġġ) kienet -2.05 kg (95% CI [-2.52, -1.58]) fil-grupp ta' saxagliptin 5 mg u dapagliflozin 10 mg u metformin u -2.39 kg (95% CI [-2.87, -1.91]) fil-grupp ta' dapagliflozin 10 mg u metformin, filwaqt li l-grupp ta' saxagliptin 5 mg u metformin ma kellu l-ebda bidla (0.00 kg) (95% CI [-0.48, 0.49]).

Pressjoni tad-demm

Fl-istudju MB102129 u l-Istudju CV181168, it-trattament b'Qtrilmet irriżulta f'bidla mil-linja bażi għal pressjoni tad-demm sistolika li varjat minn -1.3 sa -2.2 mmHg u għal pressjoni tad-demm diastolika li varjat minn -0.5 sa -1.2 mmHg ikkawzata mill-effett diuretiku hafif ta' Qtrilmet. L-effetti l-aktar modesti li jbaxxu fuq il-BP kienu konsistenti maż-żmien u numru simili ta' pazjenti kellhom BP sistolika < 130 mmHg jew BP diastolika < 80 mmHg f'Gimgha 24 fil-gruppi ta' trattament.

Fl-istudju li qabbel terapija konkomitanti ta' saxagliptin u dapagliflozin ma' glimepiride f'pazjenti kkontrollati b'mod inadegwat fuq metformin biss, it-tnaqis fil-pressjoni tad-demm sistolika f'gimgha 52 fil-grupp ta' saxagliptin 5 mg u dapagliflozin 10 mg u metformin (-2.6 mmHg 95% CI [-4.4, -0.8]) kien akbar milli fil-grupp ta' glimepiride u metformin (1.0 mmHg 95% CI [-0.9, 2.9]). Id-differenza fis-SBP medja bejn il-gruppi ta' trattament kienet -3.6 mmHg (95% CI [-6.3, -1.0] $p = 0.007$).

Sigurtà kardjovaskulari

Fl-analiżi tas-sigurtà miġbura, avvenimenti kardjovaskulari (CV) li ġew aġġudikati u kkonfermati bhala avvenimenti CV ġew irrappurtati f'total ta' 1.0 % tal-individwi fil-grupp ta' saxagliptin u dapagliflozin u metformin, 0.6 % fil-grupp ta' saxagliptin u metformin, u 0.9 % fil-grupp ta' dapagliflozin u metformin.

Metformin

L-istudju prospettiv randomizzat (UKPDS) stabbilixxa l-benefiċċju fit-tul ta' kontroll ta' glucose fid-demm intensiv f'dijabete tat-tip 2. Analizi tar-riżultati għal pazjenti b'piż żejjed ittrattati b'metformin wara li ma rnexxiex id-dieta biss uriet:

- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut ta' kwalunkwe kumplikazzjoni relatata mad-dijabete fil-grupp ta' metformin (29.8 avvenimenti/1,000 sena ta' pazjent) kontra d-dieta biss (43.3 avvenimenti/1,000 sena ta' pazjent), $p = 0.0023$, u kontra l-gruppi kkombinati ta' sulphonylurea u monoterapija bl-insulina (40.1 avvenimenti/1,000 sena ta' pazjent), $p = 0.0034$;

- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut ta' kwalunkwe mortalità relatata mad-dijabete: metformin 7.5 avvenimenti/1,000 sena ta' pazjent, id-dieta biss 12.7 avvenimenti/1,000 sena ta' pazjent, $p = 0.017$;
- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut ta' mortalità globali: metformin 13.5 avvenimenti/1,000 sena ta' pazjent kontra d-dieta biss 20.6 avvenimenti/1,000 sena ta' pazjent, ($p = 0.011$), u kontra l-gruppi kombinati ta' sulphonylurea u monoterapija bl-insulina 18.9 avvenimenti/1,000 sena ta' pazjent ($p = 0.021$);
- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut ta' infart mijokardijaku: metformin 11-il avveniment/1,000 sena ta' pazjent, id-dieta biss 18-il avveniment/1,000 sena ta' pazjent, ($p = 0.01$).

Valutazzjoni ta' saxagliptin ta' riżultati kardjovaskulari rreġistrati f'pazjenti b'dijabete mellitus - trombolizi fi studju dwar infart mijokardijaku (SAVOR)

SAVOR kienet prova tar-riżultati CV f' 16,492 pazjent b'HbA1c $\geq 6.5\%$ u $< 12\%$ (12,959 b'marda CV stabbilita; 3,533 b'fatturi ta' riskju multipli biss) li ġew randomizzati għal saxagliptin ($n=8,280$) jew placebo ($n=8,212$) mizjud ma' standards reġjonali ta' kura għal HbA1c u fatturi ta' riskju ta' CV. Il-popolazzjoni tal-istudju kienet tinkludi dawk li kellhom ≥ 65 sena ($n = 8,561$) u ≥ 75 sena ($n = 2,330$), b'indeboliment tal-kliwi normali jew hafif ($n = 13,916$) kif ukoll indeboliment tal-kliwi moderat ($n = 2,240$) jew sever ($n = 336$).

L-end-point tas-sigurtà (noninferjorità) u effikaċja (superjorità) primarja kien end-point kompost li jikkonsisti miż-żmien għall-ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe avveniment CV avvers maġġuri milli ġejjin (MACE): mewta CV, infart mijokardijaku mhux fatali, jew puplesija iskemika mhux fatali.

Wara segwitu medjan ta' sentejn, il-prova ssodisfat l-end-point tas-sigurtà primarja tagħha billi wriet li saxagliptin ma jzidx ir-riskju kardjovaskulari f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 meta mqabbel ma' placebo meta jzided ma' terapija ta' sfond attwali.

Ma ġie osservat l-ebda benefiċċju għal MACE jew mortalità mill-kawżi kollha.

Komponent wiehed tal-end-point kompost sekondarju, rikoveru l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb, sehh b'rata akbar fil-grupp ta' saxagliptin (3.5%) meta mqabbel mal-grupp tal-placebo (2.8%), b'sinifikanza statistika nominali li tiffavorixxi l-placebo [HR=1.27; (95% CI 1.07, 1.51); $P = 0.007$]. Fatturi klinikament rilevanti predittivi ta' riskju relattiv mizjud bil-kura b'saxagliptin ma setghux jiġu identifikati b'mod definittiv. Individwi f'riskju oghla għal rikoveru l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb, irrispettivament mit-trattament assenjat, setghu jiġu identifikati permezz ta' fatturi ta' riskju magħrufa għal insuffiċjenza tal-qalb, bħal storja tal-linja bażi ta' insuffiċjenza tal-qalb jew funzjoni tal-kliwi indebolita. Madankollu, individwi fuq saxagliptin bi storja ta' saxagliptin jew b'funzjoni tal-kliwi indebolita ma kinux f'riskju mizjud relattiv għall-placebo għall-end-points komposti primarji jew sekondarji jew mortalità mill-kawżi kollha.

End-point sekondarju tehor, mortalità mill-kawżi kollha, sehh b'rata ta' 5.1% fil-grupp ta' saxagliptin u 4.6 % fil-grupp tal-placebo. L-imwiet CV kienu bbilanċjati fil-gruppi ta' trattament. Kien hemm żbilanċ numeriku fil-mewt mhux CV, b'aktar avvenimenti fuq saxagliptin (1.8%) milli placebo (1.4%) [HR = 1.27; (95% CI 1.00, 1.62); $P = 0.051$].

Dapagliflozin

Saret metaanalizi ta' avveniment kardjovaskulari fil-programm kliniku. Fil-programm kliniku, 34.4 % tal-individwi kellhom storja ta' marda kardjovaskulari (minbarra ipertensjoni) fil-linja bażi u 67.9 % kellhom ipertensjoni. Il-proporzjon ta' periklu li jqabbel dapagliflozin mal-komparatur kien 0.79 (95% CI: 0.58, 1.07), li jindika li f'din l-analizi dapagliflozin mhuwiex assoċjat ma' zieda fir-riskju kardjovaskulari f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2. Mewt kardjovaskulari, MI, u puplesija ġew osservati bi proporzjon ta' periklu ta' 0.77 (95% CI: 0.54, 1.10).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Qtrilmet f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' dijabete tat-tip 2 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Giet ikkonfermata bijoekwivalenza bejn pilloli Qtrilmet u l-komponenti individwali (metformin b'rilaxx modifikat, saxagliptin u dapagliflozin) f'individwi b'saħħithom meta ngħataw fl-istat mitmugħ.

