

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifisert frisetting
Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifisert frisetting

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifisert frisetting

Hver tablett inneholder 850 mg metforminhydroklorid, saksagliptinhydroklorid tilsvarende 2,5 mg saksagliptin og dapagliflozinpropandiolmonohydrat tilsvarende 5 mg dapagliflozin.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifisert frisetting

Hver tablett inneholder 1000 mg metforminhydroklorid, saksagliptinhydroklorid tilsvarende 2,5 mg saksagliptin og dapagliflozinpropandiolmonohydrat tilsvarende 5 mg dapagliflozin.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 48 mg laktose (vannfri).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett med modifisert frisetting (tablett).

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifisert frisetting

Beige, bikonveks, 11 x 21 mm oval tablett preget med 3005 på den ene siden.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifisert frisetting

Grønn, bikonveks, 11 x 21 mm oval tablett preget med 3002 på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Qtrilmet er indisert til voksne i alderen 18 år og eldre med diabetes mellitus type 2:

- for å bedre glykemisk kontroll når metformin, med eller uten sulfonylurea (SU), og enten saksagliptin eller dapagliflozin ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll.
- som allerede blir behandlet med metformin, saksagliptin og dapagliflozin.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Hver tablett inneholder en fast dose metformin, saksagliptin og dapagliflozin (se pkt. 2). Dersom ingen passende styrker av Qtrilmet er tilgjengelig, bør individuelle enkeltkomponenter brukes i stedet for kombinasjonen med modifisert frisetting.

Maksimal anbefalt daglig dose av Qtrilmet er metformin 2000 mg/ saksagliptin 5 mg/ dapagliflozin 10 mg.

Pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med metformin i kombinasjon med enten saksagliptin eller dapagliflozin

Pasienter bør få en total daglig dose av Qtrilmet tilsvarende saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg, i tillegg til den totale daglige dosen av metformin som allerede tas, eller den nærmeste terapeutiske passende dosen. Dosen tas oralt som to tabletter én gang daglig til samme tid med mat.

Bytte fra separate tabletter med metformin, saksagliptin og dapagliflozin

Pasienter som bytter fra separate tabletter med metformin, saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg til Qtrilmet bør få den samme daglige dosen av metformin, saksagliptin og dapagliflozin som allerede tas, eller den nærmeste terapeutisk passende dosen av metformin. Dosen tas oralt som to tabletter én gang daglig til samme tid med mat.

Bytte fra metformin med umiddelbar frisetting til metformin med modifisert frisetting

Hos pasienter som bytter fra metformin med umiddelbar frisetting til metformin med modifisert frisetting bør dosen av Qtrilmet tilsvare metformindosen som allerede tas, eller den nærmeste terapeutisk passende dosen (se pkt. 5.1 og 5.2).

Glemte doser

Dersom en daglig dose glemmes og det er ≥ 12 timer til neste dose, skal dosen tas. Dersom en daglig dose glemmes og det er < 12 timer til neste dose, skal den glemte dosen hoppes over, og den neste dosen tas til vanlig tid.

Spesielle populasjoner

Eldre

Siden det er mer sannsynlig at eldre pasienter (≥ 65 år) har nedsatt nyrefunksjon, bør dette legemidlet brukes med forsiktighet ved økende alder. Kontroll av nyrefunksjonen er nødvendig for å bidra til å forebygge metforminassosiert laktacidose, særlig hos eldre pasienter (se pkt. 4.3 og 4.4). Risiko for volumdepleksjon med dette legemidlet bør også tas i betraktning (se pkt. 4.4 og 5.2). På grunn av begrenset terapeutisk erfaring med dette legemidlet hos pasienter som er 75 år og eldre er oppstart av behandling i denne populasjonen ikke anbefalt.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Qtrilmet anbefales hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon, GFR 60-89 ml/min.

GFR bør måles før oppstart av behandling med metforminholdige legemidler, og deretter minst én gang årlig. Hos pasienter med økt risiko for ytterligere nedsatt nyrefunksjon og hos eldre, bør nyrefunksjonen undersøkes hyppigere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Dette legemidlet bør ikke brukes hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (pasienter med GFR < 60 ml/min (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2). Dette legemidlet er kontraindisert hos pasienter med GFR < 30 ml/min (se pkt. 4.3, 4.4, 4.8 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dette legemidlet skal ikke brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av dette legemidlet hos barn og ungdom fra 0 til < 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Qtrilmet-dosen tas oralt én gang daglig til samme tid sammen med mat for å redusere de gastrointestinale bivirkningene som er assosiert med metformin. Hver tablett skal svelges hel.

I noen tilfeller kan de inaktive stoffene i dette legemidlet skilles ut i feces som en myk, hydrert masse som kan ligne på den opprinnelige tableten.

4.3 Kontraindikasjoner

Qtrilmet er kontraindisert hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, tidligere alvorlig overfølsomhetsreaksjon, inkludert anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk og angioødem overfor enhver dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmer eller enhver natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2)-hemmer (se pkt. 4.4, 4.8 og 6.1).
- enhver type akutt metabolsk acidose (som laktacidose, diabetisk ketoacidose) (se pkt. 4.4 og 4.8).
- diabetisk precoma (se pkt. 4.4).
- alvorlig nyresvikt (GFR < 30 ml/min) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).
- akutte tilstander med potensiale til å forandre nyrefunksjonen, slik som:
 - o dehydrering
 - o alvorlig infeksjon
 - o sjokk
- akutt eller kronisk sykdom som kan forårsake vevshypoksi, slik som:
 - o hjerte- eller respirasjonssvikt
 - o nylig hjerteinfarkt
 - o sjokk
- nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).
- akutt alkoholforgiftning, alkoholisme (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Laktacidose

Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig metabolsk komplikasjon, og forekommer oftest ved akutt forverring av nyrefunksjonen eller ved kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis. Akkumulering av metformin oppstår ved akutt forverring av nyrefunksjonen og øker risikoen for laktacidose.

Ved eventuell dehydrering (kraftig diaré eller oppkast, feber eller redusert væskeinntak) bør Qtrilmet seponeres midlertidig, og det anbefales å kontakte helsepersonell.

Oppstart av behandling med legemidler som kan føre til akutt svekket nyrefunksjon (som antihypertensiva, diuretika og ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler [NSAIDs]), skal utføres med forsiktighet hos pasienter behandlet med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose er høyt alkoholinntak, leverinsuffisiens, utilstrekkelig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand som er forbundet med hypoksi, samt samtidig bruk av legemidler som kan forårsake laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er karakterisert ved acidotisk dyspné, abdominalsmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi, etterfulgt av koma. Ved mistenkelige symptomer skal pasienten slutte å ta Qtrilmet og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet (< 7,35), økt laktatnivå i plasma til over 5 mmol/l og økt aniongap og laktat/pyruvat-forhold.

Diabetisk ketoacidose

Sjeldne tilfeller av diabetisk ketoacidose (DKA), inkludert livstruende og fatale tilfeller, er rapportert hos pasienter behandlet med SGLT2-hemmere, inkludert dapagliflozin. I flere tilfeller var tilstanden atypisk med kun moderat økte blodglukoseverdier, under 14 mmol/liter. Det er ikke kjent om høyere doser av dapagliflozin gir økt sannsynlighet for DKA.

Risikoen for diabetisk ketoacidose må vurderes ved uspesifikke symptomer, som kvalme, oppkast, anoreksi, abdominalsmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienter skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose dersom disse symptomene oppstår, uavhengig av blodglukosenivået.

Behandling med Qtrilmet skal seponeres umiddelbart hos pasienter med mistenkt eller diagnostisert DKA.

Behandlingen skal avbrytes hos pasienter som er innlagt på sykehus for større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige sykdommer. Overvåking av ketoner er anbefalt hos disse pasientene. Måling av ketoner i blod foretrekkes fremfor måling i urin. Behandlingen med Qtrilmet kan gjenopptas når ketonverdiene er normale og pasientens tilstand er stabilisert.

Før oppstart med Qtrilmet skal pasientens anamnese evalueres for faktorer som kan predisponere for ketoacidose.

Pasienter som kan ha økt risiko for DKA inkluderer pasienter med en lav betacellefunksjonsreserve (f.eks. pasienter med diabetes type 2 med lavt C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller pasienter med pankreatitt i anamnesen), pasienter med tilstander som fører til begrenset matinntak eller alvorlig dehydrering, pasienter med redusert insulindose og pasienter med økt insulinbehov på grunn av akutt sykdom, kirurgi eller alkoholmisbruk. SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Reoppstart av behandling med SGLT2-hemmer hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer er ikke anbefalt, med mindre en annen tydelig utløsende faktor er påvist og løst.

Sikkerhet og effekt hos pasienter med diabetes type 1 har ikke blitt fastslått og Qtrilmet skal ikke brukes til behandling av pasienter med diabetes type 1. I studier med dapagliflozin for diabetes mellitus type 1 ble DKA rapportert med vanlig frekvens.

Overvåking av nyrefunksjon

Effekten av dapagliflozin avhenger av nyrefunksjonen, og effekten er redusert hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og sannsynligvis fraværende hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Hos personer med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (pasienter med GFR < 60 ml/min) hadde en høyere andel av personene som ble behandlet med dapagliflozin bivirkninger i form av økt kreatinin, fosfor, parathyreoideahormon (PTH) og hypotensjon, sammenlignet med placebo. Qtrilmet skal derfor ikke brukes hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (pasienter med GFR < 60 ml/min). Dette legemidlet har ikke blitt undersøkt ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min) eller ved terminal nyresykdom (ESRD).

Metformin skilles ut gjennom nyrene, og moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon øker risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4).

Nyrefunksjon bør undersøkes:

- før oppstart av behandling med dette legemidlet, og deretter regelmessig (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).
- før oppstart av samtidig administrerte legemidler som kan redusere nyrefunksjonen, og deretter periodisk (se pkt. 4.5).

- minst 2 til 4 ganger årlig ved nyrefunksjon med GFR-nivå som nærmer seg moderat nedsatt nyrefunksjon, og hos eldre. Behandlingen bør seponeres dersom nyrefunksjonen faller under $GFR < 60$ ml/min.

Metformin er kontraindisert hos pasienter med GFR på < 30 ml/min, og denne behandlingen bør seponeres midlertidig dersom det foreligger tilstander som endrer nyrefunksjonen (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon hos eldre pasienter forekommer hyppig og asymptomatisk. Spesiell forsiktighet bør utvises i situasjoner der nyrefunksjonen kan bli nedsatt, for eksempel ved oppstart av antihypertensiv eller diuretisk behandling, eller ved oppstart av behandling med et NSAID.

Bruk hos pasienter med risiko for volumdepleksjon, hypotensjon og/eller elektrolyttubalanse

På grunn av virkningsmekanismen til dapagliflozin øker Qtrilmet diuresen som er forbundet med en liten reduksjon av blodtrykket (se pkt. 5.1), noe som kan være mer uttalt hos pasienter med svært høye blodglukosekonsentrasjoner.

Dette legemidlet er ikke anbefalt for bruk hos pasienter med risiko for volumdepleksjon (f.eks. som får loop-diuretika) (se pkt. 4.5) eller som er volumdepleterte, f.eks. på grunn av akutt sykdom (slik som akutt gastrointestinal sykdom med kvalme, oppkast eller diaré).

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter der dapagliflozin-indusert fall i blodtrykket kan utgjøre en risiko, slik som pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom, pasienter som får behandling med antihypertensiva og som tidligere har hatt hypotensjon, eller eldre pasienter.

I tilfelle mellomliggende tilstander som kan medføre volumdepleksjon hos pasienter som får Qtrilmet, anbefales det grundig kontroll av volumstatus (f.eks. fysisk undersøkelse, blodtrykksmålinger, laborietester, inkludert hematokrit) og elektrolytter. Det anbefales midlertidig seponering av behandlingen med dette legemidlet hos pasienter som utvikler volumdepleksjon inntil depleksjonen er korrigert (se pkt. 4.8).

Akutt pankreatitt

Bruk av DPP-4-hemmere har blitt assosiert med en risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Pasienter bør informeres om de karakteristiske symptomene på akutt pankreatitt: vedvarende, kraftig abdominalsmerter. Hvis det er mistanke om pankreatitt skal dette legemidlet seponeres. Ved bekreftet akutt pankreatitt skal behandlingen ikke gjenopptas. Det skal utvises forsiktighet hos pasienter med tidligere pankreatitt.

Erfaring etter markedsføring av saksagliptin: akutt pankreatitt har vært spontanrapportert som bivirkning.

Nekrotiserende fasciitt i perineum (Fourniers gangren)

Tilfeller av nekrotiserende fasciitt i perineum (også kjent som Fourniers gangren) etter markedsføring, har blitt rapportert hos kvinnelige og mannlige pasienter som har brukt SGLT2-hemmere (se pkt. 4.8). Dette er en sjelden, men alvorlig og potensielt livstruende tilstand som krever umiddelbar kirurgisk intervensjon og behandling med antibiotika.

Pasienter bør rådes til å oppsøke lege dersom de opplever en kombinasjon av symptomer som smerte, ømhet, erytem, eller hevelse i genital- eller perinealområdet, med feber eller malaise. Vær oppmerksom på at enten urogenital infeksjon eller perineal abscess kan innlede nekrotiserende fasciitt. Hvis Fourniers gangren mistenkes, bør Qtrilmet seponeres og umiddelbar behandling (inkludert antibiotika og kirurgisk debridement) igangsettes.

Overfølsomhetsreaksjoner

Erfaring etter markedsføring av saksagliptin, inkludert spontanrapporter og kliniske studier, har vist følgende bivirkninger ved bruk av saksagliptin: alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk og angioødem. Hvis det er mistanke om en alvorlig overfølsomhetsreaksjon skal behandling med Qtrilmet seponeres. Hendelsen skal vurderes og alternativ diabetesbehandling bør settes i gang (se pkt. 4.8).

Urinveisinfeksjoner

Behandling med SGLT2-hemmere øker risikoen for urinveisinfeksjoner (se pkt. 4.8). Pasienter med tegn og symptomer på urinveisinfeksjoner skal undersøkes og raskt behandles når dette er indisert.

Etter markedsføring har det vært rapporter om alvorlige urinveisinfeksjoner, inkludert urosepsis og pyelonefritt som krever sykehusinnleggelse, hos pasienter som får dapagliflozin og andre SGLT2-hemmere. Midlertidig seponering av behandlingen bør vurderes under behandling av pyelonefritt eller urosepsis.

Eldre

Det er mer sannsynlig at eldre pasienter har nedsatt nyrefunksjon, og de kan ha større risiko for volumdepleksjon. I tillegg er det mer sannsynlig at eldre pasienter behandles med antihypertensiver som kan forårsake volumdepleksjon og/eller forandringer i nyrefunksjon [f.eks. angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-hemmere) og angiotensin II type 1 reseptorblokkere (ARB)]. Det bør derfor tas hensyn til nyrefunksjon og risikoen for volumdepleksjon før oppstart av behandling med Qtrilmet. De samme anbefalingene om monitorering av nyrefunksjon gjelder eldre pasienter, som for alle pasienter (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Hos personer ≥ 65 år hadde en større andel av personene som ble behandlet med dapagliflozin bivirkninger relatert til volumdepleksjon og nedsatt nyrefunksjon eller nyresvikt, sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8).