Assorbiment

Metformin: Wara doża orali waħda ta' metformin pillola b'rilaxx estiż, is- C_{max} jinkiseb b'valur medjan ta' 7 sigħat u medda ta' 4 sa 8 sigħat. Il-limitu ta' assorbiment ta' metformin (kif imkejjel mill-AUC) mill-pillola metformin b'rilaxx estiż żdied b'madwar 50 % meta ngħata mal-ikel. Ma kien hemm l-ebda effett tal-ikel fuq is- C_{max} u $t-T_{max}$ ta' metformin.

Saxagliptin: Saxagliptin gie assorbit b'mod rapidu wara għoti orali fl-istat sajjem, b'koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_{max}) ta' saxagliptin u l-metabolit maġġuri tiegħu li nkisbu f'żmien sagħtejn u 4 sigħat (T_{max}), rispettivament. Il-valuri ta' C_{max} u AUC ta' saxagliptin u l-metabolit maġġuri tiegħu żdiedu proporzjonalment biż-żieda fid-doża ta' saxagliptin, u din il-proporzjonalità għad-doża giet osservata f'doži sa 400 mg. Wara doża orali waħda ta' 5 mg ta' saxagliptin lil individwi b'saħħithom, il-valuri ta' AUC fil-plażma medji għal saxagliptin u l-metabolit maġġuri tiegħu kienu 78 ng h/mL u 214 ng h/mL, rispettivament. Il-valuri ta' C_{max} fil-plażma korrispondenti kienu 24 ng/mL u 47 ng/mL, rispettivament. Il-koeffiċjenti tal-varjazzjoni intra-individwu għal C_{max} u AUC ta' saxagliptin kienu inqas minn 12 %.

Dapagliflozin: Dapagliflozin gie assorbit b'mod rapidu u tajjeb wara għoti orali. Il-koncentrazzjonijiet ta' dapagliflozin massimi fil-plażma (C_{max}) normalment inkisbu f'sagħtejn mill-għoti fl-istat sajjem. Il-valuri ta' C_{max} u AUC_τ ta' dapagliflozin f'istat f'fiss medju geometriċi wara doži ta' darba kuljum ta' 10 mg ta' dapagliflozin kienu 158 ng/mL u 628 ng h/mL, rispettivament. Il-bijodisponibbiltà orali assoluta ta' dapagliflozin wara l-għoti ta' doża ta' 10 mg hija 78 %. L-ikel għandu effetti relattivament modesti fuq il-farmakokinetika ta' dapagliflozin f'individwi b'saħħithom. L-għoti ma' ikla b'hafna xaham inaqas is- C_{max} ta' dapagliflozin b'sa 50 % u jtaqwal it- T_{max} b'madwar siegħa, iżda ma jibdilx l-AUC kif imqabbel mal-istat sajjem. Dawn il-bidliet ma jitqisux li huma klinikament sinifikanti.

Distribuzzjoni

Metformin: It-twaħħil tal-proteini fil-plażma huwa neglegibbli. Metformin jinqasam f'eritrociti. Il-massimu tad-demmi huwa aktar baxx mill-massimu tal-plażma u tidher bejn wieħed u ieħor fl-istess hin. Iċ-ċelluli homor tad-demmi wisq probabbli jirrapprezentaw kompartiment sekondarju ta' distribuzzjoni. Il- V_d varja bejn 63-276 L.

Saxagliptin: L-irbit tal-proteina *in vitro* ta' saxagliptin u l-metabolit maġġuri tiegħu fis-seru uman huwa neglegibbli. B'hekk, tibdiliet fil-livelli tal-proteina fid-demmi f'diversi stati tal-marda (eż. indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied) mhux mistennija li jibdlu d-dispożizzjoni ta' saxagliptin. Il-volum ta' distribuzzjoni ta' saxagliptin kien 205 L.

Dapagliflozin: Dapagliflozin huwa madwar 91% imwaħħal mal-proteina. It-twaħħil tal-proteini ma nbidilx f'diversi stati tal-marda (eż. indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied). Il-volum f'istat f'fiss ta' distribuzzjoni ta' dapagliflozin kien ta' 118 L.

Bijotrasformazzjoni

Metformin: Metformin jiġi eliminat mhux mibdul fl-awrina. Ma gie identifikat l-ebda metabolit fil-bnedmin.

Saxagliptin: Il-bijotrasformazzjoni ta' saxagliptin tigi medjata primarjament miċ-ċitokromu

P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Il-metabolit attiv maġġuri ta' saxagliptin, 5-OH-saxagliptin, huwa wkoll inibitur ta' DPP-4 selettiv, reversibbli, kompetittiv b'nofs il-qawwa ta' saxagliptin.

Fi studji *in vitro*, saxagliptin u l-metabolit maġġuri tiegħu la inibixxa CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, jew 3A4, u lanqas indotta CYP1A2, 2B6, 2C9 jew 3A4.

Dapagliflozin: Dapagliflozin jiġi metabolizzat b'mod estensiv, primarjament sabiex jagħti dapagliflozin 3-O-glucuronide, li huwa metabolit inattiv. Dapagliflozin 3-O-glucuronide jew metaboliti oħrajn ma jikkontribwixxux għall-effetti li jbaxxu l-glucose. Il-formazzjoni ta' dapagliflozin 3-O-glucuronide tiġi medjata minn UGT1A9, enzima preżenti fil-fwied u l-kliewi, u metabolizmu medjat minn CYP kien passaġġ ta' tneħħija minuri fil-bnedmin.

Fi studji *in vitro*, dapagliflozin la inibixxa ċ-ċitokromu P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, u lanqas indotta CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4. Għalhekk, dapagliflozin mhux mistenni li jibdel it-tneħħija metabolika ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien li jiġu metabolizzati minn dawn l-enzimi.

Eliminazzjoni

Metformin: It-tneħħija mill-kliewi ta' metformin hija > 400 mL/min, li tindika li metformin jiġi eliminat permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u sekrezzjoni tubulari. Wara doża orali, il-half-life ta' eliminazzjoni terminali apparenti hija madwar 6.5 sigħat.

Saxagliptin: Il-valuri tal-half-life terminali tal-plażma medjana ($t_{1/2}$) għal saxagliptin u l-metabolit maġġuri tiegħu huma 2.5 sigħat u 3.1 sigħat, rispettivament, u l-valur $t_{1/2}$ medju għall-inibizzjoni ta' DPP-4 fil-plażma kien 26.9 sigħat. Saxagliptin jiġi eliminat kemm permezz ta' passaġġi mill-kliewi u l-fwied. Wara doża wahda ta' 50 mg ta' ^{14}C -saxagliptin, 24 %, 36 % u 75 % tad-doża ġew eliminati fl-awrina bħala saxagliptin, il-metabolit attiv tiegħu, u r-radjuattività totali, rispettivament. L-eliminazzjoni medja mill-kliewi ta' saxagliptin (~230 mL/min) kienet akbar mir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata (~120 mL/min), li tissuggerixxi xi eskrezzjoni mill-kliewi attiva.

Dapagliflozin: Il-half-life terminali tal-plażma medjana ($t_{1/2}$) għal dapagliflozin kienet 12.9 sigħat wara doża orali wahda ta' dapagliflozin 10 mg lil individwi b'saħħithom. L-eliminazzjoni sistemika totali medja ta' dapagliflozin mogħti għol-vini kienet 207 mL/min. Dapagliflozin u metaboliti relatati jiġu eliminati primarjament permezz ta' eskrezzjoni mill-awrina b'inqas minn 2 % bħala dapagliflozin mhux mibdul.

Linearità

Metformin: Fi stat fiss, l-AUC u $s\text{-}C_{\text{max}}$ huma inqas proporzjonali għad-doża għal metformin b'rilaxx estiż fil-medda ta' 500 sa 2,000 mg mogħti darba kuljum.

Saxagliptin: Is- C_{max} u l-AUC ta' saxagliptin u l-metabolit maġġuri tiegħu żdiedu proporzjonalment għad-doża ta' saxagliptin. Ma għet osservata l-ebda akkumulazzjoni apprezzabbli ta' jew saxagliptin jew il-metabolit maġġuri tiegħu b'dożaġġ ripetut ta' darba kuljum fi kwalunkwe livell tad-doża. Ma għet osservata l-ebda dipendenza tad-doża u taż-żmien fit-tneħħija ta' saxagliptin u l-metabolit maġġuri tiegħu matul 14-il jum ta' dożaġġ ta' darba kuljum b'saxagliptin f'doži li varjaw minn 2.5 mg sa 400 mg.

Dapagliflozin: L-esponiment ta' dapagliflozin żdied proporzjonalment għaž-żieda fid-doża ta' dapagliflozin fuq il-medda ta' 0.1 sa 500 mg u l-farmakokinetika tiegħu ma nbidlitx maż-żmien ma' dożaġġ ta' kuljum ripetut sa 24 ġimgħa.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Metformin: Id-data disponibbli f'individwi b'insufficienza tal-kliewi moderata hija skarsa u ma setghet issir l-ebda stima affidabbli tal-esponiment sistemiku għal metformin f'dan is-sottogrupp kif imqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali. F'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi indebolita, il-half-life fil-plażma u fid-demem ta' metformin titwal u t-tnehhija mill-kliewi titnaqqas, u twassal għal livelli mizjuda ta' metformin fil-plażma, (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.4).

Saxagliptin: Wara doża wahda ta' saxagliptin f'individwi b'indeboliment tal-kliewi hafif, moderat jew sever (jew ESRD) ikklassifikat abbażi ta' tnehhija tal-kreatinina, il-valuri tal-AUC medji ta' saxagliptin kienu 1.2, u sa 2.1 u 4.5 drabi oghla, rispettivament, mill-valuri tal-AUC f'individwi b'funzjoni tal-kliewi normali. Il-valuri tal-AUC ta' 5-OH-saxagliptin ukoll żdiedu. Il-grad ta' indeboliment tal-kliewi ma affettwax is- C_{max} ta' saxagliptin jew il-metabolit magguri tiegħu.

Dapagliflozin: Fi stat fiss (20 mg darba kuljum dapagliflozin għal 7 ijiem), individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2 u indeboliment hafif, moderat jew sever tal-kliewi (kif iddeterminar minn tnehhija ta' iohexol fil-plażma) kellhom esponimenti sistemiċi ta' dapagliflozin ta' 32 %, 60 % u 87 % oghla, rispettivament, minn dawk ta' individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2 u funzjoni tal-kliewi normali. L-eskrezzjoni tal-glucose mill-awrina fi stat fiss ta' 24 siegħa kienet tiddependi hafna fuq il-funzjoni tal-kliewi u 85, 52, 18 u 11 g ta' glucose/jum gie eliminat minn individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2 u funzjoni tal-kliewi normali jew indeboliment hafif, moderat jew sever tal-kliewi, rispettivament. L-impatt tal-emodjalisi fuq l-esponiment ta' dapagliflozin mhux magħruf.

Indeboliment tal-fwied

Metformin hydrochloride: Ma sar l-ebda studju farmakokinetiku ta' metformin f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Saxagliptin: F'individwi b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh klassi A), moderat (Child-Pugh klassi B) jew sever (Child-Pugh klassi C), l-esponimenti għal saxagliptin kienu 1.1, 1.4 u 1.8 darbiet oghla, rispettivament, u l-esponimenti għal BMS-510849 (metabolit ta' saxagliptin) kienu 22 %, 7 %, u 33 % aktar baxxi, rispettivament, minn dawk osservati f'individwi b'saħħithom.

Dapagliflozin: F'individwi b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat (Child-Pugh klassijiet A u B) is- C_{max} u l-AUC medji ta' dapagliflozin kienu sa 12 % u 36 % oghla, rispettivament, meta mqabbel ma' individwi ta' kontroll imqabbli b'saħħithom. Dawn id-differenzi ma tqisux bhala klinikament sinifikanti. F'individwi b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh klassi C) is- C_{max} u l-AUC medji ta' dapagliflozin kienu 40 % u 67 % oghla minn individwi ta' kontroll imqabbli b'saħħithom, rispettivament.

Anzjani

Metformin hydrochloride: Data limitata minn studji farmakokinetiċi kkontrollati ta' metformin f'individwi anzjani b'saħħithom tissuggerixxi li t-tnehhija fil-plażma totali ta' metformin tonqos, il-half-life titwal, u s- C_{max} tiżdied, meta mqabbel ma' individwi żgħar fl-età b'saħħithom. Minn din id-data, jidher li l-bidla fil-farmakokinetiċi ta' metformin mal-età primarjament hija dovuta għal bidla fil-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Saxagliptin: Pazjenti anzjani (65–80 sena) kellhom madwar 60 % AUC oghla ta' saxagliptin minn pazjenti iżgħar fl-età (18–40 sena). Dan ma tqiesx bhala klinikament sinifikanti.

Dapagliflozin: Ma kien hemm l-ebda zieda klinikament sinifikanti fl-esponiment ibbażat fuq l-età biss f'individwi sa 70 sena. Madankollu, tista' tiġi mistennija zieda fl-esponiment minhabba tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi relatat mal-età. M'hemmx biżżejjed data biex jinstiltu konklużjonijiet dwar l-esponiment f'pazjenti ta' > 70 sena.

Sess

Metformin hydrochloride: Il-parametri farmakokinetiċi ta' metformin ma varjawx b'mod sinifikanti bejn individwi normali u pazjenti b'dijabete tat-tip 2 meta ġew analizzati skont is-sess (irġiel=19, nisa=16). B'mod simili, fi studji kliniċi kkontrollati f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2, l-effett antiiperglicemiku ta' metformin kien komparabbli fl-irġiel u fin-nisa.

Saxagliptin: In-nisa kellhom valuri ta' esponiment sistemiku li kienu madwar 25 % oghla għal saxagliptin. Ma kien hemm l-ebda differenza klinikament rilevanti osservata fil-farmakokinetika ta' saxagliptin bejn l-irġiel u n-nisa.

Dapagliflozin: L-AUC_{ss} ta' dapagliflozin medju fin-nisa kien stmat li huwa madwar 22 % oghla milli fl-irġiel.

Razza

Metformin hydrochloride: Ma sar l-ebda studju tal-parametri farmakokinetiċi ta' metformin skont ir-razza.

Saxagliptin: Ir-razza ma gietx identifikata bħala kovarjat statistikament sinifikanti fuq it-tneħħija apparenti ta' saxagliptin u l-metabolit tiegħu.

Dapagliflozin: Ma kien hemm l-ebda differenza klinikament rilevanti fl-esponimenti sistemici bejn razzez Bojod, Suwed jew Asjatiċi.

Piż tal-ġisem

Saxagliptin: Il-piż tal-ġisem kellu impatt żgħir u mhux klinikament sinifikanti fuq l-esponiment ta' saxagliptin. In-nisa kellhom valuri ta' esponiment sistemiku madwar 25 % oghla għal saxagliptin, din id-differenza titqies bħala mhux klinikament rilevanti.

Dapagliflozin: L-esponiment ta' dapagliflozin instab li jonqos iktar kemm jiżdied il-piż. Konsegwentement, pazjenti b'piż baxx jisigħu b'xi mod ikollhom esponiment miżjud u pazjenti b'piż kbir b'xi mod ikollhom esponiment imnaqqas. Madankollu, id-differenzi fl-esponiment ma tqisux bħala klinikament sinifikanti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji mhux kliniċi ta' jew metformin, saxagliptin jew dapagliflozin ibbażati fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakologika, effett tossiku fuq il-ġeni jew riskju ta' kanċer ma juru l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Saxagliptin: Saxagliptin ipprođu leżjonijiet tal-ġilda reversibbli (qxur, ulċerazzjonijiet u nekrozi) f'estremitajiet (denb, swaba', skrotum u/jew imnieher) f'xadini cynomolgus. Il-livell bla effett osservat (NOEL) għal-leżjonijiet huwa darba u darbtejn l-esponiment fil-bniedem ta' saxagliptin u l-metabolit maġġuri, rispettivament, bid-doża rakkomandata tal-bniedem (RHD) ta' 5 mg/jum. Ir-rilevanza klinika tal-leżjonijiet tal-ġilda mhijiex magħrufa, u l-leżjonijiet tal-ġilda ma ġewx osservati fil-bnedmin.

Ġew irrappurtati sejbiet relatati mas-sistema immuni ta' iperpasija minimali, mhux progressiva, tal-limfojde fil-milsa, limfonodi u mudullun b'sekwenzi mhux avversi fl-ispeċi kollha ttestjati b'esponimenti li jibdeu minn 7 darbiet tal-RHD.

Saxagliptin ipprođu tossiċità gastrointestinali fil-klieb, inkluż ippurgar bid-demem/bil-mukus u enteropatija b'doži oghla b'NOEL 4 u darbtejn l-esponiment fil-bniedem għal saxagliptin u l-metabolit maġġuri, rispettivament, bl-RHD. L-effett fuq il-piżijiet tal-ġisem tan-nisel ġew innutati sa jum 92 u 120 wara t-twelid fin-nisa u fl-irġiel, rispettivament.

Ma sarux studji mhux kliniċi fil-kombinazzjoni ta' metformin/ saxagliptin/dapagliflozin .

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Metformin: Studji f'annimali b'metformin ma jindikawx effetti ta' hsara fir-rigward tat-tqala, żvilupp tal-embrijun jew fetu, twelid jew żvilupp wara t-twelid.