Hudlidelser

Ulcerøse og nekrotiske hudlesjoner er rapportert på ekstremitetene hos aper i prekliniske toksikologistudier med saksagliptin (se pkt. 5.3). Det ble ikke observert en økt forekomst av hudlesjoner i kliniske studier med saksagliptin. I rapporter etter markedsføring er utslett beskrevet i gruppen av DPP-4-hemmere. Utslett er også sett som en bivirkning av dette legemidlet (se pkt. 4.8). I tråd med rutinemessig oppfølging av diabetespasienter er det derfor anbefalt med monitorering av hudlidelser, som blemmer, sår eller utslett.

Bulløs pemfigoid

Tilfeller av bulløs pemfigoid med behov for sykehusinnleggelse har vært rapportert etter markedsføring ved bruk av DPP4-hemmere, inkludert saksagliptin. I de rapporterte tilfellene har pasientene vanligvis respondert på topikal eller systemisk immunsuppressiv behandling og seponering av DPP4-hemmeren. Dersom en pasient utvikler blemmer eller erosjoner ved behandling med saksagliptin, og det mistenkes bulløs pemfigoid, skal dette legemidlet seponeres, og henvisning til dermatolog bør vurderes for diagnose og hensiktsmessig behandling (se pkt. 4.8).

Hjertesvikt

Erfaring med NYHA-klasse I-II er begrenset for dapagliflozin. Det finnes ingen erfaring fra kliniske studier med dapagliflozin i NYHA-klasse III-IV. Erfaring med NYHA-klasse III-IV er begrenset for saksagliptin.

I SAVOR-studien ble det sett en liten økning i antall sykehusinnleggelser på grunn av hjertesvikt hos pasienter som ble behandlet med saksagliptin sammenlignet med placebo, selv om en årsakssammenheng ikke er fastslått (se pkt. 5.1). Tilleggsanalyser tydet ikke på forskjellig effekt mellom NYHA-klasser.

Forsiktighet er påkrevd dersom Qtrilmet brukes hos pasienter med kjente risikofaktorer for sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt, som tidligere hjertesvikt eller moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Pasientene bør informeres om de karakteristiske symptomene på hjertesvikt, og om å rapportere slike symptomer umiddelbart.

Artralgi

Leddsmerter, som kan være alvorlige, er rapportert etter markedsføring av DPP-4-hemmere (se pkt. 4.8). Pasienter opplevde at symptomene avtok etter seponering av legemidlet, og noen opplevde at symptomene kom tilbake ved gjenopptak av den samme eller en annen DPP-4-hemmer. Symptomer kan oppstå raskt etter oppstart av behandling, eller etter langtidsbehandling. Dersom en pasient har alvorlige leddsmerter bør videre behandling vurderes individuelt.

Immunosupprimerte pasienter

Immunosupprimerte pasienter, for eksempel pasienter som har gjennomgått organtransplantasjon eller pasienter med diagnosen humant immunsviktsyndrom, har ikke blitt studert i det kliniske programmet for saksagliptin. Effekt- og sikkerhetsprofilen for Qtrilmet hos disse pasientene er ikke fastslått.

Amputasjoner av nedre ekstremiteter

Det er observert en økning i tilfeller av amputasjoner av nedre ekstremiteter (hovedsakelig av tær) i pågående kliniske langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer. Det er ikke kjent om dette er en klasseeffekt. Som for alle pasienter med diabetes er det viktig å gi pasientene råd om rutinemessig forebyggende fotpleie.

Bruk sammen med insulin og insulinsekretagoger som er kjent for å forårsake hypoglykemi

Hver for seg kan både saksagliptin og dapagliflozin øke risikoen for hypoglykemi når de kombineres med insulin eller insulinsekretagoger (sulfonylurea). Hypoglykemi oppstår vanligvis ikke hos pasienter som får kun metformin, men kan oppstå ved samtidig bruk av andre glukosesenkende midler. En lavere dose av insulin eller insulinsekretagog kan derfor være nødvendig for å redusere risikoen for hypoglykemi når disse midlene brukes i kombinasjon med Qtrilmet (se pkt. 4.5 og 4.8).

Kirurgi

Qtrilmet må seponeres idet det skal utføres kirurgi under generell, spinal eller epidural anestesi. Behandlingen kan gjenopptas tidligst 48 timer etter operasjonen eller etter gjenopptatt oral ernæring, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil.

Administrering av joderte kontrastmidler

Intravaskulær administrering av joderte kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan resultere i akkumulering av metformin og økt risiko for laktacidose. Qtrilmet skal seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil (se pkt. 4.2 og 4.5).

Økt hematokrit

Hematokritøkning ble observert med dapagliflozinbehandling (se pkt. 4.8). Det må derfor utvises forsiktighet hos pasienter som allerede har økt hematokrit.

Laboratorieevaluering av urin

På grunn av virkningsmekanismen vil pasienter som bruker dapagliflozin teste positivt på glukose i urinen.

Bruk hos pasienter som behandles med pioglitazon

Selv om det ikke er en sannsynlig årsakssammenheng mellom dapagliflozin og blærekreft (se pkt. 4.8 og 5.3) så er, som et forebyggende tiltak, Qtrilmet ikke anbefalt til bruk hos pasienter som samtidig behandles med pioglitazon. Tilgjengelige epidemiologiske data for pioglitazon tyder på en liten økning i risikoen for blærekreft hos diabetespasienter som behandles med pioglitazon.

Bruk sammen med potente CYP3A4-induktorer

Bruk av CYP3A4-induktorer som glukokortikoider, beta-2-agonister, diuretika, karbamazepin, deksametason, fenobarbital, fenytoin og rifampicin kan redusere den glukosesenkende effekten av Qtrilmet. Glykemisk kontroll bør vurderes, særlig i begynnelsen, når det brukes samtidig med en potent CYP3A4/5-induktor (se pkt. 4.5).

Interferens med analyse av 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Overvåkning av glykemisk kontroll ved analyse av 1,5-AG er ikke anbefalt, ettersom analyser av 1,5-AG er upålitelige til å vurdere glykemisk kontroll hos pasienter som tar SGLT2-hemmere. Bruk av alternative metoder for å overvåke glykemisk kontroll er anbefalt.

Laktose

Tablettene inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har blitt utført med de individuelle virkestoffene i Qtrilmet.

Farmakodynamiske interaksjoner

Samtidig bruk anbefales ikke

Alkohol

Alkoholforgiftning er forbundet med økt risiko for laktacidose, spesielt ved faste, underernæring/feilernæring eller nedsatt leverfunksjon, på grunn av virkestoffet metformin i dette legemidlet (se pkt. 4.4). Inntak av alkohol og legemidler som inneholder alkohol bør unngås.

Joderte kontrastmidler

Intravaskulær administrering av joderte kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som resulterer i akkumulering av metformin og økt risiko for laktacidose. Qtrilmet skal seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kombinasjoner som krever forholdsregler for bruk

Glukokortikoider (gitt systemisk og lokalt), beta-2-agonister og diuretika har en hyperglykemisk egenaktivitet. Pasienten bør informeres, og det bør gjennomføres hyppigere kontroll av blodglukose, spesielt i begynnelsen av behandlingen med slike legemidler, samt observeres for tap av

blodglukosekontroll eller hypoglykemi. Dersom det er nødvendig, bør dosen av det glukosesenkende legemidlet justeres under behandlingen med det andre legemidlet og når det seponeres.

Noen legemidler kan påvirke nyrefunksjonen negativt og gi økt risiko for laktacidose, f.eks. NSAIDs, inkludert selektive cyklooksigenase-2-hemmere (COX II-hemmere), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika, spesielt loop-diuretika. Ved oppstart eller bruk av slike legemidler i kombinasjon med metformin, er nøye overvåking av nyrefunksjonen nødvendig.

Diuretika

Dapagliflozin kan forsterke den diuretiske effekten av tiazid og loop-diuretika, og kan øke risikoen for dehydrering og hypotensjon (se pkt. 4.4).

Bruk sammen med legemidler som er kjent for å forårsake hypoglykemi

Hver for seg kan saksagliptin og dapagliflozin øke risikoen for hypoglykemi når de kombineres med insulin eller et insulinsekretagog. Hypoglykemi oppstår vanligvis ikke hos pasienter som får kun metformin, men kan oppstå ved samtidig bruk av andre glukosesenkende midler. En lavere dose av insulin eller insulinsekretagog kan derfor være nødvendig for å redusere risikoen for hypoglykemi når disse midlene brukes i kombinasjon med Qtrilmet (se pkt. 4.4 og 4.8)

Farmakokinetiske interaksjoner

Metformin

Metformin utskilles uendret i urinen. Ingen metabolitter har blitt identifisert hos mennesker.

Saksagliptin

Metabolismen av saksagliptin skjer primært via cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozin

Metabolismen av dapagliflozin skjer primært via glukuronidkonjugering mediert av uridindifosfat (UDP) glukuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

Effekt av andre legemidler på metformin, saksagliptin eller dapagliflozin

Metformin

Ingen klinisk relevante interaksjoner har blitt identifisert.

Saksagliptin

Bruk av saksagliptin sammen med CYP3A4/5-induktorer andre enn rifampicin (som karbamazepin, deksametason, fenobarbital og fenytoin) har ikke blitt undersøkt, og kan føre til nedsatt plasmakonsentrasjon av saksagliptin og økt konsentrasjon av dets hovedmetabolitt. Glykemisk kontroll bør vurderes nøye når saksagliptin brukes samtidig med en potent CYP3A4/5-induktor.

Samtidig administrering av saksagliptin og den potente CYP3A4/5-induktoren rifampicin reduserte C_{maks} og AUC for saksagliptin med henholdsvis 53 % og 76 %. Eksponeringen av den aktive metabolitten og hemming av plasma DPP-4-aktiviteten over et doseintervall ble ikke påvirket av rifampicin (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering av saksagliptin og den moderate CYP3A4/5-hemmeren diltiazem økte C_{maks} og AUC for saksagliptin med henholdsvis 63 % og 2,1 ganger, og de tilsvarende verdiene for den aktive metabolitten ble redusert med henholdsvis 44 % og 34 %. Disse farmakokinetiske effektene er ikke klinisk relevante, og krever ikke dosejustering.

Samtidig administrering av saksagliptin og den potente CYP3A4/5-hemmeren ketokonazol økte C_{maks} og AUC for saksagliptin med henholdsvis 62 % og 2,5 ganger, og de tilsvarende verdiene for den aktive metabolitten ble redusert med henholdsvis 95 % og 88 %. Disse farmakokinetiske effektene er ikke klinisk relevante, og krever ikke dosejustering.

I studier utført hos friske personer ble ikke farmakokinetikken til verken saksagliptin eller hovedmetabolitten i betydelig grad endret av dapagliflozin, metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoksin, diltiazem, simvastatin, omeprazol, antacida eller famotidin.

Dapagliflozin

Etter samtidig administrering av dapagliflozin og rifampicin (en induktor av uridin 5-difosfoglukuronosyltransferase [UGT] og CYP3A4/5) ble det observert en 22 % reduksjon i systemisk dapagliflozineksponering (AUC), men det var ingen klinisk relevant effekt på 24-timers glukoseekskresjon i urinen. Det er ikke anbefalt noen dosejustering. En klinisk relevant effekt med andre induktorer (f.eks. karbamazepin, fenytoin og fenobarbital) er ikke forventet.

Etter samtidig administrering av dapagliflozin og mefenamsyre (en hemmer av UGT-1A9) ble det sett en 55 % økning i systemisk eksponering av dapagliflozin, men det var ingen klinisk relevant effekt på 24-timers glukoseekskresjon i urinen.

Farmakokinetikken til dapagliflozin ble ikke endret i betydelig grad av saksagliptin, metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, voglibose, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan eller simvastatin.

Effekten av metformin, saksagliptin eller dapagliflozin på andre legemidler

Metformin

Organiske kationstransportører (OCT)

Metformin er et substrat for både OCT1- og OCT2-transportører.

Samtidig bruk av metformin med:

- hemmere av OCT1 (som for eksempel verapamil) kan redusere effekten av metformin.
- induktorer av OCT1 (som for eksempel rifampicin) kan øke gastrointestinal absorpsjon og effekten av metformin.
- hemmere av OCT2 (som for eksempel cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol) kan redusere renal utskillelse av metformin og dermed føre til økt plasmakonsentrasjon av metformin.
- hemmere av både OCT1 og OCT2 (som for eksempel krizotinib, olaparib) kan endre effekt og renal utskillelse av metformin.

Forsiktighet bør utvises når disse legemidlene brukes samtidig med metformin, spesielt hos pasienter med redusert nyrefunksjon, siden plasmakonsentrasjonen av metformin kan øke (se pkt. 4.4).

Saksagliptin

Saksagliptin endret ikke farmakokinetikken til dapagliflozin, metformin, glibenklamid (et CYP2C9-substrat), pioglitazon, (et CYP2C8-[hoved]- og CYP3A4-[minor]-substrat), digoksin (et P-gp-substrat), simvastatin (et CYP3A4-substrat), virkestoffene i en kombinasjons-p-pille (etinylostradiol og norgestimát), diltiazem eller ketokonazol i betydelig grad.

Dapagliflozin

I interaksjonsstudier utført hos friske personer, hovedsakelig ved bruk av enkeltdosedesign, endret ikke dapagliflozin farmakokinetikken til saksagliptin, metformin, pioglitazon (et CYP2C8-[hoved]- og CYP3A4-[minor]-substrat), sitagliptin, glimepirid (et CYP2C9-substrat), hydroklortiazid, bumetanid, valsartan, digoksin (et P-gp-substrat) eller warfarin (S-warfarin, et CYP2C9-substrat) eller de antikoagulerende effektene av warfarin målt med INR. Kombinasjon av en enkeltdose dapagliflozin på 20 mg og simvastatin (et CYP3A4-substrat) førte til en 19 % økning i AUC for simvastatin og en 31 % økning i AUC for simvastatinsyre. Økningen i eksponering av simvastatin og simvastatinsyre anses ikke å være klinisk relevant.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bruken av dette legemidlet eller dets komponenter (metforminhydroklorid, saksagliptin og dapagliflozin) er ikke blitt undersøkt hos gravide kvinner. Dyrestudier med saksagliptin har vist reproduksjonstoksisitet ved høye doser (se pkt. 5.3). Studier med rotter som ble behandlet med dapagliflozin har vist toksisitet i nyrer under utvikling i tidsperioden tilsvarende andre og tredje trimesteret av human graviditet (se pkt. 5.3). En begrenset mengde data fra bruk av metformin hos gravide kvinner indikerer ingen økt risiko for medfødte misdannelser. Dyrestudier med metformin indikerer ingen skadelige effekter med hensyn til graviditet, embryo- eller fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Qtrilmet skal ikke brukes under graviditet. Hvis graviditet påvises skal behandlingen med dette legemidlet seponeres.

Det anbefales ikke å behandle diabetes med dette legemidlet når pasienten planlegger å bli gravid eller under graviditeten. Insulin bør benyttes for å opprettholde blodglukosenivået så nært opp til det normale som mulig for å redusere risikoen for misdannelser hos fosteret som er forbundet med unormale blodglukosenivåer.

Amming

Metformin skilles ut i små mengder i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Det er ikke kjent om saksagliptin og dapagliflozin og/eller deres metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist at saksagliptin og/eller metabolitten skilles ut i melk. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av dapagliflozin/metabolitter i melk, samt farmakologisk medierte effekter hos diende avkom (se pkt. 5.3).