Saxagliptin: Saxagliptin għandu effetti fuq il-fertilità f'firien irġiel u nisa b'dożi għoljin li jipproduċu sinjali ċari ta' tossiċità. Saxagliptin ma kienx teratoġeniku b'xi doża evalwata fil-firien jew fniek. B'dożi għoljin fil-firien, saxagliptin ikkawża ossifikazzjoni mnaqqa (dewmien fl-iżvilupp) tal-pelvi tal-fetu u piż tal-ġisem tal-fetu mnaqqas (fil-preżenza ta' tossiċità tal-omm), b'NOEL 303 u 30 darba l-esponiment fil-bniedem għal saxagliptin u l-metabolit maġġuri, rispettivament, bir-RHD. Fil-fnief, l-effetti ta' saxagliptin ġew limitati għal varjazzjonijiet skelettriċi minuri li ġew osservati biss b'dożi tossiċi għall-omm (NOEL 158 u 224 darba l-esponiment fil-bniedem għal saxagliptin u l-metabolit maġġuri, rispettivament, bir-RHD. Fi studju tal-iżvilupp qabel u wara t-twelid fil-firien, saxagliptin ikkawża piż imnaqqas tal-frieħ b'dożi tossiċi għall-omm, b'NOEL 488 u 45 darba l-esponiment fil-bniedem għal saxagliptin u l-metabolit maġġuri, rispettivament, bir-RHD. L-effett fuq il-piżijiet tal-ġisem tan-nisel ġew innutati sa jum 92 u 120 wara t-twelid fin-nisa u fl-irġiel, rispettivament.

Dapagliflozin: L-għoti dirett ta' dapagliflozin lil firien govanili miftuma u esponiment indirett lejn l-aħħar tat-tqala (li jikkorrispondu għat-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala fir-rigward ta' maturazzjoni tal-kliwi tal-bniedem) u t-treddiġ huma kull waħda assoċjata ma' inċidenza u/jew severità miżjuda ta' dilatazzjonijiet pelviċi u tubulari tal-kliwi fin-nisel.

Fi studju govanili, meta dapagliflozin ġie ddożat direttament lil firien żgħar minn jum wara t-twelid 21 u jum wara t-twelid 90, ġew irrappurtati dilatazzjonijiet pelviċi u tubulari tal-kliwi (b'żidiet relatati mad-doża fil-piż tal-kilwa u tkabbir tal-kilwa makroskopiku) bil-livell kollha tad-doża; l-esponimenti tal-frieħ bl-aktar doża baxxa li ġiet ittestjata kien ≥ 15 -il darba d-doża massima rakkomandata fil-bniedem. Id-dilatazzjonijiet pelviċi u tubulari tal-kliwi li ġew osservati f'annimali govanili ma treġġgħux lura għalkollox f'madwar perjodu ta' rkupru ta' xahar.

Dapagliflozin ddożat lil firien materni mis-6 jum ta' ġestazzjoni sal-21 jum ta' wara t-twelid, u l-frieħ kien esposti indirettament *in utero* u matul it-treddiġ. Ġiet osservata inċidenza jew severità miżjuda ta' dilatazzjoni pelvika tal-kliwi f'nisel adult ta' nisa kkurati, għalkemm bl-ogħla doża ttestjata biss (f'esponimenti fl-omm u fil-frieħ ta' dapagliflozin ta' 1,415 darbiet u 137 darbiet, rispettivament, il-valuri tal-bniedem bid-doża massima rakkomandata fil-bniedem [MRHD]). Tossiċità għall-iżvilupp addizzjonali ġiet limitata għal tnaqqis relatat mad-doża fil-piżijiet tal-ġisem tal-frieħ, u ġiet osservata biss bid-dożi ta' ≥ 15 mg/kg/jum (esponimenti fil-frieħ ta' ≥ 29 darbiet il-valuri tal-bniedem bl-MRHD). It-tossiċità għall-omm kienet evidenti biss bl-ogħla doża ttestjata, u limitata għal tnaqqis tranzitorju fil-piż tal-ġisem u l-konsum tal-ikel bid-doża. In-NOAEL għal tossiċità għall-iżvilupp huwa assoċjat ma' esponiment sistemiku tal-omm 19-il darba l-valuri tal-bniedem tal-MRHD.

Fi studji addizzjonali ta' żvilupp tal-embrijun u l-fetu fil-fnief, dapagliflozin la kkawża tossiċitajiet għall-omm u lanqas għall-iżvilupp bi kwalunkwe doża ttestjata; l-ogħla doża ttestjata kkorrispondiet għal esponiment sistemiku 1,191 darba l-MRHD. Fil-firien, dapagliflozin la kien tossiku għall-embrijun u lanqas teratoġeniku b'esponimenti sa 1,441 darbiet il-valuri tal-bniedem bl-MRHD.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Carmellose sodium (E466)

Crospovidone (E1202)
Hydromellose (E464)
Lactose
Magnesium stearate (E470b)
Cellulose, microcrystalline (E460i)
Silica, tip dentali (E551)

Kisja b'rita

Qtrilmet 850 mg/2.5 mg/5 mg pilloli b'rilaxx modifikat

Macrogol (E1521)
Polyvinyl alcohol (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Talc (E553b)
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide red (E172)
Iron oxide black (E172)

Qtrilmet 1,000 mg/2.5 mg/5 mg pilloli b'rilaxx modifikat

Macrogol (E1521)
Poly(vinyl alcohol) (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Talc (E553b)
Iron oxide black (E172)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompattibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Folja PVC/PCTFE/alu

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali: sentejn

Folja PA/alu/PVC/alu

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali: 30 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Folja PVC/PCTFE/alu

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Folja PA/alu/PVC/alu

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja PVC/PCTFE/alu:

Daqs tal-pakkett ta' 14, 28, 56 u 196 pillola b'rilaxx modifikat f'folji kalendarji.

Daqs tal-pakkett ta' 14, 28, 56, 60 u 196 pillola b'rilaxx modifikat f'folji.

Folja PA/alu/PVC/alu

Daqs tal-pakkett ta' 14, 28, 56, 60 u 196 pillola b'rilaxx modifikat f'folji.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immanigġar iehor

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Qtrilmet 850 mg/2.5 mg/5 mg pilloli b'rilaxx modifikat

Folja PVC/PCTFE/alu

EU/1/19/1401/001 14-il pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/002 28 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/003 56 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/004 60 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/005 196 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/006 14-il pillola b'rilaxx modifikat (folja kalendarja)
EU/1/19/1401/007 28 pillola b'rilaxx modifikat (folja kalendarja)
EU/1/19/1401/008 56 pillola b'rilaxx modifikat (folja kalendarja)
EU/1/19/1401/009 196 pillola b'rilaxx modifikat (folja kalendarja)

Folja PA/alu/PVC/alu

EU/1/19/1401/010 14-il pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/011 28 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/012 56 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/013 60 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/014 196 pillola b'rilaxx modifikat

Qtrilmet 1,000 mg/2.5 mg/5 mg pilloli b'rilaxx modifikat

Folja PVC/PCTFE/alu

EU/1/19/1401/015 14-il pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/016 28 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/017 56 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/018 60 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/019 196 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/020 14-il pillola b'rilaxx modifikat (folja kalendarja)
EU/1/19/1401/021 28 pillola b'rilaxx modifikat (folja kalendarja)
EU/1/19/1401/022 56 pillola b'rilaxx modifikat (folja kalendarja)
EU/1/19/1401/023 196 pillola b'rilaxx modifikat (folja kalendarja)

Folja PA/alu/PVC/alu

EU/1/19/1401/024 14-il pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/025 28 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/026 56 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/027 60 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/028 196 pillola b'rilaxx modifikat

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11 ta' Novembru 2019

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GĦAL-AWTORIZZAZZJONI FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Il-Germanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Qtrilmet 850 mg/2.5 mg/5 mg pilloli b'rilaxx modifikat
metformin hydrochloride/saxagliptin/dapagliflozin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 850 mg ta' metformin hydrochloride, saxagliptin hydrochloride ekwivalenti ghal 2.5 mg saxagliptin u dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti ghal 5 mg dapagliflozin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli b'rilaxx modifikat

14-il pillola b'rilaxx modifikat

28 pillola b'rilaxx modifikat

56 pillola b'rilaxx modifikat

60 pillola b'rilaxx modifikat

196 pillola b'rilaxx modifikat

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Folja PVC/PCTFE/alu:

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Folja PVC/PCTFE/alu:

EU/1/19/1401/001 14-il pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/002 28 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/003 56 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/004 60 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/005 196 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/006 14-il pillola b'rilaxx modifikat (folja kalendarja)
EU/1/19/1401/007 28 pillola b'rilaxx modifikat (folja kalendarja)
EU/1/19/1401/008 56 pillola b'rilaxx modifikat (folja kalendarja)
EU/1/19/1401/009 196 pillola b'rilaxx modifikat (folja kalendarja)

Folja PA/alu/PVC/alu:

EU/1/19/1401/010 14-il pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/011 28 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/012 56 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/013 60 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/014 196 pillola b'rilaxx modifikat

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Qtrilmet 850 mg/2.5 mg/5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – <i>DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM</i>
--

PC
SN
NN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Qtrilmet 850 mg/2.5 mg/5 mg pilloli
metformin HCl/saxagliptin/dapagliflozin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI KALENDARJI

ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Qtrilmet 850 mg/2.5 mg/5 mg pilloli
metformin HCl/saxagliptin/dapagliflozin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Tne. Tlie. Erb. Ham. Ġim. Sib. Had.