Dette legemidlet skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Effekten av dette legemidlet eller dets komponenter (metforminhydroklorid, saksagliptin og dapagliflozin) på fertilitet hos mennesker er ikke undersøkt. Effekt på fertilitet ble observert ved bruk av saksagliptin hos hannrotter og hunnrotter ved høye doser som ga synlige tegn på toksisitet (se pkt. 5.3). Hos hannrotter og hunnrotter viste dapagliflozin ingen effekt på fertilitet ved noen undersøkt dose. For metformin har dyrestudier ikke vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Qtrilmet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Ved bilkjøring eller bruk av maskiner bør det tas hensyn til at det er rapportert om svimmelhet i studier med saksagliptin. I tillegg bør pasienter gjøres oppmerksom på risikoen for hypoglykemi dersom dette legemidlet brukes i kombinasjon med andre glukosesenkende legemidler som er kjent for å forårsake hypoglykemi (f.eks. insulin og sulfonyleureapreparater).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene assosiert med Qtrilmet er øvre luftveisinfeksjoner (svært vanlige), hypoglykemi når det brukes sammen med SU (svært vanlige), gastrointestinale symptomer (svært vanlige) og urinveisinfeksjoner (vanlige). Diabetisk ketoacidose kan forekomme i sjeldne tilfeller og laktacidose kan forkomme i svært sjeldne tilfeller (se pkt. 4.4).

Sikkerhetsprofilen til den kombinerte bruken av metformin, saksagliptin og dapagliflozin er sammenlignbar med bivirkningene som ble identifisert for de respektive enkeltkomponentene.

Bivirkningstabell

Sikkerhetsprofilen er basert på den samlede analysen av tre placebokontrollerte fase 3-studier med 1169 pasienter i opptil 52 uker der 492 pasienter fikk kombinasjonen saksagliptin 5 mg, dapagliflozin 10 mg pluss metformin (se pkt. 5.1). Supplerende sikkerhetsdata inkluderer kliniske studier, sikkerhetsstudier etter markedsføring og erfaring etter markedsføring med enkeltkomponentene. Bivirkningene knyttet til Qtrilmet er listet opp i tabell 1. Bivirkninger er listet opp i henhold til organklasser (SOC) og frekvens. Frekvenskategoriene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\geq 1/100\,000$ til $< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Samlede bivirkninger for Qtrilmet

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige ^A	Mindre vanlige ^B	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon ^{¶1}	Urinveisinfeksjon ^{¶2} , vulvovaginitt, balanitt og relatert genital infeksjon ^{¶3} , gastroenteritt ^{¶D}	Soppinfeksjon [#]		Nekrotiserende fasciitt i perineum (Fourniers gangren) ^{¶C,7}	
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhetsreaksjoner ^{¶C}	Anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk ^{¶C}		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypoglykemi ^{D,¶} (ved bruk sammen med SU)	Dyslipidemi ^{¶4}	Volumdepleksjon [#] , tørste [#]	Diabetisk ketoacidose ^{¶H,7}	Laktacidose [§] , Vitamin B ₁₂ -mangel ^{§G}	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine [¶] , svimmelhet [¶]				
Gastro-intestinale sykdommer	Gastro-intestinale symptomer ^{§F}	Dyspepsi ^{D,¶} , gastritt ^{D,¶} , smaksforstyrrelse [§]	Obstipasjon [#] , munntørrehet [#] , pankreatitt ^{¶C}			
Sykdommer i lever og galleveier					Leverfunksjons sykdommer [§] , hepatitt [§]	
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri [#] , polyuri ^{#D,5}	Nokturi [#] , nedsatt nyrefunksjon [#]			
Hud- og underhudsykdommer		Utslett ^{¶6}	Dermatitt ^{¶C} , pruritus ^{¶C} , urticaria ^{¶C}	Angioødem ^{¶C}	Erytem [§]	Bulløs pemfigoid ^{C,7}
Sykdommer i muskler,		Artralgi [□] , ryggsmarter [#] , myalgi ^{D,□}				

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige ^A	Mindre vanlige ^B	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
bindevev og skjelett						
Lidelser i kjønns-organer og bryst-sykdommer			Erekttil dysfunksjon [□] , genital pruritus [#] , vulvovaginal pruritus [#]			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue ^{¶D} , perifert ødem ^{¶D}				
Undersøkelser		Redusert renal kreatininclearance [#] , økt hematokrit ^{#E}	Økt blodkreatinin [#] , økt blodurea [#] , vektnedgang [#]			

Bivirkning rapportert for dapagliflozin.

¶ Bivirkning rapportert for saksagliptin.

§ Bivirkning rapportert for metformin.

□ Bivirkning rapportert for kombinasjonen av saksagliptin og metformin.

^A Bivirkninger, med unntak av smaksforstyrrelse, rapportert hos $\geq 2\%$ av personene behandlet med kombinasjonen av saksagliptin + dapagliflozin + metformin i den samlede sikkerhetsanalysen, eller hvis rapportert hos $< 2\%$ i den samlede sikkerhetsanalysen var de basert på de individuelle enkeltkomponentdataene.

^B Frekvenser for alle mindre vanlige bivirkninger var basert på de individuelle enkeltkomponentdataene.

^C Bivirkning som stammer fra overvåkningsdata av saksagliptin eller dapagliflozin etter markedsføring.

^D Bivirkninger ble rapportert hos $\geq 2\%$ av personene med én av enkeltkomponentene, og $\geq 1\%$ mer enn placebo, men ikke i den samlede sikkerhetsanalysen.

^E Hematokritverdier $> 55\%$ ble rapportert hos $1,3\%$ av personene som ble behandlet med dapagliflozin 10 mg sammenlignet med $0,4\%$ av personene som fikk placebo.

^F Gastrointestinale symptomer (inkludert undertermer som kvalme, oppkast, diaré, abdominalsmerter og tap av appetitt) opptrer hyppigst under behandlingsstart, og går i de fleste tilfeller over av seg selv.

^G Langvarig behandling med metformin er forbundet med en reduksjon i vitamin B₁₂-absorpsjon, som i svært sjeldne tilfeller kan føre til kliniske signifikant vitamin B₁₂-mangel. Denne etiologien bør tas i betraktning dersom en pasient får megaloblastisk anemi.

^H Sett i studier på kardiovaskulære utfall ved behandling med dapagliflozin hos pasienter med diabetes type 2. Frekvensen er basert på årlig forekomst.

¹ Øvre luftveisinfeksjon omfatter følgende foretrukne termer: nasofaryngitt, influensa, øvre luftveisinfeksjon, faryngitt, rhinitt, sinusitt, bakteriell faryngitt, tonsillitt, akutt tonsillitt, laryngitt, viral faryngitt og viral øvre luftveisinfeksjon.

² Urinveisinfeksjon omfatter følgende foretrukne termer: urinveisinfeksjon, *Escherichia* urinveisinfeksjon, pyelonefritt og prostatitt.

³ Vulvovaginitt, balanitt og relatert genital infeksjon omfatter følgende foretrukne termer: vulvovaginal mykotisk infeksjon, balanopostitt, genital soppinfeksjon, vaginalinfeksjon og vulvovaginitt.

⁴ Dyslipidemi omfatter følgende foretrukne termer: dyslipidemi, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi og hypertriglyseridemi.

⁵ Polyuri omfatter følgende foretrukne termer: polyuri og pollakisuri.

⁶ Utslett ble rapportert under bruk etter markedsføring av saksagliptin og dapagliflozin. Foretrukne termer rapportert i kliniske studier med dapagliflozin, nevnt etter frekvens, inkluderte: utslett, generalisert utslett, pruritisks utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, pustulært utslett, vesikulært utslett og erytematøst utslett.

⁷ Se pkt. 4.4.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypoglykemi

I den samlede sikkerhetsanalysen var den totale forekomsten av hypoglykemi (alle rapporterte hendelser, inkludert de med FPG ved sentralt laboratorium på $\leq 3,9$ mmol/l) 2,0 % hos pasienter behandlet med dapagliflozin 10 mg og saksagliptin 5 mg pluss metformin (kombinasjonsbehandling), 0,6 % i gruppen som fikk saksagliptin pluss metformin og 2,3 % i gruppen som fikk dapagliflozin pluss metformin.

I en 24 ukers studie som sammenlignet kombinasjonen av saksagliptin og dapagliflozin pluss metformin med eller uten SU med insulin pluss metformin med eller uten SU, var den totale forekomstraten av hypoglykemi hos pasienter uten en bakgrunnsbehandling med SU 12,7 % for kombinasjonen sammenlignet med 33,1 % for insulin. Den totale forekomstraten av hypoglykemi i to 52-ukers studier som sammenlignet kombinasjonsbehandlingen med glimepirid (SU) var for den 1. studien 4,2 % for kombinasjonsbehandlingen versus 27,9 % for glimepirid pluss metformin versus 2,9 % for dapagliflozin pluss metformin, og for den 2. studien 18,5 % for kombinasjonsbehandlingen versus 43,1 % for glimepirid pluss metformin.

Volumdeplesjon

I den samlede sikkerhetsanalysen reflekterte hendelser knyttet til volumdeplesjon (hypotensjon, dehydrering og hypovolemi) bivirkningene til dapagliflozin, og ble rapportert hos to personer (0,4 %) i gruppen med saksagliptin pluss dapagliflozin pluss metformin (en alvorlig bivirkning [SAE] med synkope og en bivirkning med redusert urinproduksjon) og hos 3 personer (0,9 %) i gruppen med dapagliflozin pluss metformin (2 bivirkninger med synkope og 1 med hypotensjon).

Redusert nyrefunksjon

Kombinasjonen metformin/saksagliptin/dapagliflozin: I den samlede sikkerhetsanalysen for Qtrilmet var forekomsten av bivirkninger relatert til redusert nyrefunksjon 2,0 % hos personene i gruppen med saksagliptin pluss dapagliflozin pluss metformin, 1,8 % hos personene i gruppen med saksagliptin pluss metformin og 0,6 % hos personene i gruppen med dapagliflozin pluss metformin. Personer med bivirkninger i form av redusert nyrefunksjon hadde lavere gjennomsnittlige eGFR-verdier ved baseline på 61,8 ml/min/1,73 m², sammenlignet med 93,6 ml/min/1,73 m² i den generelle populasjon. De fleste hendelsene ble ansett som ikke-alvorlige, lette eller moderate i intensitet, og gikk over. Endringen i gjennomsnittlig eGFR fra baseline ved uke 24 var -1,17 ml/min/1,73 m² i gruppen med saksagliptin pluss dapagliflozin pluss metformin, -0,46 ml/min/1,73 m² med saksagliptin pluss metformin og 0,81 ml/min/1,73 m² med dapagliflozin pluss metformin.

Dapagliflozin: Bivirkninger relatert til økt kreatinin har vært rapportert for dapagliflozin som enkeltkomponent. Kreatininøkningene var som regel forbigående ved fortsatt behandling eller reversible etter seponering av behandlingen.

Vulvovaginitt, balanitt og relaterte genitale infeksjoner

Bivirkningene som er rapportert i form av vulvovaginitt, balanitt og relaterte genitale infeksjoner fra samlede sikkerhetsanalyser reflekterer sikkerhetsprofilen til dapagliflozin. Bivirkninger i form av genital infeksjon ble rapportert hos 3,0 % i gruppen med saksagliptin pluss dapagliflozin pluss metformin, hos 0,9 % i gruppen med saksagliptin pluss metformin og hos 5,9 % av personene i gruppen med dapagliflozin pluss metformin. De fleste bivirkningene i form av genital infeksjon ble rapportert hos kvinner (84 % av personene med en genital infeksjon). De var milde eller moderate i intensitet, forekom én gang, og de fleste pasientene fortsatte med behandlingen.

Nekrotiserende fasciitt i perineum (Fourniers gangren)

Tilfeller av Fourniers gangren har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter som behandles med SGLT2-hemmere, inkludert dapagliflozin (se pkt. 4.4).

I studien på dapagliflozin og kardiovaskulære utfall med 17 160 pasienter med diabetes mellitus type 2 og en median eksponeringstid på 48 måneder, ble det rapportert totalt 6 tilfeller av Fourniers gangren. Ett i dapagliflozin-gruppen og 5 i placebogruppen.

Diabetisk ketoacidose

I studien på dapagliflozin og kardiovaskulære utfall med en median eksponeringstid på 48 måneder, ble tilfeller av DKA rapportert hos 27 pasienter i gruppen som fikk 10 mg dapagliflozin og 12 pasienter i placebogruppen. Hendelsene inntraff jevnt fordelt utover i studieperioden. Av de 27 pasientene som fikk DKA i dapagliflozin-gruppen, ble 22 samtidig behandlet med insulin da hendelsen inntraff. Utløsende faktorer for DKA var som forventet i en diabetes mellitus type 2-populasjon (se pkt. 4.4).

Urinveisinfeksjoner

I den samlede sikkerhetsanalysen var urinveisinfeksjon (UVI) jevnt fordelt mellom de 3 behandlingsgruppene: 5,7 % i gruppen med saksagliptin pluss dapagliflozin pluss metformin, 7,4 % i gruppen med saksagliptin pluss metformin og 5,6 % i gruppen med dapagliflozin pluss metformin. Én pasient i gruppen med saksagliptin pluss dapagliflozin pluss metformin fikk en alvorlig bivirkning i form av pyelonefritt og seponerte behandlingen. De fleste bivirkningene i form av urinveisinfeksjon ble rapportert hos kvinner (81 % av personene med UVI), alle var lette eller moderate i intensitet, forekom én gang og de fleste pasientene fortsatte med behandlingen.

Maligniteter

Kombinasjon av saksagliptin/dapagliflozin: Maligne og uspesifiserte neoplasmer ble rapportert hos 3 individer inkludert i den samlede sikkerhetsanalysen. Dette inkluderte bivirkninger i form av gastrisk neoplasme, kreft i bukspyttkjertelen med levermetastaser og invasivt duktalt brystkarsinom i gruppen med saksagliptin pluss dapagliflozin pluss metformin. Tatt i betraktning den korte latenstiden mellom første legemiddeleksponering og tumordiagnosen er en årsakssammenheng med en spesifikk tumortype ansett som lite sannsynlig.

Dapagliflozin: I sammenslutningen av 21 aktive- og placebokontrollerte studier var den totale andelen personer med maligne eller uspesifiserte tumorer tilsvarende hos dem som ble behandlet med dapagliflozin (1,50 %) og placebo/komparator (1,50 %), og det var ingen tegn på karsinogenisitet eller mutagenisitet i data fra dyr (se pkt. 5.3). Ved vurdering av tumortilfellene som oppsto i ulike organsystemer var den relative risikoen assosiert med dapagliflozin over 1 for enkelte tumorer (blære, prostata, bryst) og under 1 for andre (f.eks. blod og lymfe, ovarie, nyresystemet) og resulterte ikke i en overordnet økt tumorrisiko forbundet med dapagliflozin. Den økte/reduerte risikoen var ikke statistisk signifikant for noe organsystem. Tatt i betraktning manglende tumorfunn i prekliniske studier så vel som den korte latenstiden mellom første legemiddeleksponering og tumordiagnosen er en årsakssammenheng ansett som lite sannsynlig. Den numeriske ubalansen i bryst-, blære- og prostatatumorer må vurderes med forsiktighet, og vil bli undersøkt videre i studier etter markedsføring.

Laboratoriefunn

Reduksjon i antall lymfocytter

Saksagliptin: På tvers av kliniske studier i saksagliptinprogrammet ble det observert en liten reduksjon i absolutt antall lymfocytter, ca. 100 celler/mikroliter sammenlignet med placebo. Gjennomsnittlig absolutt antall lymfocytter forble stabilt ved daglig dosering med en varighet på opptil 102 uker. Denne reduksjonen i gjennomsnittlig absolutt antall lymfocytter var ikke forbundet med klinisk relevante bivirkninger.

Lipider

Samlede data fra behandlingsarmene med saksagliptin og dapagliflozin pluss metformin i de 3 individuelle studiene viste tendenser til gjennomsnittlig prosentvis økning fra baseline (avrundet til nærmeste tidel) i totalkolesterol (total-C) (varierer fra 0,4 % til 3,8 %) LDL-C (varierer fra 2,1 % til 6,9 %) og HDL-C (varierer fra 2,3 % til 5,2 %) sammen med gjennomsnittlig prosentvis reduksjon fra baseline i triglyserider (varierer fra -3,0 % til -10,8 %).

Spesielle populasjoner

Eldre

Av de 1169 personene som er behandlet i de samlede sikkerhetsdataene fra de 3 kliniske studiene var 1007 personer (86,1 %) i alderen < 65 år, 162 personer (13,9 %) var i alderen ≥ 65 år og 9 personer (0,8 %) var i alderen ≥ 75 år. Generelt var de vanligst rapporterte bivirkningene hos dem som var ≥ 65 år tilsvarende bivirkningene hos dem som var < 65 år. Terapeutisk erfaring hos pasienter som er 65 år og eldre er begrenset, og svært begrenset hos pasienter som er 75 år og eldre.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal hensiktsmessig støttebehandling initieres basert på pasientens kliniske tilstand. Saksagliptin og dets hovedmetabolitt fjernes ved hemodialyse (23 % av dosen i løpet av fire timer). Fjerning av dapagliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt. Kraftig overdose av metformin, eller samtidige risikofaktorer knyttet til metformin, kan føre til laktacidose. Laktacidose er en medisinsk nødsituasjon og må behandles på sykehus. Den mest effektive metoden for å fjerne laktat og metformin er ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, kombinasjoner av orale blodglukosesenkende midler til oralt bruk, ATC-kode: A10B D25.

Virkningsmekanisme

Qtrilmet kombinerer tre antihyperglykemiske legemidler med forskjellige og komplementære virkningsmekanismer for å bedre glykemisk kontroll hos pasienter med diabetes type 2: metforminhydroklorid (del av biguanidklassen), saksagliptin, (en DPP-4-hemmer) og dapagliflozin (en SGLT2-hemmer).

Metformin er et biguanid med antihyperglykemisk effekt som reduserer både basal og postprandial plasmaglukose. Det stimulerer ikke insulinsekresjonen, og forårsaker derfor ikke hypoglykemi. Metformin kan virke via tre mekanismer: ved å redusere glukoseproduksjonen i leveren ved å hemme glukoneogenesen og glykogenolysen; ved å beskjedent øke følsomheten for insulin som bedrer perifert glukoseopptak og utnyttning i muskel; samt ved å forsinke absorpsjonen av glukose fra tarmen. Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved å påvirke glykogensyntase. Metformin øker transportkapasiteten til spesifikke typer glukosetransportører i membraner (GLUT-1 og GLUT-4).

Saksagliptin er en svært potent (K_i : 1,3 nM), selektiv, reversibel og kompetitiv hemmer av DPP-4, et enzym som er ansvarlig for å bryte ned inkretinhormoner. Dette resulterer i en glukoseavhengig økt insulinsekresjon, noe som reduserer fastende og postprandiale glukosekonsentrasjoner i blodet.

Dapagliflozin er en svært potent (K_i : 0,55 nM), selektiv og reversibel hemmer av natriumglukose kotransportør 2 (SGLT2). Dapagliflozin blokkerer reabsorpsjon av filtrert glukose fra S1-segmentet i nyretubuli, og reduserer effektivt blodglukose på en glukoseavhengig og insulinuavhengig måte. Dapagliflozin forbedrer både fastende og postprandiale nivåer av plasmaglukose ved å redusere renal reabsorpsjon av glukose, som fører til utskillelse av glukose gjennom urinen. Den økte utskillelsen av glukose gjennom urinen ved hemming av SGLT2 forårsaker en osmotisk diurese, og kan resultere i en reduksjon av systolisk blodtrykk.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av den faste dosekombinasjonen av metformin/saksagliptin/dapagliflozin ble evaluert i fem randomiserte, dobbeltblindede, aktiv-/placebokontrollerte kliniske studier hos voksne personer med diabetes mellitus type 2. To studier med tilleggsbehandling, hvor enten dapagliflozin ble lagt til saksagliptin pluss metformin eller saksagliptin ble lagt til dapagliflozin pluss metformin, ble utført i 24 uker, etterfulgt av en forlenget behandlingsperiode på 28 uker. I én studie som varte i 24 uker ble saksagliptin og dapagliflozin sammen med metformin sammenlignet med metformin kombinert med enten saksagliptin eller dapagliflozin. I en av to tilleggsstudier ble behandling med dapagliflozin og saksagliptin sammenlignet med glimepirid hos pasienter som var utilstrekkelig kontrollert på metformin. Den andre studien sammenlignet behandling med saksagliptin og dapagliflozin med insulin glargin hos pasienter som var utilstrekkelig kontrollert på metformin med eller uten et sulfonylurea.

Glykemisk kontroll

Tilleggsbehandling med dapagliflozin hos pasienter utilstrekkelig kontrollert med saksagliptin pluss metformin

En 24-ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med en 28-ukers forlengelse sammenlignet sekvensielt tillegg av dapagliflozin 10 mg til saksagliptin 5 mg og metformin med tillegg av placebo til saksagliptin 5 mg (DPP-4-hemmer) og metformin hos pasienter med diabetes mellitus type 2 og utilstrekkelig glykemisk kontroll ($HbA_{1c} \geq 7\%$ og $\leq 10,5\%$). 320 pasienter ble randomisert jevnt til enten behandlingsgruppen med dapagliflozin i tillegg til saksagliptin pluss metformin eller til behandlingsgruppen med placebo pluss saksagliptin pluss metformin.

Behandlingsgruppene var forholdsmessig godt balansert med hensyn til demografi, personkarakteristikk, sykdomskarakteristikk og sykehistorie. Gjennomsnittsalder var 55,1 år og 54,4 % av pasientene var kvinner. Gjennomsnittlig varighet av diabetes mellitus type 2 ved inklusjon i studien var på 7,6 år, gjennomsnittlig baselinenivå av HbA_{1c} var 8,2 %. Alle pasientene hadde stått på en stabil dose metformin (1500 mg eller mer per dag) i minst 8 uker før screeningbesøk. 101 pasienter brukte maksimal dose av DPP4-hemmer i minst 8 uker før screeningbesøk, og byttet deretter over til saksagliptin 5 mg i 8 uker før studiestart. De resterende 219 pasientene startet opp med saksagliptin 5 mg 16 uker før studiestart.

Gruppen med dapagliflozin sekvensielt lagt til saksagliptin og metformin oppnådde statistisk signifikant (p -verdi $< 0,0001$) større reduksjon i HbA_{1c} sammenlignet med gruppen med placebo sekvensielt lagt til saksagliptin pluss metformin ved uke 24 (se tabell 2). Effekten på HbA_{1c} observert ved uke 24 var vedvarende ved uke 52. Den justerte gjennomsnittlige endringen fra baseline i HbA_{1c} i gruppen som fikk dapagliflozin og saksagliptin pluss metformin og gruppen som fikk placebo og saksagliptin pluss metformin var henholdsvis -0,74 % (95 % KI: -0,90, -0,57) og 0,07 % (95 % KI: -0,13, 0,27). Forskjellen i den justerte gjennomsnittlige endringen fra baseline til uke 52 mellom behandlingsgruppene var -0,81 % (95 % KI: -1,06, -0,55).

Tilleggsbehandling med saksagliptin hos pasienter utilstrekkelig kontrollert med dapagliflozin pluss metformin

En 24-ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie, utført hos pasienter med diabetes mellitus type 2 og utilstrekkelig glykemisk kontroll ($\text{HbA1c} \geq 7\%$ og $\leq 10,5\%$) på kun metformin og dapagliflozin, sammenlignet sekvensielt tillegg av saksagliptin 5 mg til dapagliflozin 10 mg og metformin med tillegg av placebo til dapagliflozin 10 mg og metformin. 153 pasienter ble randomisert til behandlingsgruppen med saksagliptin lagt til dapagliflozin pluss metformin og 162 pasienter ble randomisert til behandlingsgruppen med placebo lag til dapagliflozin pluss metformin. Behandlingsgruppene var forholdsmessig godt balansert med hensyn til demografi, personkarakteristikk, sykdomskarakteristikk og sykehistorie. Gjennomsnittsalder var 54,6 år og 52,7 % av pasientene var kvinner. Gjennomsnittlig varighet av diabetes mellitus type 2 ved inklusjon i studien var 7,7 år, gjennomsnittlig baselinenivå av HbA1c var 7,9 %. Pasientene hadde stått på en stabil dose metformin (1500 mg eller mer per dag) i minst 8 uker før screeningbesøk, og ble deretter behandlet med metformin og dapagliflozin 10 mg i 10 uker før studiestart.

Gruppen med saksagliptin 5 mg sekvensielt lagt til dapagliflozin 10 mg og metformin oppnådde statistisk signifikant ($p\text{-verdi} < 0,0001$) større reduksjon i HbA1c sammenlignet med gruppen med placebo sekvensielt lagt til dapagliflozin pluss metformin ved uke 24 (se tabell 2). Effekten på HbA1c observert ved uke 24 var vedvarende ved uke 52. Justert gjennomsnittlig endring fra baseline i HbA1c i gruppen som fikk saksagliptin og dapagliflozin pluss metformin og gruppen som fikk placebo og dapagliflozin pluss metformin var henholdsvis -0,38 % (95 % KI: -0,53, -0,22) og 0,05 % (95 % KI: -0,11, 0,20). Forskjellen i den justerte gjennomsnittlige endringen fra baseline til uke 52 mellom behandlingsgruppene var -0,42 % [95 % KI: -0,64, -0,20].

Tabell 2. Endring i HbA1c fra baseline ved uke 24, ekskludert data etter tilleggsbehandling (rescue), for randomiserte personer – studiene MB102129 og CV181168

Effektparameter	Kliniske studier med sekvensielt tillegg			
	Studie MB102129		Studie CV181168	
	Dapagliflozin 10 mg i tillegg til saksagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†]	Placebo + saksagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†]	Saksagliptin 5 mg i tillegg til dapagliflozin 10 mg + metformin (N=153) [†]	Placebo + dapagliflozin 10 mg + metformin (N=162) [†]
HbA1c (%) ved uke 24*				
Baseline (gjennomsnitt)	8,24	8,16	7,95	7,85
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt [‡]) (95 % KI)	-0,82 (-0,96, 0,69)	-0,10 (-0,24, 0,04)	-0,51 (-0,63, -0,39)	-0,16 (-0,28, -0,04)

Forskjell i HbA1c-effekt		
Justert gjennomsnitt	-0,72	-0,35
(95 % KI)	(-0,91, -0,53)	(-0,52, -0,18)
p-verdi	< 0,0001	< 0,0001

* LRM = Gjentatte langsgående målinger (Longitudinal repeated measures) (ved bruk av verdier før tilleggsbehandling (rescue)).

† N er antall randomiserte og behandlede pasienter med effektmål ved baseline og minst 1 etter baseline.

‡ Minste kvadraters gjennomsnitt justert for baselineverdi.

Andel pasienter som oppnådde HbA1c < 7 % i studien MB102129 og studien CV181168

Andelen av pasientene som oppnådde HbA1c < 7,0 % ved uke 24 i studien med tilleggsbehandling med dapagliflozin 10 mg lagt til saksagliptin 5 mg pluss metformin var høyere, 38,0 % (95 % KI [30,9, 45,1]), i gruppen som fikk saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg pluss metformin, sammenlignet med 12,4 % (95 % KI [7,0, 17,9]) i gruppen som fikk placebo pluss saksagliptin 5 mg pluss metformin. Effekten på HbA1c observert ved uke 24 var vedvarende ved uke 52. Den justerte prosentandelen av personer med HbA1c < 7,0 % ved uke 52 var 29,4 % i gruppen med saksagliptin og dapagliflozin pluss metformin og 12,6 % i gruppen med placebo og saksagliptin pluss metformin. Den justerte prosentforskjellen ved uke 52 mellom behandlingsgruppene var 16,8 %.

Andelen pasienter som oppnådde HbA1c < 7 % ved uke 24 i studien med tilleggsbehandling med saksagliptin 5 mg lagt til dapagliflozin 10 mg pluss metformin var høyere i gruppen med saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg pluss metformin, 35,3 % (95 % KI [28,2, 42,2]), sammenlignet med gruppen med placebo pluss dapagliflozin 10 mg pluss metformin, 23,1 % (95 % KI [16,9, 29,3]). Effekten på HbA1c observert ved uke 24 var vedvarende ved uke 52. Den justerte prosentandelen av personer med HbA1c < 7,0 % ved uke 52 var 29,3 % i gruppen med saksagliptin og dapagliflozin pluss metformin og 13,1 % i gruppen med placebo og dapagliflozin pluss metformin. Den justerte prosentforskjellen ved uke 52 mellom behandlingsgruppene var 16,2 %.

Behandling med saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg hos pasienter som var utilstrekkelig kontrollert på metformin

Totalt 534 voksne pasienter med diabetes mellitus type 2 og med utilstrekkelig glykemisk kontroll med kun metformin (HbA1c $\geq$ 8 % og $\leq$ 12 %) deltok i denne randomiserte, dobbeltblindede, aktivkomparatorkontrollerte superiority-studien på 24 uker for å sammenligne kombinasjonen av saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg lagt til samtidig til metformin, versus saksagliptin 5 mg (DPP-4-hemmer) eller dapagliflozin 10 mg (SGLT2-hemmer) lagt til metformin.

Behandlingsgruppene var forholdsmessig godt balanserte med hensyn til demografi, personkarakteristikker, sykdomskarakteristikker og sykehistorie. Gjennomsnittsalder var 53,8 år og 49,8 % av pasientene var kvinner. Gjennomsnittlig varighet av diabetes mellitus type 2 ved inklusjon i studien var 7,6 år, gjennomsnittlig baselinenivå av HbA1c var 8,94 % og pasientene hadde stått på en stabil dose metformin (1500 mg eller mer per dag) i minst 8 uker før screeningbesøk. Pasientene ble randomisert til én av tre dobbeltblindede behandlingsgrupper hvor de enten fikk saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg i tillegg til metformin, saksagliptin 5 mg og placebo i tillegg til metformin eller dapagliflozin 10 mg og placebo i tillegg til metformin.

Gruppen med saksagliptin og dapagliflozin oppnådde signifikant større reduksjon i HbA1c versus enten gruppen med saksagliptin eller gruppen med dapagliflozin ved uke 24 (se tabell 3).