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Qtrilmet 1,000 mg/2.5 mg/5 mg pilloli b'rilaxx modifikat
metformin hydrochloride/saxagliptin/dapagliflozin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 1,000 mg ta' metformin hydrochloride, saxagliptin hydrochloride ekwivalenti għal 2.5 mg saxagliptin u dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 5 mg dapagliflozin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli b'rilaxx modifikat

14-il pillola b'rilaxx modifikat

28 pillola b'rilaxx modifikat

56 pillola b'rilaxx modifikat

60 pillola b'rilaxx modifikat

196 pillola b'rilaxx modifikat

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Folja PVC/PCTFE/alu:

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Folja PVC/PCTFE/alu:

EU/1/19/1401/015 14-il pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/016 28 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/017 56 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/018 60 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/019 196 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/020 14-il pillola b'rilaxx modifikat (folja kalendarja)
EU/1/19/1401/021 28 pillola b'rilaxx modifikat (folja kalendarja)
EU/1/19/1401/022 56 pillola b'rilaxx modifikat (folja kalendarja)
EU/1/19/1401/023 196 pillola b'rilaxx modifikat (folja kalendarja)

Folja PA/alu/PVC/alu:

EU/1/19/1401/024 14-il pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/025 28 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/026 56 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/027 60 pillola b'rilaxx modifikat
EU/1/19/1401/028 196 pillola b'rilaxx modifikat

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Qtrilmet 1,000 mg/2.5 mg/5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Qtrilmet 1,000 mg/2.5 mg/5 mg pilloli
metformin HCl/saxagliptin/dapagliflozin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI KALENDARJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Qtrilmet 1,000 mg/2.5 mg/5 mg pilloli
metformin HCl/saxagliptin/dapagliflozin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Tne. Tlie. Erb. Ham. Ġim. Sib. Had.

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Qtrilmet 850 mg/2.5 mg/5 mg pilloli b'rilaxx modifikat
Qtrilmet 1,000 mg/2.5 mg/5 mg pilloli b'rilaxx modifikat
metformin hydrochloride/saxagliptin/dapagliflozin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Qtrilmet u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Qtrilmet
3. Kif għandek tiehu Qtrilmet
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Qtrilmet
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Qtrilmet u għalxiex jintuża

Qtrilmet fih is-sustanzi attivi metformin, saxagliptin, u dapagliflozin. Kull waħda tappartjeni għal grupp ta' medicini msejjaħ "antidijabetiċi orali". Din il-medicina tittiehed mill-halq biex tittratta d-dijabete u kull waħda mis-sustanzi attivi taħdem b'mod differenti biex tittratta l-kondizzjoni.

Din il-medicina hija għal tip ta' dijabete msejjaħ "dijabete tat-tip 2". Jekk għandek dijabete tat-tip 2, il-frixa tiegħek ma tagħmilx biżżejjed insulina jew il-ġisem tiegħek mhuwiex kapaċi juża l-insulina li jipproduċi kif suppost. Dan iwassal għal livell għoli ta' zokkor (glucose) fid-demm tiegħek. It-tliet medicini f'Qtrilmet ibaxxu l-ammont ta' zokkor fid-demm billi jikkawżaw biex jiġi assorbit miċ-ċelloli u jgħaddi mill-ġisem fl-awrina.

Qtrilmet jingħata biss lil aduti li għandhom 18-il sena u aktar. Dan jintuża jekk medicini tad-dijabete orali oħra, flimkien ma' dieta u eżerċizzju, ma jistgħux jikkontrollaw biżżejjed id-dijabete tiegħek. Dan jittiehed waħdu, jew jista' jiġi kombinat ma' tip ta' medicina tad-dijabete differenti msejjaħ sulphonylurea.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Qtrilmet

Tihux Qtrilmet:

- jekk inti allergiku għal metformin, saxagliptin, dapagliflozin, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti kellek reazzjoni allergika serja għal xi medicini oħra li jintużaw biex jikkontrollaw iz-zokkor fid-demm tiegħek, prinċipalment:
 - o "gliptini" (jew inibituri ta' DPP-4) bħal alogliptin, linagliptin u sitagliptin jew
 - o "glifolżini" (jew inibituri ta' SGLT2) bħal canagliflozin u empagliflozin.
- jekk inti għandek dijabete mhux ikkontrollata, ma':
 - o iperglicemija severa (glucose għoli hafna fid-demm)

- dardir, rimettar, dijarea, telf rapidu fil-piz
- aċidozi lattika (ara “Riskju ta’ aċidozi lattika” hawn taht)
- ketoaċidozi, meta sustanzi msejha “korpi tal-ketone” jakkumulaw fid-demmm u li jistgħu jwasslu għal prekoma diabetika. Is-sintomi jinkludu uġigh fl-istonku, tehid tan-nifs mgħaġġel u fil-fond, hedla, jew in-nifs tiegħek jiżviluppa riha ta’ frott mhux tas-soltu.
- jekk inti qatt kellek koma diabetika.
- jekk inti għandek funzjoni tal-kliewi mnaqqsa severament.
- jekk inti għandek infezzjoni severa.
- jekk inti tliet hafna ilma minn ġismek (deidratazzjoni) – minhabba dijarea li damet żmien twil jew severa, jew jekk irremettejt hafna drabi wara xulxin (ara “Twissijiet u prekawzjonijiet” hawn taht).
- jekk inti riċentement kellek attakk tal-qalb jew jekk għandek insuffiċjenza tal-qalb jew problemi serji biċ-ċirkolazzjoni tad-demmm tiegħek jew diffikultajiet biex tiehu n-nifs.
- jekk inti għandek problemi bil-fwied tiegħek.
- jekk inti tixrob ammonti kbar ta’ alkohol, jew kuljum jew minn żmien għal żmien biss (jekk jogħġbok ara s-sezzjoni “Qtrilmet ma’ alkohol”).

Tiħux Qtrilmet jekk xi waħda minn dawn ta’ hawn fuq tapplika għalik. Jekk ikollok xi dubju, kellek lit-tabib, lill-ispiżjar, jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Qtrilmet.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Qtrilmet u waqt it-trattament:

- jekk ikollok rimettar, uġigh fl-istonku (uġigh addominali), bughawwiġ, thossok ma tiflahx b’għeja severa, diffikultà biex tiehu n-nifs, temperatura tal-ġisem imnaqqsa u taħbit tal-qalb bil-mod. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta’ effett sekondarju rari hafna, iżda serju hafna msejjah **aċidozi lattika** li jista’ jsehh b’Qtrilmet, partikolarment jekk il-kliewi tiegħek mhumix qed jaħdmu kif suppost. Ir-riskju li tiżviluppa aċidozi lattika jizdied ukoll b’dijabete mhux ikkontrollata, infezzjonijiet serji, sawm fit-tul jew tehid tal-alkohol, deidratazzjoni (ara aktar informazzjoni hawn taht), problemi tal-fwied u kondizzjonijiet mediċi li fihom parti tal-ġisem għandha provvista mnaqqsa tal-ossigenu (bħal mard tal-qalb sever akut). **Ieqaf hu Qtrilmet u kkuntattja tabib jew mur fl-eqreb sptar immedjatament jekk ikollok sintomi ta’ aċidozi lattika**, peress li din il-kondizzjoni hija emerġenza medika li tista’ twassal għal koma.
- jekk ikollok telf rapidu fil-piz, thossok ma tiflahx jew tkun ma tiflahx, uġigh fl-istonku, għatx eċċessiv, tehid tan-nifs mgħaġġel u fil-fond, konfużjoni, nġhas jew għeja mhux tas-soltu, riha helwa fin-nifs tiegħek, toġhma helwa jew metallika f’halqek, jew riha differenti fl-awrina jew l-gharaq tiegħek. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta’ kondizzjoni oħra rari, iżda serja hafna, xi drabi ta’ periklu għall-hajja msejha **ketoaċidozi diabetika**. B’din il-kondizzjoni, il-livelli ta’ sustanzi msejha “korpi ta’ ketone” jizdiedu fl-awrina jew fid-demmm tiegħek u dawn jistgħu jidhru fit-testijiet. Ir-riskju li tiżviluppa ketoaċidozi diabetika jista’ jizdied ma’ sawm fit-tul, konsum eċċessiv tal-alkohol, deidratazzjoni, tnaqqis f’daqqa fid-doza tal-insulina, jew kirurġija maġġuri jew mard serju (li jzid il-htigijiet tal-ġisem għall-insulina). **Ieqaf hu Qtrilmet u kkuntattja tabib jew mur fl-eqreb sptar immedjatament jekk ikollok xi whud mis-sintomi ta’ ketoaċidozi diabetika**, peress li din il-kondizzjoni hija emerġenza medika.
- jekk ikollok telf sinifikanti ta’ fluwidi tal-ġisem, bħal rimettar sever, dijarea, deni, dardir (thossok ma tiflahx), zieda fl-gharaq fis-shana, jew jekk ma tistax tiekol jew tixrob. **Ieqaf hu Qtrilmet għal żmien qasir jekk għandek kondizzjoni li tista’ twassal għal deidratazzjoni** u kellek lit-tabib tiegħek dwar x’għandek tagħmel u meta għandek terġa’ tibda tiehu Qtrilmet.
- jekk għandek “diabete tat-tip 1”.
- jekk għandek jew kellek marda tal-frixa.
- jekk għandek funzjoni tal-kliewi mnaqqsa jew problemi tal-fwied.
- jekk il-hila ta’ ġismek li jiġġield l-infezzjonijiet (immunità) hija mnaqqsa, bħal marda bħall-AIDS jew minn mediċini li tista’ tiehu wara trapjant ta’ organu.
- jekk qatt kellek reazzjoni ta’ sensittività eċċessiva (allergika) serja jew it-tobba tiegħek qalulek li seta’ kellek waħda.
- jekk għandek jew kellek mard tal-qalb serju.
- jekk għandek fatturi ta’ riskju li tiżviluppa insuffiċjenza tal-qalb, bħal problemi bil-kliewi tiegħek. It-tabib tiegħek ser jinfurmak dwar is-sinjali u s-sintomi ta’ insuffiċjenza tal-qalb. Is-

sintomi jistghu jinkludu qtugh ta' nifs, zieda rapida fil-piz, u nefha tal-ghokiesi jew tas-saqajn (edema pedali). Oqghod attent ghal dawn is-sintomi u ċempel lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier immedjatament jekk ikollok xi wiehed minnhom.

- jekk ghandek jew kellek pressjoni tad-demmm baxxa (pressjoni baxxa).
- jekk ghandek livelli gholjin hafna ta' zokkor fid-demmm tieghek li jistghu jaghmluk deidratat (titlef wisq fluwidu tal-gisem). Is-sinjali possibbli ta' deidratazzjoni huma elenkati fis-sezzjoni 4. Ghid lit-tabib tieghek qabel ma tibda tiehu Qtrilmet jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sinjali.
- jekk spiss ikollok infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina jew ghandek infezzjoni serja tal-apparat tal-awrina, inkluż urosepsi jew pijelonefrite, li tista' tikkawża deni u/jew sirdat, sensazzjoni ta' hruq meta tghaddi l-ilma (taghmel l-awrina), demm fl-awrina, u uġigh f'dahrek jew fil-ġenb. Ghandek iċċempel lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier immedjatament jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi.
- jekk ghandek uġigh sever fil-ġogi.
- jekk tiehu pioglitazone biex ibaxxi z-zokkor fid-demmm tieghek, Qtrilmet jista' ma jkunx rakkomandat biex tużah;
- jekk ghandek 75 sena jew aktar.
- jekk it-testijiet tad-demmm juru li l-ammont ta' ċelluli ħomor tad-demmm fid-demmm tieghek huwa għoli wisq.

Jekk xi wahda minn ta' hawn fuq tapplika ghalik (jew jekk ikollok xi dubju), kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek qabel tiehu Qtrilmet.

Kirurgija u operazzjonijiet

Jekk hemm bżonn li ssirlekk kirurgija maġġuri, ghandek tieqaf tiehu Qtrilmet waqt u għal xi żmien wara l-proċedura. It-tabib tieghek ser jiddeċiedi meta ghandek tieqaf u meta terġa' tibda t-trattament tieghek b'Qtrilmet.

Ġilda dijabetika u problemi fis-saqajn

Ħsara fil-ġilda, bħal selhiet jew ulċeri huma kumplikazzjoni komuni tad-dijabete. Jista' jsehh raxx kemm b'saxagliptin kif ukoll b'dapagliflozin (ara sezzjoni 4). Segwi r-rakkomandazzjonijiet għall-kura tal-ġilda li jagħtik it-tabib jew l-infermier tieghek. Ikkuntattja lit-tabib tieghek jekk ikollok infafet tal-ġilda, peress li dawn jistghu jkunu sinjal ta' kondizzjoni msejja pemfigojd bulluża. It-tabib tieghek jista' jitolbok twaqqaf Qtrilmet.

Bħal għall-pazjenti dijabetiċi kollha, huwa importanti li tiċċekkja saqajk regolarment – u ssegwi kwalunkwe parir ieħor dwar il-kura tas-saqajn mill-professjonist tal-kura tas-saħha tieghek.

Kellem lit-tabib tieghek immedjatament jekk tiżviluppa kombinazzjoni ta' sintomi ta' uġigh, sensitività, ħmura jew nefha tal-ġenitali jew il-parti bejn il-ġenitali u l-anus b'deni jew li thossok ma tiflahx. Dawn is-sintomi jistghu jkunu sinjal ta' infezzjoni rari iżda serja jew saħansitra ta' periklu għall-ħajja, imsejja f'axxite nekrotizzanti tal-perinew jew gangrene ta' Fournier li teqred it-tessut taħt il-ġilda. Gangrene ta' Fournier għandha tiġi ttrattata immedjatament.

Funzjoni tal-kliewi

Għandu jsirlekk test tad-demmm biex jiġi ċċekkjat kemm il-kliewi tieghek qed jaħdmu tajjeb qabel tibda tiehu u waqt li tkun fuq din il-medicina. Il-funzjoni tal-kliewi tieghek ser tiġi ċċekkjata tal-inqas darba fis-sena jew aktar ta' spiss jekk inti anzjan/a jew jekk ghandek funzjoni tal-kliewi li tiggrava.

Test tal-awrina

Minhabba l-mod ta' kif jaħdem Qtrilmet, l-awrina tieghek ser tittestja pożittiva għaz-zokkor waqt li tkun fuq din il-medicina.

Tfal u adolexxenti

Qtrilmet mhuwiex rakkomandat għal tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena minhabba li ma ġiex studjat f'dawn il-pazjenti.

Medicini ohra u Qtrilmet

Ghid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. B'mod partikolari, kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Qtrilmet jekk qed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

- mediċini li jbaħxu l-pressjoni tad-demm inkluż inibituri ta' ACE (bħal enalapril jew ramipril), antagonisti tar-riċettur anġjotensina II (bħal losartan jew candesartan).
- insulina, sulphonylureas (bħal glimepiride) jew pioglitazone biex ibaxxu z-zokkor fid-demm tieghek.
- mediċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina u jbaħxu l-pressjoni tad-demm (dijuretiċi). It-tabib tieghek jista' jitolbok tiegħi tiegħi Qtrilmet. Is-sinjali possibbli ta' telf ta' wisq fluwidu minn ġismek huma elenkati fis-sezzjoni 4.
- mediċini li jistgħu jibdlu l-ammont ta' metformin fid-demm tieghek, speċjalment jekk għandek funzjoni tal-kliwi mnaqqa (bħal verapamil, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazole, crizotinib jew olaparib).
- jekk qed tuża mediċini li fihom xi waħda mis-sustanzi attivi li ġejjin:
 - o agonisti ta' beta-2 – użati biex jittrattaw l-ażma.
 - o carbamazepine, phenobarbital jew phenytoin - mediċini għall-prevenzjoni tal-aċċessjonijiet (puplesija) jew xi tipi ta' uġiġh fit-tul.
 - o cimetidine – użat biex jittratta problemi tal-istonku.
 - o kortikosteroidi bħal dexamethasone – li jintużaw biex jittrattaw infjammazzjoni f'mard bħall-ażma u l-artrite.
 - o diltiazem – użat biex jittratta l-aġina (uġiġh fis-sider) u jbaħxi l-pressjoni tad-demm.
 - o pilloli ta' ketoconazole – użati biex jittrattaw is-sindrome ta' Cushing (meta l-ġisem jipproduċi eċċess ta' cortisol).
 - o rifampicin – antiġibotiku użat biex jittratta infezzjonijiet bħat-tuberkulożi.
 - o mediċini antiinfjammatorji mhux steroidali (NSAIDs) bħal ibuprofen u celecoxib ("inibitur ta' COX-2") – użati biex jittrattaw uġiġh u infjammazzjoni.