Tabell 3. HbA1c ved uke 24 i en aktivkontrollert studie som sammenlignet kombinasjonen av saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg lagt til samtidig til metformin med enten saksagliptin 5 mg eller dapagliflozin 10 mg lagt til metformin

Effektparameter	Saksagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 [†]	Saksagliptin 5 mg + metformin N=176 [†]	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 [†]
HbA1c (%) ved uke 24*			
Baseline (gjennomsnitt)	8,93	9,03	8,87
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt [‡]) (95 % konfidensintervall [KI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Forskjell fra saksagliptin + metformin (justert gjennomsnitt [‡]) (95 % KI)	-0,59 [§] (-0,81, -0,37)	-	-
Forskjell fra dapagliflozin + metformin (justert gjennomsnitt [‡]) (95 % KI)	-0,27 [¶] (-0,48, -0,05)	-	-

*LRM = Gjentatte langsgående målinger (longitudinal repeated measures) ved bruk av verdier før tilleggsbehandling (rescue).

[†] Randomiserte og behandlede pasienter.

[‡] Minste kvadraters gjennomsnitt justert for baselineverdi.

[§] p-verdi < 0,0001.

[¶] p-verdi = 0,0166.

Majoriteten av pasientene i denne studien hadde en baseline HbA1c på > 8 % (se tabell 4). Kombinasjonen av saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg i tillegg til metformin viste konsekvent større reduksjon i HbA1c uavhengig av baseline HbA1c sammenlignet med kun saksagliptin 5 mg eller dapagliflozin 10 mg lagt til metformin. I en separat forhåndsdefinert subgruppeanalyse var gjennomsnittlig reduksjon i HbA1c fra baseline generelt større hos pasienter med høyere HbA1c-verdier ved baseline.

Tabell 4. HbA1c subgruppeanalyse av baseline HbA1c ved uke 24 hos randomiserte personer

Behandling	Justert gjennomsnittlig endring fra baseline av baseline HbA1c		
	< 8,0 %	≥ 8 % til < 9,0 %	≥ 9,0 %
Saksagliptin + dapagliflozin + metformin Justert gjennomsnittlig endring fra baseline (95 % KI)	-0,80 (n = 37) (-1,12, -0,47)	-1,17 (n = 56) (-1,44, -0,90)	-2,03 (n = 65) (-2,27, -1,80)
Saksagliptin + metformin Justert gjennomsnittlig endring fra baseline (95 % KI)	-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			

Justert gjennomsnittlig endring fra baseline (95 % KI)	-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 = antall personer uten manglende (non-missing) verdier ved baseline og verdi ved uke 24.

Andel av pasientene som oppnådde HbA1c < 7 %

I kombinasjonsgruppen med saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg oppnådde 41,4 % (95 % KI [34,5, 48,2]) av pasientene HbA1c-nivåer på under 7 % ved uke 24, sammenlignet med 18,3 % (95 % KI [13,0, 23,5]) av pasientene i gruppen med saksagliptin 5 mg og 22,2 % (95 % KI [16,1, 28,3]) av pasientene i gruppen med dapagliflozin 10 mg.

Behandling med saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg sammenlignet med glimepirid hos pasienter som var utilstrekkelig kontrollert med metformin

En 52-ukers randomisert, dobbeltblindet, aktivkontrollert, parallellgruppestudie med en blindet 104-ukers forlengelse sammenlignet saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg pluss metformin én gang daglig med glimepirid (et sulfonylurea) opptitrert til 1-6 mg pluss placebo med metformin hos pasienter med diabetes mellitus type 2 med utilstrekkelig glykemisk kontroll (HbA1c $\geq$ 7,5% og $\leq$ 10,5%) på kun metformin. Pasienter som fikk doser med glimepirid/placebo ble opptitrert fra 1 mg per dag over 12 uker til optimal glykemisk effekt (FPG < 6,1 mmol/l), eller til høyeste tolererbare dose. Dosen med glimepirid/placebo ble deretter holdt stabil, bortsett fra ved nedtitrering for å hindre hypoglykemi.

Etter 52 uker var den justerte gjennomsnittlige endringen i HbA1c fra baseline -1,35 % for gruppen som fikk saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg pluss metformin (N = 218), sammenlignet med -0,98 % for gruppen som fikk glimepirid pluss metformin (N = 212) (forskjell -0,37 %, 95 % KI [-0,57, -0,18], p < 0,001).

Behandling med saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg sammenlignet med insulin glargin hos pasienter som var utilstrekkelig kontrollert på kun metformin med eller uten et sulfonylurea

En 24-ukers randomisert, åpen, aktivkontrollert, parallellgruppestudie med en 28-ukers forlengelse sammenlignet oral saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg pluss metformin én gang daglig med eller uten et sulfonylurea med titrert subkutan insulin glargin pluss metformin med eller uten et sulfonylurea hos pasienter med diabetes mellitus type 2 med utilstrekkelig glykemisk kontroll (HbA1c $\geq$ 8,0 % og $\leq$ 12,0 %).

Etter 24 uker var den justerte gjennomsnittlige endringen i HbA1c fra baseline -1,67 % for gruppen som fikk saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg pluss metformin med eller uten SU (N = 319), som var ikke-underlegen endringen på -1,54 % i gruppen som fikk insulin glargin pluss metformin med eller uten SU (N = 312) (forskjell -0,13 %, 95 % KI [-0,30, -0,03]).

Kroppsvekt

Kombinasjonsbehandling med saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg sammenlignet med glimepirid hos pasienter med diabetes mellitus type 2 med utilstrekkelig glykemisk kontroll på kun metformin resulterte i en signifikant endring i gjennomsnittlig kroppsvekt ved uke 52. Den justerte gjennomsnittlige endringen fra baseline var -3,11 kg (95 % KI [-3,65, -2,57]) i gruppen som fikk saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg pluss metformin, og 0,95 kg (95 % KI [0,38, 1,51]) i gruppen som fikk glimepirid pluss metformin. Forskjellen i gjennomsnittlig kroppsvekt mellom behandlingsgruppene var -4,06 kg (95 % KI [-4,84, -3,28] p < 0,001) ved uke 52.

Kombinasjonen av saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg pluss metformin, med eller uten et sulfonylurea, førte til en signifikant endring i kroppsvekt ved uke 24, sammenlignet med behandling med insulin glargin og metformin, med eller uten et sulfonylurea. Gjennomsnittlig endring fra baseline var -1,50 kg (95 % KI [-1,89, -1,11]) i gruppen som fikk saksagliptin 5 mg, dapagliflozin 10 mg pluss

metformin sammenlignet med 2,14 kg (95 % KI [1,75, 2,54]) i gruppen som fikk insulin glargin pluss metformin. Forskjellen i gjennomsnittlig kroppsvekt mellom behandlingsgruppene var -3,64 kg (95 % KI [-4,20, -3,09] $p < 0,001$).

I studien med samtidig tillegg av saksagliptin og dapagliflozin var justert gjennomsnittlig endring i kroppsvekt fra baseline ved uke 24 (ekskludert data etter tilleggsbehandling (rescue)) -2,05 kg (95 % KI [-2,52, 1,58]) i gruppen med saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg pluss metformin, -2,39 kg (95 % KI [-2,87, -1,91]) i gruppen med dapagliflozin 10 mg pluss metformin, mens det var ingen endring (0,00 kg) (95 % KI [-0,48, 0,49]) i gruppen med saksagliptin 5 mg pluss metformin.

Blodtrykk

I studie MB102129 og studie CV181168 resulterte behandling med Qtrilmet i en endring av systolisk blodtrykk fra baseline i området fra -1,3 til -2,2 mmHg og for diastolisk blodtrykk i området fra -0,5 til -1,2 mmHg på grunn av mild diuretisk effekt av Qtrilmet. Den beskjedne effekten på reduksjonen av blodtrykket var vedvarende over tid, og et tilsvarende antall pasienter hadde systolisk blodtrykk < 130 mmHg eller diastolisk blodtrykk < 80 mmHg ved uke 24, på tvers av behandlingsgruppene.

I studien som sammenlignet samtidig behandling med saksagliptin og dapagliflozin med glimepirid hos pasienter utilstrekkelig kontrollert på kun metformin, var reduksjonen i systolisk blodtrykk ved uke 52 i gruppen som fikk saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg pluss metformin høyere (-2,6 mmHg, 95 % KI [-4,4, -0,8]) enn i gruppen som fikk glimepirid pluss metformin (1,0 mmHg, 95 % KI [-0,9, 2,9]). Forskjellen i gjennomsnittlig systolisk blodtrykk mellom behandlingsgruppene var -3,6 mmHg (95 % KI [-6,3, -1,0] $p = 0,007$).

Kardiovaskulær sikkerhet

I den samlede sikkerhetsanalysen ble kardiovaskulære hendelser som var avgjort og bekreftet som kardiovaskulære hendelser rapportert hos totalt 1,0 % av personene i gruppen med saksagliptin pluss dapagliflozin pluss metformin, hos 0,6 % i gruppen med saksagliptin pluss metformin og hos 0,9 % i gruppen med dapagliflozin pluss metformin.

Metformin

Den prospektive randomiserte (UKPDS) studien har fastslått den langsiktige fordelene av intensiv blodglukosekontroll ved diabetes type 2. Analyse av resultatene for overvektige pasienter som ble behandlet med metformin etter at diett alene feilet, viste:

- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for alle diabetesrelaterte komplikasjoner i metformingruppen (29,8 tilfeller/1000 pasientår) versus diett alene (43,3 tilfeller/1000 pasientår), $p = 0,0023$, og versus de kombinerte sulfonurea- og insulinmonoterapigruppene (40,1 tilfeller/1000 pasientår), $p = 0,0034$;
- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for all diabetesrelatert mortalitet: metformin 7,5 tilfeller/1000 pasientår, diett alene 12,7 tilfeller/1000 pasientår, $p = 0,017$;
- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for total mortalitet: metformin 13,5 tilfeller/1000 pasientår versus diett alene 20,6 tilfeller/1000 pasientår, ($p = 0,011$), og versus de kombinerte sulfonurea- og insulinmonoterapigruppene 18,9 tilfeller/1000 pasientår ($p = 0,021$);
- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for hjerteinfarkt: metformin 11 tilfeller/1000 pasientår, diett alene 18 tilfeller/1000 pasientår ($p = 0,01$).

Saksagliptin-vurdering av vaskulære resultater registrert hos pasienter med diabetes mellitus – trombolys ved hjerteinfarkt-(SAVOR)-studien

SAVOR var en studie på kardiovaskulære hendelser med 16 492 pasienter med $HbA_{1c} \geq 6,5$ % og < 12 % (12 959 med etablert kardiovaskulær sykdom, 3533 med kun multiple risikofaktorer) som ble randomisert til å få saksagliptin ($n=8280$) eller placebo ($n=8212$) i tillegg til regionale standardbehandlinger av HbA_{1c} og kardiovaskulære risikofaktorer. Studiepopulasjonen inkluderte de

som var ≥ 65 år (n=8561) og ≥ 75 år (n=2330), med normal eller lett nedsatt nyrefunksjon (n=13 916) i tillegg til moderat (n=2240) eller alvorlig (n=336) nedsatt nyrefunksjon.

Det primære sikkerhets- (non-inferiority) og effektendepunktet (superiority) var et sammensatt endepunkt som bestod av tid-til-første forekomst av en av de følgende alvorlige kardiovaskulære hendelsene (MACE): kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt eller ikke-fatal iskemisk slag.

Etter en oppfølging som varte i gjennomsnitt i 2 år nådde studien det primære sikkerhetsendepunktet, som viste at saksagliptin ikke øker den kardiovaskulære risikoen hos pasienter med diabetes type 2 sammenlignet med placebo når det legges til allerede eksisterende behandling.

Ingen nytte ble sett for MACE eller for mortalitet uansett årsak.

En komponent av det sekundære sammensatte endepunktet, sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt, hadde en høyere forekomst i saksagliptingruppen (3,5 %) sammenlignet med placebogruppen (2,8 %), med nominell statistisk signifikans til fordel for placebo [HR = 1,27; (95 % KI 1,07, 1,51), p = 0,007]. Klinisk relevante faktorer som kunne forutsi økt relativ risiko ved saksagliptinbehandling kunne ikke identifiseres med sikkerhet. Personer med en høyere risiko for sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt, uavhengig av hvilken behandling de sto på, kunne identifiseres basert på kjente risikofaktorer for hjertesvikt, som hjertesvikt eller nedsatt nyrefunksjon i anamnesen ved baseline. I forhold til placebo hadde personer som fikk saksagliptin, og som hadde hjertesvikt eller nedsatt nyrefunksjon i anamnesen ved baseline, imidlertid ingen økt risiko for de primære eller sekundære sammensatte endepunktene eller mortalitet uansett årsak.

Et annet sekundært endepunkt, mortalitet uansett årsak, hadde en forekomst på 5,1 % i saksagliptingruppen og på 4,6 % i placebogruppen. Kardiovaskulær død var jevnt fordelt på tvers av behandlingsgruppene. Det var en numerisk ubalanse i ikke-kardiovaskulær død, med flere tilfeller med saksagliptin (1,8 %) enn med placebo (1,4 %) [HR = 1,27; (95 % KI 1,00, 1,62); p = 0,051].

Dapagliflozin

Det ble utført en metaanalyse av kardiovaskulære hendelser i det kliniske programmet. I det kliniske programmet hadde 34,4 % av personene tidligere hatt kardiovaskulær sykdom (unntatt hypertensjon) ved baseline og 67,9 % hadde hypertensjon. Hazard-ratio ved sammenligning av dapagliflozin med komparator var 0,79 (95 % KI: 0,58, 1,07), noe som indikerer at i denne analysen er dapagliflozin ikke assosiert med en økning i kardiovaskulær risiko hos pasienter med diabetes mellitus type 2. Kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag ble observert med en hazard-ratio på 0,77 (95 % KI: 0,54, 1,10).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Qtrilmet i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen i behandling av diabetes type 2 (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er bekreftet bioekvivalens mellom Qtrilmet tabletter og enkeltkomponentene (metformin med modifisert frisetting, saksagliptin og dapagliflozin) hos friske personer når det ble administrert etter måltid.

Absorpsjon

Meformin: Etter én enkelt oral dose metformin med forlenget frisetting ble C_{maks} oppnådd etter median 7 timer, med en variasjon på 4 til 8 timer. Graden av metforminabsorpsjon (målt som AUC) fra metformintabletten med forlenget frisetting økte med omtrent 50 % når den ble gitt med måltid. Det var ingen effekt av mat på C_{maks} og T_{maks} for metformin.

Saksagliptin: Saksagliptin ble hurtig absorbert etter oral administrasjon i fastende tilstand. Maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{maks}) av saksagliptin og dets hovedmetabolitt ble nådd innen henholdsvis 2 og 4 timer (T_{maks}). Verdiene for C_{maks} og AUC for saksagliptin og dets hovedmetabolitt økte proporsjonalt med økningen i saksagliptindosen, og denne doseproporsjonaliteten ble sett ved doser opp til 400 mg. Etter en oral enkeltdose på 5 mg saksagliptin til friske personer var gjennomsnittlige verdier for plasma AUC for saksagliptin og dets hovedmetabolitt henholdsvis 78 ng t/ml og 214 ng t/ml. Tilsvarende verdier for plasma C_{maks} var henholdsvis 24 ng/ml og 47 ng/ml. Den intraindividuelle variasjonskoeffisienten for saksagliptin C_{maks} og AUC var mindre enn 12 %.

Dapagliflozin: Dapagliflozin ble absorbert raskt og godt etter oral administrasjon. Maksimale plasmakonsentrasjoner av dapagliflozin (C_{maks}) ble vanligvis nådd innen 2 timer etter administrasjon i fastende tilstand. Etter dapagliflozindoser på 10 mg én gang daglig var geometriske middelverdier for dapagliflozin C_{maks} og AUC $_{\tau}$ ved steady state henholdsvis 158 ng/ml og 628 ng t/ml. Den absolutte orale biotilgjengeligheten av dapagliflozin etter administrasjon av en dose på 10 mg er 78 %. Mat hadde relativ beskjeden effekt på farmakokinetikken til dapagliflozin hos friske personer. Administrasjon sammen med et fettrikt måltid reduserte C_{maks} for dapagliflozin med opptil 50 % og forlenget T_{maks} med omtrent 1 time, men endret ikke AUC sammenlignet med fastende tilstand. Disse endringene er ikke ansett å være klinisk relevante.

Distribusjon

Metformin: Proteinbindingsgraden i plasma er ubetydelig. Metformin distribueres til erytrocytter. C_{maks} i blodet er lavere enn C_{maks} i plasma og opptrer omtrent samtidig. De røde blodcellene representerer sannsynligvis et sekundært distribusjonskompartiment. Gjennomsnittlig Vd varierer mellom 63-276 l.

Saksagliptin: Proteinbindingen av saksagliptin og dets hovedmetabolitt i humant serum *in vitro* er neglisjerbar. Endringer i blodproteinnivåer ved forskjellige sykdomstilstander (f.eks. nedsatt nyre- eller leverfunksjon) forventes derfor ikke å endre fordelingen av saksagliptin. Distribusjonsvolumet for saksagliptin var 205 l.

Dapagliflozin: Dapagliflozin er ca. 91 % proteinbundet. Proteinbindingen var ikke endret ved ulike sykdomstilstander (f.eks. nedsatt nyre- eller leverfunksjon). Ved steady state var gjennomsnittlig distribusjonsvolum for dapagliflozin 118 l.

Biotransformasjon

Metformin: Metformin utskilles uforandret i urinen. Det er ikke påvist noen metabolitter hos mennesker.

Saksagliptin: Biotransformasjonen av saksagliptin medieres primært via cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Den aktive hovedmetabolitten av saksagliptin, 5-OH-saksagliptin, er også en selektiv, reversibel, kompetitiv DPP-4-hemmer, som er halvparten så potent som saksagliptin.

Hverken saksagliptin eller dets hovedmetabolitt hemmet CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4 eller induerte CYP1A2, 2B6, 2C9 eller 3A4 i *in vitro*-studier.

Dapagliflozin: Dapagliflozin metaboliseres i stor grad, primært til dapagliflozin 3-O-glukuronid, som er en inaktiv metabolitt. Dapagliflozin 3-O-glukuronid eller andre metabolitter bidrar ikke til de glukosesenkende effektene. Dannelsen av dapagliflozin 3-O-glukuronid medieres via UGT1A9, et enzym som finnes i leveren og nyrene, og CYP-mediert metabolisme var mindre viktig for clearance hos mennesker.

Dapagliflozin hverken hemmet cytokrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 eller induerte CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 i *in vitro*-studier. Dapagliflozin forventes derfor ikke å endre metabolsk clearance av samtidig administrerte legemidler som metaboliseres via disse enzymene.

Eliminasjon

Metformin: Renal clearance for metformin er > 400 ml/min, noe som indikerer at metformin utskilles ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Etter en oral dose er den tilsynelatende terminale halveringstid for eliminasjon ca. 6,5 timer.

Saksagliptin: Den gjennomsnittlige terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) i plasma for saksagliptin og dets hovedmetabolitt er henholdsvis 2,5 og 3,1 timer, og gjennomsnittlig verdi for $t_{1/2}$ for DPP-4-hemming i plasma var 26,9 timer. Saksagliptin elimineres både via nyrer og lever. Etter en enkeltdose med 50 mg ¹⁴C-saksagliptin ble 24 %, 36 % og 75 % av dosen skilt ut i urinen som henholdsvis saksagliptin, dets aktive metabolitt og total radioaktivitet. Gjennomsnittlig renal clearance av saksagliptin (~ 230 ml/min) var større enn den gjennomsnittlige estimerte glomerulære filtrasjonshastigheten (~ 120 ml/min), som tyder på noe aktiv renal ekskresjon.

Dapagliflozin: Den gjennomsnittlige terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) for dapagliflozin i plasma var 12,9 timer etter en enkel oral dose av dapagliflozin 10 mg hos friske personer. Gjennomsnittlig total systemisk clearance av dapagliflozin administrert intravenøst var 207 ml/min. Dapagliflozin og relaterte metabolitter elimineres primært via urinutskillelse, med mindre enn 2 % som uendret dapagliflozin.

Linearitet

Metformin: Ved steady-state er AUC og C_{maks} lavere enn doseproporsjonal for metformin med modifisert frisetting innenfor doseområdet 500 til 2000 mg administrert én gang daglig.

Saksagliptin: C_{maks} og AUC for saksagliptin og dets hovedmetabolitt økte proporsjonalt med saksagliptindosen. Ingen vesentlig akkumulering, hverken av saksagliptin eller dets hovedmetabolitt, ble observert på noe dosenivå ved gjentatt dosering én gang daglig. Det ble ikke observert dose- eller tidsavhengig clearance av saksagliptin eller dets hovedmetabolitt i løpet av 14 dager med saksagliptindoser fra 2,5 mg til 400 mg én gang daglig.

Dapagliflozin: Dapagliflozineksponeringen økte proporsjonalt med den trinnvise økningen i dapagliflozindosen i området 0,1 til 500 mg, og dets farmakokinetikk endret seg ikke med tiden ved gjentatt daglig dosering i opptil 24 uker.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Metformin: Tilgjengelige data er begrenset hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon, og ingen pålitelig beregning kunne foretas av den systemiske eksponeringen for metformin i denne undergruppen sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er halveringstiden for metformin i plasma og blod forlenget, og renal clearance er redusert, noe som fører til økte nivåer av metformin i plasma (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Saksagliptin: Etter en enkeldose med saksagliptin hos personer med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eller ESRD), klassifisert på basis av kreatininclearance, var gjennomsnittsverdiene for AUC for saksagliptin henholdsvis 1,2 og opptil 2,1 og 4,5 ganger høyere enn AUC-verdiene hos personer med normal nyrefunksjon. AUC-verdiene for 5-OH-saksagliptin ble også økt. Graden av redusert nyrefunksjon påvirket ikke C_{maks} av saksagliptin eller dets hovedmetabolitt.

Dapagliflozin: Ved steady state (20 mg dapagliflozin én gang daglig i 7 dager) hadde personer med diabetes mellitus type 2 og lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (som fastslått ved plasmaclearance av ioheksol) henholdsvis 32 %, 60 % og 87 % høyere gjennomsnittlig systemisk eksponering for dapagliflozin enn personer med diabetes mellitus type 2 og normal nyrefunksjon.

24-timers urinutskillelse av glukose ved steady state var svært avhengig av nyrefunksjon, og hos personer med diabetes mellitus type 2 ble det skilt ut 85, 52, 18 og 11 g glukose/dag ved henholdsvis normal nyrefunksjon og lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Virkningen av hemodialyse på dapagliflozineksponering er ikke kjent.

Nedsatt leverfunksjon

Metforminhydroklorid: Ingen farmakokinetiske studier med metformin har blitt utført hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Saksagliptin: Hos personer med lett (Child-Pugh klasse A), moderat (Child-Pugh klasse B) eller alvorlig (Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon var eksponeringen for saksagliptin henholdsvis 1,1, 1,4 og 1,8 ganger høyere, og eksponeringen for BMS-510849 (saksagliptinmetabolitt) henholdsvis 22 %, 7 % og 33 % lavere, enn det som ble observert hos friske personer.

Dapagliflozin: Hos personer med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse A og B) var gjennomsnittlig C_{maks} og AUC for dapagliflozin henholdsvis opptil 12 % og 36 % høyere enn hos friske, matchede kontrollpersoner. Disse forskjellene ble ikke ansett som klinisk relevante. Hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C) var gjennomsnittlig C_{maks} og AUC for dapagliflozin henholdsvis 40 % og 67 % høyere enn hos matchede friske kontroller.

Eldre

Metforminhydroklorid: Begrensede data fra kontrollerte farmakokinetiske studier med metformin hos friske eldre personer indikerer at total plasmaclearance av metformin er redusert, halveringstiden er forlenget og C_{maks} er økt, sammenlignet med friske unge personer. Ut ifra disse dataene kan det virke som at den farmakokinetiske endringen for metformin med økende alder hovedsakelig er grunnet endringer i nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Saksagliptin: Eldre pasienter (65-80 år) hadde omtrent 60 % høyere AUC for saksagliptin enn unge pasienter (18-40 år). Dette anses ikke som klinisk relevant.

Dapagliflozin: Det er ingen klinisk relevant økning i eksponering basert på kun alder hos personer opptil 70 år. Det kan imidlertid forventes en økt eksponering som følge av aldersrelatert reduksjon av nyrefunksjon. Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å trekke konklusjoner vedrørende eksponering hos pasienter > 70 år.

Kjønn

Metforminhydroklorid: De farmakokinetiske parametrene til metformin var ikke signifikant forskjellige mellom friske personer og pasienter med diabetes type 2 med hensyn til kjønn (menn=19, kvinner=16). Tilsvarende var den antihyperglykemiske effekten av metformin sammenlignbar mellom menn og kvinner i kontrollerte kliniske studier hos pasienter med diabetes type 2.

Saksagliptin: Kvinner hadde ca. 25 % høyere verdier for systemisk eksponering av saksagliptin. Ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til saksagliptin mellom menn og kvinner ble observert.

Dapagliflozin: Gjennomsnittlig AUCss for dapagliflozin hos kvinner ble anslått til å være ca. 22 % høyere enn hos menn.

Etnisitet

Metforminhydroklorid: Ingen studier på de farmakokinetiske parameterne til metformin med hensyn til etnisitet har blitt utført.

Saksagliptin: Etnisitet ble ikke identifisert som en statistisk signifikant kovariat på tilsynelatende clearance av saksagliptin og dets metabolitt.

Dapagliflozin: Det var ingen klinisk relevante forskjeller i systemisk eksponering mellom hvite, mørkhudete av afrikansk opprinnelse og asiater.

Kroppsvekt

Saksagliptin: Kroppsvekt hadde en liten og ikke-klinisk relevant innvirkning på eksponeringen av saksagliptin. Kvinner hadde ca. 25 % høyere verdier for systemisk eksponering av saksagliptin. Denne forskjellen anses ikke å være klinisk relevant.

Dapagliflozin: Dapagliflozineksponering ble funnet å avta med økt vekt. Derfor kan pasienter med lav vekt ha noe økt eksponering og pasienter med høy vekt ha noe redusert eksponering. Forskjellene i eksponering ble imidlertid ikke ansett som klinisk relevante.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data fra enten metformin, saksagliptin eller dapagliflozin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet eller karsinogenitet.

Saksagliptin forårsaket reversible hudlesjoner (skorper, sårddannelser og nekrose) i ekstremiteter (hale, fingre, tær, scrotum og/eller nese) hos cynomolgusaper. Nulleffektnivået (NOEL) for lesjonene er 1 og 2 ganger human eksponering for henholdsvis saksagliptin og dets hovedmetabolitt ved den anbefalte humane dosen på 5 mg/dag. Den kliniske relevansen av hudlesjonene er ikke kjent, og hudlesjoner er ikke observert hos mennesker.

Immunrelaterte funn av minimal, ikke-progressiv lymfoid hyperplasi i milt, lymfeknuter og beinmarg uten uønsket sekvele er rapportert i alle arter testet ved eksponeringer fra 7 ganger anbefalt human dose.

Saksagliptin forårsaket gastrointestinal toksisitet i hunder, inkludert blodig/slimete avføring og enteropati, ved høyere doser. NOEL var 4 og 2 ganger den humane eksponeringen av henholdsvis saksagliptin og dets hovedmetabolitt ved anbefalt human dose. Effekten på avkommets kroppsvekt ble sett frem til postnatal dag 92 og 120 hos henholdsvis hunner og hanner.

Ingen pre-kliniske studier har blitt utført med kombinasjonen metformin/saksagliptin/dapagliflozin.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Metformin: Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter med hensyn til graviditet, embryo- og føtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Saksagliptin: Saksagliptin har effekt på fertilitet hos hannrotter og hunnrotter ved høye doser som ga åpenbare tegn på toksisitet. Saksagliptin var ikke teratogent ved noen av dosene som ble evaluert hos rotter eller kaniner. Hos rotter forårsaket høye doser saksagliptin redusert ossifisering (en forsinkelse i utviklingen) av bekkenet hos foster og lavere føtal kroppsvekt (ved maternal toksisitet), med NOEL på 303 og 30 ganger human eksponering for henholdsvis saksagliptin og dets hovedmetabolitt ved anbefalt human dose. Hos kaniner var effektene av saksagliptin begrenset til mindre skjelettvariasjoner, kun sett ved maternalt toksiske doser (NOEL på 158 og 224 ganger human eksponering for henholdsvis saksagliptin og hovedmetabolitten ved anbefalt human dose). I en pre- og postnatal utviklingsstudie hos rotter forårsaket saksagliptin lavere vekt av avkommet ved maternalt toksiske doser, med NOEL på 488 og 45 ganger human eksponering for henholdsvis saksagliptin og hovedmetabolitten ved anbefalt human dose. Effekten på avkommets kroppsvekt ble sett frem til postnatal dag 92 og 120 hos henholdsvis hunner og hanner.

Dapagliflozin: Direkte administrasjon av dapagliflozin til avvente unge rotter og indirekte eksponering i sen fase av drektigheten (tilsvarer andre og tredje trimester av svangerskapet når det gjelder modning av humane nyrer) og under diegiving assosieres hver enkelt med økt forekomst og/eller alvorlighetsgrad av dilatasjon av nyrebekken og nyretubuli hos avkom.

I en juvenil studie der dapagliflozin ble dosert direkte til unge rotter fra postnatal dag 21 til postnatal dag 90, ble dilatasjon av nyrebekken og nyretubuli (med doserelaterte økninger i nyrevekt og makroskopiske nyreforstørrelser) rapportert ved alle dosenivåer. Eksponeringen hos unge rotter ved den laveste dosen som ble testet var ≥ 15 ganger den maksimale anbefalte humane dosen. Dilatasjonene av nyrebekken og nyretubuli som ble observert hos unge dyr ble ikke reversert fullstendig innen restitusjonsperioden på ca. 1 måned.

Dapagliflozin ble dosert til rottemødre fra gestasjonsdag 6 til og med postnatal dag 21, og ungene ble indirekte eksponert *in utero* og gjennom diegiving. Økt forekomst eller alvorlighetsgrad av nyrebekkendilatasjon ble observert hos voksne avkom av behandlede mødre, skjønt bare ved den høyeste dosen som ble testet (ved dapagliflozineksponeringer hos mødre og unger som var henholdsvis 1415 og 137 ganger de humane verdiene ved maksimalt anbefalt human dose). Ytterligere utviklingstoksisitet var begrenset til doserelaterte reduksjoner i ungenes kroppsvekt, og ble kun observert ved doser ≥ 15 mg/kg/dag (eksponeringer hos unger som er ≥ 29 ganger de humane verdiene ved maksimalt anbefalt human dose). Maternal toksisitet viste seg bare ved den høyeste dosen som ble testet, og var begrenset til forbigående reduksjon i kroppsvekt og matinntak ved dosering. Nivået for ingen observerte bivirkninger (NOAEL) for utviklingstoksisitet er forbundet med en maternell systemisk eksponering som er 19 ganger den humane verdien ved maksimalt anbefalt human dose.