Jekk xi waħda minn ta' hawn fuq tapplika għalik (jew jekk ikollok xi dubju), kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Qtrilmet.

Jekk hemm bżonn li tiehu injezzjoni ta' mezz ta' kuntrast li jkun fih il-jodju fil-fluss tad-demm tieghek, pereżempju fil-kuntest ta' raġġi X jew sken, għandek tiegħi tiegħi Qtrilmet qabel jew meta tirċievi l-injezzjoni. It-tabib tieghek ser jiddeċiedi meta għandek tiegħi u meta għandek terġa' tibda t-trattament tieghek bi Qtrilmet.

Qtrilmet ma' alkoħol

Evita teħid eċċessiv tal-alkoħol waqt li tkun qed tiehu Qtrilmet peress li dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet" u "Tihux Qtrilmet jekk inti").

Tqala u treddiġh

Qtrilmet mhux irrikkmandat waqt it-tqala u t-tabib tieghek ser jitolbok tiegħi tiegħi din il-mediċina jekk toħroġ tqila jew tippjana li jkollok tarbija. Kellem lit-tabib tieghek dwar l-aħjar mod kif tikkontrolla z-zokkor fid-demm tieghek waqt li tkun tqila.

M'għandekx tuża Qtrilmet jekk qed tredda' jew jekk qed tippjana li tredda'. Metformin jgħaddi fil-halib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħar. Mhux magħruf jekk saxagliptin u dapagliflozin jgħaddix fil-halib tas-sider tal-bniedem. Kellem lit-tabib tieghek jekk tixtieq jew qed tredda' qabel tiehu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Qtrilmet mhux mistenni li jaffettwa l-hila tieghek biex issuq karożza jew tuża xi għodod jew magni. Madankollu, jekk thossok sturdut waqt li tiehu Qtrilmet, issuqx jew tużax xi għodda jew magni. Barra minn hekk, jista' jkun perikoluż li ssuq jew thaddem magni jekk il-livelli taz-zokkor fid-demm tieghek jitbaxxew wisq (ipoglicemija), li jista' jikkawża roġħda, għaraq, tahbit tal-qalb mgħaġġel, bidla fil-vista, uġiġh ta' ras u konfużjoni.

Qtrilmet fih lactose

Qtrilmet fih lactose (zokkor tal-halib). Jekk it-tabib tieghek qallek li tbat minn intolleranza għal xi zokkor, ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

Kontenut ta' sodium

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doza, jiġifieri essenzjalment "minghajr sodium".

3. Kif għandek tiehu Qtrilmet

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

It-tabib tieghek ser jippreskrivi doza xierqa ta' Qtrilmet skont il-livell taz-zokkor fid-demm tieghek u l-medicina tad-dijabete li kont qed tiehu qabel. Id-doza rakkomandata hija żewġ pilloli darba kuljum.

Qlib għal Qtrilmet

Jekk diġà qed tiehu saxagliptin, dapagliflozin u metformin bħala pilloli waħdan jew saxagliptin u dapagliflozin bħala kombinazzjoni flimkien ma' metformin, it-tabib tieghek jista' jitolbok taqleb għal din il-medicina għalhekk għandek bżonn tiehu pillola waħda biss. Biex tevita doza eċċessiva, tkomplix tiehu l-pilloli separati ta' dawn il-medicini kif ukoll Qtrilmet.

Kif tiehu din il-medicina

- Ibla' l-pilloli shah ma' nofs tazza ilma.
- Hu l-pilloli tieghek mal-ikel. Dan sabiex tnaqqas ir-riskju ta' effetti sekondarji fl-istonku.
- Hu l-pilloli fl-istess hin tal-jum kuljum.

Tista' tara xi fdalijiet tal-qoxra tal-pillola fl-ippurgar tieghek. Dan huwa normali u x'jifdal mill-pillola wara li tkun giet irrilaxxata l-medicina kollha.

It-tabib tieghek jista' jaghtik medicini oħra biex ibaxxu l-ammont ta' zokkor fid-demm tieghek. Ftakar biex tiehu medicini oħra skont kif qallek it-tabib tieghek. Dan ser jghin biex tikseb l-aħjar riżultati għal saħħtek.

Dieta u eżerċizzju

Biex tikkontrolla d-dijabete tieghek, jehtieg li ssegwi l-parir tat-tabib tieghek dwar id-dieta u l-eżerċizzju, anki meta tkun qed tiehu din il-medicina. B'mod partikolari, jekk qed issegwi dieta b'kontroll tal-piż dijabetika, kompli segwiha waqt li tkun qed tiehu Qtrilmet.

Jekk tiehu Qtrilmet aktar milli suppost

Jekk tiehu Qtrilmet pilloli aktar milli suppost, kellek tabib jew mur fl-eqreb sptar minnufih. Hu l-pakkett tal-medicina mieghek. Doza eċċessiva għolja tista' twassal għal aċidożi lattika (ara sezzjonijiet 2 u 4).

Jekk tinsa tiehu Qtrilmet

X'għandek tagħmel jekk tinsa tiehu Qtrilmet fil-hin.

- Jekk għaddew inqas minn 12-il siegħa minn meta suppost haadt id-doza ta' kuljum tieghek, hu doza ta' Qtrilmet malli tiftakar. Imbagħad hu d-doza li jmiss tieghek fil-hin tas-soltu.
- Jekk għaddew aktar minn 12-il siegħa minn meta suppost haadt id-doza ta' kuljum tieghek, aqbez id-doza li nsejt tiehu. Imbagħad hu d-doza li jmiss tieghek fil-hin tas-soltu.
- M'għandekx tiehu doza doppja ta' Qtrilmet biex tpatti għal kull doza li tkun insejt tiehu.

Jekk tiegaf tiehu Qtrilmet

Tiegaf tiehu Qtrilmet minghajr ma tkellem lit-tabib tieghek l-ewwel. Iz-zokkor fid-demmm tieghek jista' jizdied minghajr din il-medicina.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi sintomi jehdiegu attenzjoni medika immedjata:

Ieqaf hu Qtrilmet u ara tabib minnufih jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- **Reazzjoni allergika (ta' sensittività eċċessiva) serja**, tidher f'kazijiet rari (tista' taffettwa sa 1 minn kull 1,000 persuna)
Is-sintomi ta' reazzjoni allergika serja:
 - o raxx
 - o irqajja' homor imqabbza fuq il-ġilda tieghek (horriqija)
 - o nefha tal-wieċ, tax-xufftejn, tal-ilsien, u tal-gerżuma li jistghu jagħmluha diffiċli biex tiehu n-nifs jew tibra'.It-tabib tieghek jista' jagħtik medicina biex tikkura r-reazzjoni allergika tieghek u medicina differenti għad-dijabete tieghek.
- **Aċidożi lattika**, tidher f'kazijiet rari hafna (tista' taffettwa sa 1 minn kull 10,000 persuna) Qtrilmet jista' jikkawza effett sekondarju rari hafna, izda serju hafna msejjjah aċidożi lattika.
Is-sintomi ta' aċidożi lattika jinkludu:
 - o rimettar
 - o uġigh fl-istonku (uġigh addominali)
 - o bugħawwiġ
 - o thossok ma tiflahx ma' gheja severa
 - o diffikultà biex tiehu n-nifs
 - o temperatura tal-ġisem innagħsa u tahbit tal-qalb aktar bil-modJekk jigrigi dan għandek **tiegaf tiehu Qtrilmet u tikkuntattja tabib jew l-eqreb spjar immedjatament**, peress li l-aċidożi lattika tista' twassal għal koma.
- **Pankreatite**, ma tidhirx b'mod komuni (tista' taffettwa sa 1 minn kull 100 persuna)
Is-sinjali ta' pankreatite:
 - o uġigh sever u persistenti fl-addome (il-parti tal-istonku) li jista' jilhaq dahrek
 - o dardir u rimettar.
- **Deidratazzjoni, (telf ta' wisq fluwidu minn ġismek)**, ma tidhirx b'mod komuni (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 100 persuna)
Is-sinjali ta' deidratazzjoni:
 - o halq xott hafna jew iwahhal, thossok hafna bl-ghatx
 - o thossok bi nġhas jew għajjen/a
 - o tghaddi ftit jew xejn ilma (awrina)
 - o tahbit tal-qalb mghagġel.
- **Infezzjoni fl-apparat tal-awrina**, tidher b'mod komuni (tista' taffettwa sa 1 minn kull 10 persuni)
Is-sinjali ta' infezzjoni severa fl-apparat tal-awrina jinkludu:
 - o deni, sirdat
 - o sensazzjoni ta' ħruq meta tghaddi l-ilma (awrina)