I tilleggssudier av embryoføtal utvikling hos kaniner forårsaket dapagliflozin hverken maternal toksisitet eller utviklingstoksisitet ved noen av dosene som ble testet. Den høyeste dosen som ble testet tilsvarte en systemisk eksponering på 1191 ganger maksimalt anbefalt human dose. Hos rotter var dapagliflozin hverken embryoletalt eller teratogent ved eksponeringer opptil 1441 ganger de humane verdiene ved maksimalt anbefalt human dose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Karmellosenatrium (E 466)
Krysspovidon (E 1202)
Hypromellose (E 464)
Laktose
Magnesiumstearat (E 470b)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460i)
Silika til dental bruk (E 551)

Filmdrasjering

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifisert frisetting

Makrogol (E 1521)
Polyvinylalkohol (E 1203)
Titandioksid (E 171)
Talkum (E 553b)
Gult jernoksid (E 172)
Rødt jernoksid (E 172)
Svart jernoksid (E 172)

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifisert frisetting
Makrogol (E 1521)
Polyvinylalkohol (E 1203)
Titandioksid (E 171)
Talkum (E 553b)
Svart jernoksid (E 172)
Gult jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

PVC/PCTFE/alu-blistre
Holdbarhet: 2 år

PA/Alu/PVC/alu-blistre
Holdbarhet: 30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

PVC/PCTFE/alu-blistre
Oppbevares ved høyst 30 °C.

PA/Alu/PVC/alu-blistre
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PCTFE/alu-blistre
Pakningsstørrelser på 14, 28, 56 og 196 tabletter med modifisert frisetting i kalenderblistre.
Pakningsstørrelser på 14, 28, 56, 60 og 196 tabletter med modifisert frisetting i blister.

PA/alu/PVC/alu-blistre
Pakningsstørrelser på 14, 28, 56, 60 og 196 tabletter med modifisert frisetting i blister.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifisert frisetting

PVC/PCTFE/alu-blistre
EU/1/19/1401/001 14 tabletter med modifisert frisetting

EU/1/19/1401/002 28 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/003 56 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/004 60 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/005 196 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/006 14 tabletter med modifisert frisetting (kalenderblister)
EU/1/19/1401/007 28 tabletter med modifisert frisetting (kalenderblister)
EU/1/19/1401/008 56 tabletter med modifisert frisetting (kalenderblister)
EU/1/19/1401/009 196 tabletter med modifisert frisetting (kalenderblister)

PA/alu/PVC/alu-blister

EU/1/19/1401/010 14 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/011 28 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/012 56 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/013 60 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/014 196 tabletter med modifisert frisetting

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifisert frisetting

PVC/PCTFE/alu-blister

EU/1/19/1401/015 14 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/016 28 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/017 56 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/018 60 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/019 196 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/020 14 tabletter med modifisert frisetting (kalenderblister)
EU/1/19/1401/021 28 tabletter med modifisert frisetting (kalenderblister)
EU/1/19/1401/022 56 tabletter med modifisert frisetting (kalenderblister)
EU/1/19/1401/023 196 tabletter med modifisert frisetting (kalenderblister)

PA/alu/PVC/alu-blister

EU/1/19/1401/024 14 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/025 28 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/026 56 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/027 60 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/028 196 tabletter med modifisert frisetting

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. november 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifisert frisetting
metforminhydroklorid/saksagliptin/dapagliflozin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 850 mg metforminhydroklorid, saksagliptinhydroklorid tilsvarende 2,5 mg saksagliptin og dapagliflozinpropandiolmonohydrat tilsvarende 5 mg dapagliflozin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter med modifisert frisetting

14 tabletter med modifisert frisetting
28 tabletter med modifisert frisetting
56 tabletter med modifisert frisetting
60 tabletter med modifisert frisetting
196 tabletter med modifisert frisetting

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget for bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

PVC/PCTFE/alu-blister:

Oppbevares ved høyst 30°C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

PVC/PCTFE/alu-blister

EU/1/19/1401/001 14 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/002 28 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/003 56 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/004 60 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/005 196 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/006 14 tabletter med modifisert frisetting (kalenderblister)
EU/1/19/1401/007 28 tabletter med modifisert frisetting (kalenderblister)
EU/1/19/1401/008 56 tabletter med modifisert frisetting (kalenderblister)
EU/1/19/1401/009 196 tabletter med modifisert frisetting (kalenderblister)

PA/alu/PVC/alu-blister

EU/1/19/1401/010 14 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/011 28 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/012 56 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/013 60 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/014 196 tabletter med modifisert frisetting

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter
metforminhydroklorid/saksagliptin/dapagliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP KALENDERBLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter
metforminhydroklorid/saksagliptin/dapagliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifisert frisetting
metforminhydroklorid/saksagliptin/dapagliflozin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 1000 mg metforminhydroklorid, saksagliptinhydroklorid tilsvarende 2,5 mg saksagliptin og dapagliflozinpropandiolmonohydrat tilsvarende 5 mg dapagliflozin .

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter med modifisert frisetting

14 tabletter med modifisert frisetting
28 tabletter med modifisert frisetting
56 tabletter med modifisert frisetting
60 tabletter med modifisert frisetting

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

PVC/PCTFE/alu-blister.

Oppbevares ved høyst 30°C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

PVC/PCTFE/alu-blister

EU/1/19/1401/015 14 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/016 28 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/017 56 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/018 60 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/019 196 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/020 14 tabletter med modifisert frisetting (kalenderblister)
EU/1/19/1401/021 28 tabletter med modifisert frisetting (kalenderblister)
EU/1/19/1401/022 56 tabletter med modifisert frisetting (kalenderblister)
EU/1/19/1401/023 196 tabletter med modifisert frisetting (kalenderblister)

PA/alu/PVC/alu-blister

EU/1/19/1401/024 14 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/025 28 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/026 56 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/027 60 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/19/1401/028 196 tabletter med modifisert frisetting

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIPS BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter
metforminhydroklorid/saksagliptin/dapagliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIPS KALENDERBLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter
metforminhydroklorid/saksagliptin/dapagliflozin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

Utgått markedsføringstillatelse

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifisert frisetting
Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifisert frisetting
metforminhydroklorid, saksagliptin, dapagliflozin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Qtrilmet er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Qtrilmet
3. Hvordan du bruker Qtrilmet
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Qtrilmet
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Qtrilmet er og hva det brukes mot

Qtrilmet inneholder virkestoffene metformin, saksagliptin og dapagliflozin, som alle tilhører en gruppe legemidler som kalles orale antidiabetika. Dette legemidlet tas via munnen for å behandle diabetes, og hvert av virkestoffene virker på forskjellig måte.

Dette legemidlet brukes mot en type diabetes som kalles diabetes type 2. Dersom du har diabetes type 2, produserer ikke bukspyttkjertelen nok insulin, eller kroppen din er ikke i stand til å bruke insulinet som produseres på riktig måte. Dette fører til høyt nivå av sukker (glukose) i blodet ditt. De tre virkestoffene i Qtrilmet senker blodsukkernivået ved at sukkeret tas opp i cellene eller skilles ut av kroppen gjennom urinen.

Qtrilmet skal bare gis til voksne over 18 år. Det skal brukes dersom andre legemidler mot diabetes som tas via munnen, sammen med diett og fysisk aktivitet, ikke kan kontrollere din diabetes godt nok. Det kan tas alene eller i kombinasjon med et annet type legemiddel mot diabetes som kalles sulfonylurea.

2. Hva du må vite før du bruker Qtrilmet

Bruk ikke Qtrilmet:

- dersom du er allergisk overfor metformin, saksagliptin, dapagliflozin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har hatt en alvorlig allergisk reaksjon mot enkelte andre legemidler som brukes til å kontrollere blodsukkeret inkludert:
 - o gliptiner (eller DPP-4-hemmere) – som alogliptin, sitagliptin og linagliptin eller
 - o glifloziner (eller SGLT2-hemmere) – som kanagliflozin og empagliflozin.
- dersom du har ukontrollert diabetes med:
 - o alvorlig hyperglykemi (svært høyt blodsukker)
 - o kvalme, oppkast, diaré, raskt vekttap
 - o laktacidose (se "Risiko for laktacidose" nedenfor)

- ketoacidose, der stoffer som kalles ketonlegemer hoper seg opp i blodet og kan føre til diabetisk pre-koma. Symptomer inkluderer magesmerter, rask og dyp pust, søvnighet eller at ånden får en uvanlig fruktig lukt.
- dersom du noen gang har hatt diabetisk koma
- dersom du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- dersom du har en alvorlig infeksjon
- dersom du har mistet mye væske fra kroppen (dehydrering) – som følge av langvarig eller kraftig diaré eller at du har kastet opp flere ganger på rad (se "Advarsler og forsiktighetsregler" nedenfor).
- dersom du nylig har hatt et hjerteinfarkt eller dersom du har hjertesvikt eller alvorlige problemer med blodsirkulasjonen eller vanskeligheter med å puste.
- dersom du har problemer med leveren.
- dersom du drikker store mengder alkohol, enten hver dag eller kun nå og da (se avsnitt "Qtrilmet og alkohol").

Bruk ikke Qtrilmet dersom noe av det som er nevnt ovenfor gjelder deg. Dersom du er usikker, snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Qtrilmet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Qtrilmet og under behandling:

- dersom du opplever oppkast, magesmerter (bukesmerter), muskelkramper, generell sykdomsfølelse med ekstrem trøtthet, pustevansker, redusert kroppstemperatur eller langsom hjerterytme. Dette er symptomer på en svært sjelden, men svært alvorlig bivirkning som kalles **laktacidose**, noe som kan oppstå ved bruk av Qtrilmet, spesielt dersom nyrene dine ikke fungerer skikkelig. Risikoen for laktacidose er også forhøyet ved ukontrollert diabetes, alvorlige infeksjoner, langvarig faste eller alkoholinntak, dehydrering (se ytterligere informasjon nedenfor), leverproblemer og medisinske tilstander der en del av kroppen har nedsatt oksygentilførsel (som akutt alvorlig hjertesykdom). **Avbryt behandlingen med Qtrilmet og kontakt lege eller dra til nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever symptomer på laktacidose**, da denne tilstanden er en medisinsk nødsituasjon som kan føre til koma.
- dersom du opplever raskt vekttap, kvalme eller oppkast, magesmerter, overdreven tørste, rask og dyp pust, forvirring, uvanlig søvnighet eller tretthet, søtlig lukt fra pusten, en søt eller metallisk smak i munnen eller en unormal lukt fra urinen eller svetten din. Dette kan være symptomer på en sjelden, men alvorlig, til tider livstruende tilstand som kalles **diabetisk ketoacidose**. I denne tilstanden er nivået av stoffer kalt ketonlegemer økt i urinen og blodet, og dette kan påvises i tester. Risikoen for å utvikle diabetisk ketoacidose kan være forhøyet ved langvarig faste, høyt alkoholforbruk, dehydrering, brå reduksjon i insulindosen eller på grunn av større operasjoner eller alvorlig sykdom (som øker kroppens behov for insulin). **Avbryt behandlingen med Qtrilmet og kontakt lege eller dra til nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene på diabetisk ketoacidose, da denne tilstanden er en medisinsk nødsituasjon.**
- dersom kroppen din mister mye væske (dehydrering), f.eks. grunnet kraftig oppkast, diaré, feber, kvalme, eksponering for varme eller dersom du ikke er i stand til å spise eller drikke. **Avbryt behandlingen med Qtrilmet i en kort periode dersom du har en tilstand som fører til dehydrering** og snakk med legen om hva du skal gjøre og når du kan starte å ta Qtrilmet igjen.
- dersom du har diabetes type 1. Qtrilmet skal ikke brukes til å behandle denne sykdommen.
- dersom du har eller har hatt en sykdom i bukspyttkjertelen.
- dersom du har redusert nyrefunksjon eller leverproblemer.
- dersom kroppen din har redusert evne til å bekjempe infeksjoner på grunn av f.eks. en sykdom som AIDS eller på grunn av medisiner du bruker etter en organtransplantasjon.
- dersom du har hatt en alvorlig overfølsomhetsreaksjon (allergisk reaksjon) eller at legen din har fortalt deg at du kan ha hatt det.
- dersom du har eller har hatt alvorlig hjertesykdom.

- dersom du har risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt, som for eksempel nyreproblemer. Legen din vil gi deg råd om tegnene og symptomene på hjertesvikt. Symptomene kan omfatte kortpustethet, hurtig vektøkning og hevelse i anklene eller føttene (fotødem). Vær oppmerksom på disse symptomene og kontakt lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av disse.
- dersom du har eller har hatt lavt blodtrykk (hypotensjon).
- dersom du har svært høyt nivå av sukker i blodet ditt som kan gjøre deg dehydrert (mister for mye kroppsvæske). Mulige tegn på dehydrering er listet opp i avsnitt 4. Informer legen din før du begynner å bruke Qtrilmet dersom du har noen av disse tegnene.
- dersom du ofte får urinveisinfeksjoner eller har en alvorlig urinveisinfeksjon, inkludert urosepsis eller pyelonefritt, som kan forårsake feber, frysninger, brennende følelse når du later vannet (urinerer), blod i urinen, og smerte i ryggen eller siden. Du bør kontakte lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene.
- dersom du har kraftige leddsmerter.
- dersom du tar pioglitazon for å senke blodsukkeret kan det hende at Qtrilmet ikke anbefales
- dersom du tar noen av følgende legemidler: glukokortikoider, beta-2-agonister, diuretika, karbamazepin, deksametason, fenobarbital, fenytoin og rifampicin, ettersom de kan redusere effekten av Qtrilmet (se «Andre legemidler og Qtrilmet»).
- dersom du er 75 år eller eldre.
- dersom blodprøver viser at antallet røde blodceller i blodet ditt er for høyt.

Dersom noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker), snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Qtrilmet.

Kirurgi og operasjoner

Dersom du trenger en omfattende operasjon, må du avbryte behandlingen med Qtrilmet under og i en tid etter operasjonen. Legen din vil avgjøre når behandlingen med Qtrilmet skal avbrytes og når den kan gjenopptas.

Diabetiske hud- og fotproblemer

Hudskader som sår eller åpne sår er vanlige komplikasjoner ved diabetes. Utslett kan forekomme ved bruk av både saksagliptin og dapagliflozin (se avsnitt 4). Følg legens eller sykepleierens anbefalinger om hudpleie. Kontakt legen din dersom du oppdager blemmedannelse i huden da dette kan være tegn på en tilstand som kalles bulløs pemfigoid. Legen kan be deg slutte å bruke Qtrilmet.

Det er viktig at du sjekker føttene dine regelmessig og følger rådene du får av helsepersonell om fotpleie.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du får en kombinasjon av symptomer på smerte, ømhet, rødhet, eller hevelse i underlivet eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen, sammen med feber eller generell sykdomsfølelse. Disse symptomene kan være et tegn på en veldig sjelden, men alvorlig eller til og med livstruende infeksjon som kalles nekrotiserende fasciitt i perineum eller Fourniers gangren som ødelegger vevet under huden og må behandles umiddelbart.

Nyrefunksjon

Du bør ta en blodprøve for å undersøke hvor godt nyrene dine fungerer før du begynner å ta dette legemidlet, og mens du tar det. Nyrefunksjonen din vil bli undersøkt minst én gang per år, eller oftere dersom du er eldre eller dersom du har forverret nyrefunksjon.

Urintester

På grunn av måten Qtrilmet virker på vil urinen din teste positivt på sukker mens du tar dette legemidlet.

Barn og ungdom

Qtrilmet anbefales ikke for barn og ungdom under 18 år fordi det ikke er undersøkt hos disse pasientene.

Andre legemidler og Qtrilmet

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig å snakke med legen din før du tar Qtrilmet dersom du tar noen av følgende legemidler:

- legemidler som reduserer blodtrykket, inkludert ACE-hemmere (som enalapril eller ramipril), og angiotensin II-reseptorantagonister (som losartan eller kandesartan).
- insulin, sulfonylurea (som glimepirid) eller pioglitazoner, som reduserer blodsukkeret.
- legemidler som øker urinproduksjonen og reduserer blodtrykket (vanndrivende legemidler). Legen vil muligens be deg om å slutte å bruke Qtrilmet. Mulige tegn på at du mister for mye kroppsvæske, er listet opp i avsnitt 4.
- legemidler som kan endre mengden av metformin i blodet ditt, spesielt dersom du har nedsatt nyrefunksjon (som verapamil, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol, krizotinib eller olaparib).
- dersom du bruker legemidler som inneholder noen av følgende virkestoffer:
 - o beta-2-agonister – brukes til å behandle astma
 - o karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin – legemidler som forebygger anfall (krampeanfall eller noen typer langvarige smerter)
 - o cimetidin – brukes til å behandle mageproblemer.
 - o kortikosteroider som deksametason – brukes til å behandle betennelse ved sykdom som astma og artritt.
 - o diltiazem – brukes til å behandle angina (brystsmerter) og senke blodtrykket
 - o ketokonazoltabletter – brukes til å behandle Cushings syndrom (når kroppen produserer for mye kortisol)
 - o rifampicin – et antibiotikum som brukes til å behandle infeksjoner som tuberkulose.
 - o ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) som ibuprofen og celekoksib (en COX2-hemmer) – brukes til å behandle smerter og betennelser.

Dersom noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker), snakk med legen din før du bruker Qtrilmet.

Dersom du skal ha en injeksjon i blodstrømmen med kontrastmiddel som inneholder jod, for eksempel om du skal ta røntgen eller en skanning, må du avbryte behandlingen med Qtrilmet før eller når du skal ha injeksjonen. Legen din vil bestemme når du skal stoppe og når du skal gjenoppta behandlingen med Qtrilmet.

Inntak av Qtrilmet sammen med alkohol

Unngå høyt alkoholinntak mens du bruker Qtrilmet, siden det kan øke risikoen for laktacidose (se avsnittet “Advarsler og forsiktighetsregler” og “Bruk ikke Qtrilmet dersom du”).

Graviditet og amming

Qtrilmet er ikke anbefalt under graviditet, og legen din vil be deg om å slutte å ta dette legemidlet dersom du blir gravid eller planlegger å bli gravid. Snakk med lege om den beste måten å kontrollere blodsukkeret på mens du er gravid.

Du skal ikke bruke Qtrilmet dersom du ammer eller planlegger å amme. Metformin går over i morsmelk hos mennesker i små mengder. Det er ikke kjent om saksagliptin og dapagliflozin går over i morsmelk hos mennesker. Snakk med lege før du bruker dette legemidlet dersom du ønsker å amme eller ammer barnet ditt.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke forventet at Qtrilmet vil påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Dersom du likevel føler deg svimmel når du bruker Qtrilmet skal du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner. Det kan også være farlig å kjøre eller bruke maskiner om blodsukkernivået ditt blir for lavt (hypoglykemi). Dette kan gi symptomer som skjelving, svetting, rask hjerterytme, synsforandringer, hodepine og forvirring.

Qtrilmet inneholder laktose

Qtrilmet inneholder laktose (melkesukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Qtrilmet

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Legen din vil forskrive en passende dose med Qtrilmet avhengig av blodsukkernivået ditt og hvilke legemidler mot diabetes du har brukt før. Den anbefalte dosen er to tabletter daglig.

Maksimalt anbefalte daglige dose av Qtrilmet er 2000 mg metformin, 5 mg saksagliptin og 10 mg dapagliflozin.

Bytte til Qtrilmet

Dersom du allerede tar saksagliptin, dapagliflozin eller metformin som enkelttabletter, eller saksagliptin og dapagliflozin i kombinasjon sammen med metformin, kan det hende at legen ber deg om å bytte til dette legemidlet slik at du kun behøver å ta én tablett. For å unngå overdosering skal du ikke fortsette å ta de separate tablettene med disse virkestoffene samtidig som du tar Qtrilmet.

Hvordan du tar dette legemidlet

- Svelg tablettene hele med et halvt glass vann.
- Ta tablettene med mat. Dette er for å redusere risikoen for bivirkninger i magen.
- Ta tablettene til omtrent samme tidspunkt hver dag.

Det kan være at du ser rester av tabletteskallet i avføringen din. Dette er normalt og er det som er igjen av tablettene etter at virkestoffene er frigitt.

Legen din kan forskrive andre legemidler for å redusere mengden sukker i blodet ditt. Husk å ta andre legemidler slik legen din har fortalt deg. Det vil hjelpe til med å gi det beste resultatet for helsen din.

Diett og fysisk aktivitet

For å kontrollere din diabetes må du følge rådene fra legen din om diett og fysisk aktivitet, selv om du tar dette legemidlet. Dersom du følger en diabetisk vektkontrollerende diett, er det spesielt viktig at du fortsetter med dette mens du bruker Qtrilmet.

Dersom du tar for mye av Qtrilmet

Dersom du tar flere tabletter med Qtrilmet enn du skal, må du kontakte lege eller dra til sykehus umiddelbart. Ta med deg legemiddelpakningen. Høy overdose kan føre til laktacidose (se avsnitt 2 og 4).

Dersom du har glemt å ta Qtrilmet

Hva du skal gjøre dersom du glemmer å ta Qtrilmet i tide.

- Dersom det er mindre enn 12 timer siden du skulle ha tatt den daglige dosen, ta en dose med Qtrilmet så fort du husker det. Ta deretter neste dose til vanlig tid.
- Dersom det er mer enn 12 timer siden du skulle ha tatt den daglige dosen, hopp over den glemte dosen. Ta deretter neste dose til vanlig tid.
- Du skal ikke ta dobbel dose Qtrilmet som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Qtrilmet

Ikke slutt å ta Qtrilmet uten å snakke med lege først. Blodsukkeret ditt kan øke uten dette legemidlet.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen symptomer trenger øyeblikkelig medisinsk behandling:

Slutt å ta Qtrilmet og oppsøk lege øyeblikkelig dersom du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger:

- **Alvorlig allergisk (overfølsomhets-) reaksjon**, sjelden (kan ramme opptil 1 av 1000 personer)
Symptomer på alvorlige allergisk reaksjon:
 - utslett
 - røde flekker som er hevet over huden (elveblest)
 - hevelse i ansikt, lepper, tunge og svelg som kan gjøre det vanskelig å puste eller svelge.Legen din kan forskrive et legemiddel for å behandle den allergiske reaksjonen din og bytte til et annet legemiddel for din diabetes.
- **Laktacidose**, svært sjelden (kan ramme opptil 1 av 10 000 personer)
Qtrilmet kan forårsake en svært sjelden, men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose. Symptomer på laktacidose inkluderer:
 - oppkast
 - mageknip (magesmerter)
 - muskelkramper
 - generell følelse av uvelhet med kraftig trøtthet
 - pustevansker
 - redusert kroppstemperatur og langsommere hjerterytmeDersom dette oppstår må du **avbryte behandlingen med Qtrilmet og kontakte lege eller nærmeste sykehus umiddelbart**, siden laktacidose kan føre til koma.
- **Pankreatitt**, mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer)
Tegn på pankreatitt:
 - kraftig og vedvarende smerter i mageområdet (mageknip) som kan spres til bak på ryggen
 - kvalme og oppkast
- **Dehydrering (tap av for mye kroppsvæske)**, mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer)
Tegn på dehydrering:
 - svært tørr eller klebrig munn, sterk tørste,
 - kraftig søvnighet eller trøtthet,
 - lite eller ingen vannlating (urinering),
 - rask hjerterytme.
- **Urinveisinfeksjon**, vanlig (kan ramme opptil 1 av 10 personer)
Tegn på alvorlig infeksjon i urinveiene inkluderer:
 - Feber, frysninger,
 - brennende følelse ved vannlating (urinering),
 - endret vannlatingfrekvens, inkludert sterkt behov for hyppigere vannlating,
 - urin som lukter eller har grumsete utseende,
 - smerter i ryggen eller i siden.
- **Diabetisk ketoacidose**, sjelden (kan ramme opptil 1 av 1000 personer)
Tegn på diabetisk ketoacidose (se også avsnitt 2 "Advarsler og forsiktighetsregler"):

- forhøyede nivåer av ketonlegemer sett i urintester eller blodprøver,
- raskt vekttap,
- kvalme eller oppkast,
- magesmerter,
- overdreven tørste,
- rask og dyp pust,
- forvirring,
- uvanlig søvnighet eller trøtthet,
- søtlig lukt fra pusten, søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten.

Dette kan oppstå uavhengig av blodglukosenivået. Legen kan bestemme seg for å midlertidig eller permanent stoppe behandlingen din med Qtrilmet.

Slutt å ta Qtrilmet og oppsøk lege så raskt som mulig hvis du opplever noen av de alvorlige bivirkningene nevnt ovenfor.

Ta umiddelbart kontakt med lege eller nærmeste sykehus hvis du opplever noen av de følgende bivirkningene:

- **Nekrotiserende fasciitt i perineum** eller Fourniers gangren. Dette er en alvorlig infeksjon i bløtvevet i kjønnsorganene, eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen som ses svært sjelden (se avsnitt 2 “Diabetiske hud- og fotproblemer”).

Ta kontakt med legen så fort som mulig hvis du opplever noen av følgende bivirkninger:

- **Lavt blodsukkernivå (hypoglykemi)**, svært vanlig (kan ramme flere enn 1 av 10 personer) ved bruk sammen med andre diabeteslegemidler som kan forårsake hypoglykemi.
Tegn på lavt blodsukker:
 - skjelving, svetting, kraftig engstelse, rask hjerterytme,
 - sultfølelse, hodepine, synsdringer,
 - humørsvingninger eller forvirring.
 Legen din vil fortelle deg hvordan du skal behandle lavt blodsukkernivå, og hva du skal gjøre hvis du opplever noen av tegnene ovenfor.

Andre bivirkninger ved bruk av Qtrilmet omfatter:

Svært vanlige

- kvalme, oppkast
- diaré eller magesmerter
- tap av appetitt
- øvre luftveisinfeksjon, inkludert:
 - infeksjon i øvre bryst eller lunger
 - infeksjon av bihuler med følelse av smerte eller hovenhet bak kinnene og øynene (sinusitt)
 - betennelse i nese eller svelg (nasofaryngitt) (tegn på dette kan inkludere forkjølelse eller sår hals)

Vanlige

- underlivsinfeksjon (trøske) på penis eller i vagina (symptomer kan inkludere irritasjon, kløe, uvanlig utflod eller lukt)
- ryggsmarter
- større urinmengder eller hyppigere vannlating enn vanlig
- svimmelhet
- trøtthet
- kraftig leddsmerter (artralgi)
- magesmerter og fordøyelsesbesvær (dyspepsi)
- oppkast, betennelse i magen (gastritt)
- betennelse i mage eller tarm som vanligvis er forårsaket av en infeksjon (gastroenteritt)

- hodepine, muskelsmerter (myalgi)
- endringer i blodprøveverdier (endringer i kolesterol- eller fettmengden i blodet, økning av røde blodceller i blodet ditt, reduksjon i kreatininutskillelse via nyrene)
- utslett
- smaksforandringer
- hevelse i hender, ankler eller føtter (perifert ødem)

Mindre vanlige

- tørste
- forstoppelse
- våkner på natten for å urinere
- munntørhet
- vekttap
- nedsatt nyrefunksjon, økning i kreatinin eller urea (vist på blodprøver)
- hudutslett som kan omfatte hevede klumper, hudirritasjon eller kløe
- problemer med å få eller opprettholde en ereksjon (erektile dysfunksjon)
- soppinfeksjon
- mild allergisk (overfølsomhets-) reaksjon (utslett)
- kløe i underlivet (genitalkløe eller vulvovaginal kløe) eller ubehag ved vannlating

Svært sjeldne

- redusert vitamin B₁₂-nivå i blodet
- unormale leverfunksjonstester, betennelse i leveren (hepatitt)
- rødhet i huden (erytem), kløe eller kløende utslett (elveblest)

Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- blemmedannelse i huden (bulløs pemfigoid)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Qtrilmet

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

PVC/PCTFE/alu-blister:

Oppbevares ved høyst 30 °C.

PA/alu/PVC/alu-blister:

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Qtrilmet

- Virkestoffer er metformin, saksagliptin og dapagliflozin.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifisert frisetting:

- Hver tablett inneholder metforminhydroklorid 850 mg, saksagliptinhydroklorid tilsvarende saksagliptin 2,5 mg og dapagliflozingpropandiolmonohydrat tilsvarende dapagliflozin 5 mg.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifisert frisetting:

- Hver tablett inneholder metforminhydroklorid 1000 mg, saksagliptinhydroklorid tilsvarende saksagliptin 2,5 mg og dapagliflozingpropandiolmonohydrat tilsvarende dapagliflozin 5 mg.

- Andre innholdsstoffer er:

- Tablettkjerne: karmellosenatrium (E466) (se avsnitt 2 "Natriuminnhold"), cellulose, mikrokrySTALLinsk (E406i), krysspovidon (E1202), hypromellose (E464), laktose (se avsnitt 2 "Qtrilmet inneholder laktose"), magnesiumstearat (E470b), silika, dental (E551).
- Filmndrasjering:

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifisert frisetting:

Makrogol (E1521), polyvinylalkohol (E1203), titandioksid (E171), talkum (E553b), gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172), svart jernoksid (E172).

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifisert frisetting:

Makrogol (E1521), polyvinylalkohol (E1203), titandioksid (E171), talkum (E553b), gult jernoksid (E172), svart jernoksid (E172).

Hvordan Qtrilmet ser ut og innholdet i pakningen

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifisert frisetting er beige, bikonvekse 11 x 21 mm ovale tabletter preget med 3005 på den ene siden.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifisert frisetting er grønne, bikonvekse, 11 x 21 mm ovale tabletter preget med 3002 på den ene siden.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifisert frisetting og Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletter med modifisert frisetting er tilgjengelig i blisterpakninger. Pakningsstørrelsene er 14, 28, 56 og 196 tabletter med modifisert frisetting i kalenderblister og 14, 28, 56, 60 og 196 tabletter med modifisert frisetting i blister.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 4455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland**Slovenská republika**

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.