- bidla fil-frekwenza ta' meta tghaddi l-awrina, inkluż hteġa urgenti biex tghaddi l-awrina aktar ta' spiss
 - dehra tinten jew imċajpra tal-awrina
 - uġġih f' dahrek jew fil-ġenb.
- **Ketoacidożi diġabetika**, tidher f'każijiet rari (tista' taffettwa sa 1 minn kull 1,000 persuna) Is-sinjali ta' ketoacidożi diġabetika (ara wkoll sezzjoni 2 "Twissijiet u prekawzjonijiet"):
- livelli miżjuda ta' "korpi ta' ketone" fl-awrina jew fid-demmm tiegħek
 - telf rapidu fil-piż
 - thossok ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx
 - uġġih fl-istonku
 - għatx eċċessiv
 - tehid tan-nifs mgħaġġel u fil-fond
 - konfużjoni
 - nġhas jew għeja mhux tas-soltu
 - riha helwa fin-nifs tiegħek, toġhma helwa jew metallika f'halqek, jew riha differenti fl-awrina jew l-għaraq tiegħek.
- Dan jista' jsehh irrispettivament mil-livell ta' glucose fid-demmm. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf b' mod temporanju jew permanenti t-trattament tiegħek b'Qtrilmet.

Ieqaf hu Qtrilmet u ara tabib minnufih, jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji serji ta' hawn fuq.

Ikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar minnufih jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

- **Faxxite nekrotizzanti tal-perinew** jew gangrene ta' Fournier, infezzjoni serja tat-tessut artab tal-ġenitali jew il-parti bejn il-ġenitali u l-anus, li tidher f'każijiet rari hafna (ara sezzjoni 2 "Ġilda diġabetika u problemi fis-saqajn").

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

- **Livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm (ipoglicemija)**, li jidhru b' mod komuni hafna (jistgħu jaffettwaw lil aktar minn persuna 1 minn kull 10 persuni) jekk jintuza ma' mediċini oħra tad-dijabete li jikkawżaw ipoglicemija.
Is-sinjali ta' zokkor baxx fid-demmm:
 - roġhda, għaraq, thossok anzjuż/a hafna, tahbit tal-qalb mgħaġġel
 - thossok bil-ġuħ, uġġih ta' ras, bidla fil-vista
 - bidla fil-burdata tiegħek jew thossok konfuż/a.
 It-tabib tiegħek ser jgħidlek kif tikkura livelli baxx ta' zokkor fid-demmm u x'għandek tagħmel jekk ikollok xi wiehed mis-sinjali ta' hawn fuq.

Effetti sekondarji oħra meta tiehu Qtrilmet jinkludu:

Komuni hafna

- dardir, rimettar
- dijarea jew uġġih fl-istonku
- telf ta' aptit
- infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju inkluż:
 - infezzjoni fil-parti ta' fuq tas-sider jew tal-pulmun
 - infezzjoni tas-sinusijiet u thoss uġġih u sens ta' okkupazzjoni wara haddejk u għajnejk (sinusite)
 - imnieher jew grizmejn infjammati (nażofaringite) (is-sinjali ta' dawn jistgħu jinkludu rih jew uġġih fil-grizmejn)

Komuni

- infezzjoni ġenitali (traxx) tal-pene jew il-vaġina tiegħek (is-sinjali jistgħu jinkludu irritazzjoni, ħakk, tnixxija jew riġa mhux tas-soltu)
- uġiġħ fid-dahar
- tghaddi aktar ilma (awrina) mis-soltu jew thoss li għandek tghaddi l-ilma aktar ta' spiss
- sturdament
- gheja
- uġiġħ sever fil-ġogi (artralġja)
- uġiġħ fl-istonku u indigestjoni (dispepsja)
- rimettar, infjammazzjoni tal-istonku (gastrite)
- stonku jew musrana infjammata normalment ikkawżata minn infezzjoni (gastroenterite)
- uġiġħ ta' ras, uġiġħ fil-muskoli (mijalġja)
- bidliet fit-testijiet tal-laboratorju (bidliet fl-ammont ta' kolesterol jew xaham fid-dem, żidiet fl-ammont ta' ċelluli ħomor tad-dem fid-dem tiegħek jew tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina mill-kliewi)
- raxx
- bidliet fit-togħma
- nefha tal-idejn, tal-għekiesi jew tas-saqajn (edema periferali)

Mhux komuni

- għatx
- stitikezza
- tqum bil-lejl biex tghaddi l-awrina
- ħalq xott
- tnaqqis fil-piż
- tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, żidiet fil-kreatinina jew l-urea (li jidhru fit-testijiet tad-dem)raxx tal-ġilda li jista' jinkludi boċċi mqabbżin, irritazzjoni tal-ġilda, jew ħakk
- diffikultajiet biex ikollok jew iżżomm erezzjoni (disfunzjoni erettili)
- infezzjoni fungali
- reazzjoni allergika (ta' sensittività eċċessiva) ħafifa (raxx)
- ħakk fil-parti ġenitali (prurite ġenitali jew prurite vulvovaginali) jew skumdità meta tghaddi l-awrina

Rari ħafna

- tnaqqis fil-livelli ta' vitamina B₁₂ fid-dem
- anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied, infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- ħmura tal-ġilda (eritema), ħakk, jew raxx bil-ħakk (ħorriqija)

Mhux magħruf (ma tistax titthied stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- infafet tal-ġilda (pemfigojd bulluża)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Qtrilmet

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Folja PVC/PCTFE/alu:

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'ghadekx tuża. Dawn il-mizuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Qtrilmet

- Is-sustanzi attivi huma metformin, saxagliptin u dapagliflozin.

Qtrilmet 850 mg/2.5 mg/5 mg pilloli b'rilaxx modifikat:

- o Kull pillola fiha 850 mg ta' metformin hydrochloride, saxagliptin hydrochloride ekwivalenti għal 2.5 mg saxagliptin u dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 5 mg dapagliflozin.

Qtrilmet 1,000 mg/2.5 mg/5 mg mg pilloli b'rilaxx modifikat:

- o Kull pillola fiha 1,000 mg ta' metformin hydrochloride, saxagliptin hydrochloride ekwivalenti għal 2.5 mg saxagliptin u dapagliflozin propanediol monohydrate ekwivalenti għal 5 mg dapagliflozin.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- o qalba tal-pillola: carmellose sodium (E466) (ara sezzjoni 2 "Kontenut ta' sodium"); cellulose microcrystalline (E460i); crospovidone (E1202); hypromellose (E464), lactose (ara sezzjoni 2 "Qtrilmet fih lactose"); magnesium stearate (E470b); silica, tip dentali (E551).

- o kisja b'rita:

Qtrilmet 850 mg/2.5 mg/5 mg mg pilloli b'rilaxx modifikat:

Macrogol (E1521); poly(vinyl alcohol) (E1203); titanium dioxide (E171); talc (E553b); yellow iron oxide (E172); red iron oxide (E172); black iron oxide (E172).

Qtrilmet 1,000 mg/2.5 mg/5 mg pilloli b'rilaxx modifikat:

Macrogol (E1521); poly(vinyl alcohol) (E1203); titanium dioxide (E171); talc (E553b); yellow iron oxide (E172); black iron oxide (E172).

Kif jidher Qtrilmet u l-kontenut tal-pakkett

Qtrilmet 850 mg/2.5 mg/5 mg pilloli b'rilaxx modifikat huma pilloli beige, bikonvessi, 11 x 21 mm ovali, b'3005 imnaqqxa fuq naħa waħda.

Qtrilmet 1,000 mg/2.5 mg/5 mg pilloli b'rilaxx modifikat huma pilloli hodor, bikonvessi, 11 x 21 mm ovali, b'3002 imnaqqxa fuq naħa waħda.

Qtrilmet 850 mg/2.5 mg/5 mg pilloli b'rilaxx modifikat u Qtrilmet 1,000 mg/2.5 mg/5 mg pilloli b'rilaxx modifikat jigu f'folja. Id-daqsijiet tal-pakkett huma 14, 28, 56 u 196 pillola b'rilaxx modifikat f'folji kalendarji u 14, 28, 56, 60 u 196 pillola b'rilaxx modifikat f'folji.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq fil-pajjiż tiegħek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

Manifattur

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje

L-Iżvezja

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

România

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>