

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu  
Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Każda tabletka zawiera 850 mg metforminy chlorowodorku, saksagliptyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 2,5 mg saksagliptyny i dapagliflozyny propanodiol jednowodny w ilości odpowiadającej 5 mg dapagliflozyny.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Każda tabletka zawiera 1000 mg metforminy chlorowodorku, saksagliptyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 2,5 mg saksagliptyny i dapagliflozyny propanodiol jednowodny w ilości odpowiadającej 5 mg dapagliflozyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 48 mg laktozy (w postaci bezwodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu (tabletki).

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Beżowa, obustronnie wypukła, owalna tabletka o wymiarach 11 x 21 mm, z napisem 3005 wytłoczonym po jednej stronie.

Qtrilmet 1000 mg/ 2,5 mg/5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Zielona, obustronnie wypukła, owalna tabletka o wymiarach 11 x 21 mm, z napisem 3002 wytłoczonym po jednej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Qtrilmet jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2:

- w celu poprawy kontroli glikemii, gdy stosowanie metforminy z pochodną sulfonilomocznika (SU) lub bez oraz saksagliptyny lub dapagliflozyny nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii,
- gdy pacjent jest już leczony metforminą i saksagliptyną i dapagliflozyną.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Każda tabletka zawiera stałą dawkę metforminy, saksagliptyny i dapagliflozyny (patrz punkt 2). Jeśli odpowiednia moc produktu Qtrilmet nie jest dostępna, należy zamiast produktu złożonego w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu, zastosować produkty zawierające pojedyncze składniki osobno.

Maksymalna zalecana dawka dobową produktu Qtrilmet to 2000 mg metforminy/5 mg saksagliptyny/10 mg dapagliflozyny.

*Pacjenci z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas dwulekowego leczenia skojarzonego - saksagliptyną lub dapagliflozyną i metforminą*

Pacjenci powinni otrzymywać całkowitą dawkę dobową produktu leczniczego Qtrilmet odpowiadającą 5 mg saksagliptyny, 10 mg dapagliflozyny oraz całkowitej dawce dobowej metforminy lub najbardziej zbliżonej terapeutycznie dawce już przyjmowanej przez pacjenta. Dawka jaką należy przyjmować: dwie tabletki doustnie, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia z posiłkiem.

*Zmiana leczenia z oddzielnych tabletek zawierających metforminę, saksagliptynę i dapagliflozynę*

Pacjenci zmieniający leczenie z oddzielnych tabletek zawierających metforminę 5 mg saksagliptyny i 10 mg dapagliflozyny na produkt leczniczy Qtrilmet, powinni otrzymywać taką samą dawkę dobową metforminy, saksagliptyny i dapagliflozyny jaką już przyjmują lub najbardziej zbliżoną terapeutycznie dawkę metforminy. Dawka jaką należy przyjmować: dwie tabletki doustnie, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia, z posiłkiem.

*Zmiana leczenia z metforminy w postaci o natychmiastowym uwalnianiu na metforminę w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu*

U pacjentów zmieniających leczenie z metforminy w postaci o natychmiastowym uwalnianiu na metforminę w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu, dawka produktu Qtrilmet powinna dostarczać metforminę w już przyjmowanej dawce lub w dawce najbardziej zbliżonej terapeutycznie (patrz punkt 5.1 i 5.2).

*Pominięcie dawki leku*

Jeśli pacjent pominie dawkę dobową, a do przyjęcia kolejnej dawki pozostaje  $\geq 12$  godzin, pominętą dawkę należy przyjąć. Jeśli pacjent pominie dawkę dobową, a do przyjęcia kolejnej dawki pozostaje  $< 12$  godzin, dawkę pominętą należy opuścić i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

### Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Ze względu na to, że u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) występowanie osłabionej czynności nerek jest bardziej prawdopodobne, należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy wraz z postępującym wiekiem pacjenta. Konieczne jest monitorowanie czynności nerek, które pomoże zapobiec kwasicy mleczanowej związanej ze stosowaniem metforminy, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.3 i 4.4). Należy również wziąć pod uwagę ryzyko niedoboru płynów po zastosowaniu tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.4 i 5.2). Ze względu na ograniczone doświadczenie w stosowaniu tego produktu leczniczego u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, nie zaleca się rozpoczynania leczenia w tej grupie pacjentów.

*Zaburzenia czynności nerek*

Nie zaleca się dostosowania dawki produktu leczniczego Qtrilmet u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, GFR 60-89 ml/min.

Przed rozpoczęciem leczenia produktami leczniczymi zawierającymi metforminę i przynajmniej raz w roku po rozpoczęciu leczenia należy oznaczyć wartość GFR. U pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku progresji zaburzeń czynności nerek oraz u osób w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3-6 miesięcy.

Tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (pacjenci z  $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min}$  (patrz punkt 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2). Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z  $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$  (patrz punkt 4.3, 4.4, 4.8 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Tego produktu leczniczego nie wolno stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do  $< 18$  lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Qtrilmet jest przyjmowany doustnie, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia, z posiłkiem, aby zmniejszyć działania niepożądane metforminy na układ pokarmowy. Każdą tabletkę należy połykać w całości.

Sporadycznie substancje pomocnicze zawarte w tym leku będą wydalone z kałem w postaci miękkiej nawodnionej masy przypominającej oryginalną tabletkę.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Produkt leczniczy Qtrilmet jest przeciwwskazany u pacjentów z

- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, wcześniejszym wystąpieniem u pacjenta ciężkiej reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznej, wstrząsu anafilaktycznego oraz obrzęku naczynioruchowego wywołanych przyjęciem jakiegokolwiek inhibitora dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4) lub jakiegokolwiek inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT-2) (patrz punkty 4.4, 4.8 oraz 6.1).
- ostrą kwasicą metaboliczną każdego typu (taką jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa) (patrz punkty 4.4 oraz 4.8).
- cukrzycowym stanem przedśpiączkowym (patrz punkt 4.4).
- ciężką niewydolnością nerek ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ ) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).
- stanami ostrymi mogącymi spowodować zmianę czynności nerek, takimi jak:
  - o odwodnienie,
  - o ciężkie zakażenie,
  - o wstrząs;
- ostrą lub przewlekłą chorobą mogącą skutkować niedotlenieniem tkanek, taką jak:
  - o niewydolność serca lub układu oddechowego,
  - o zawał mięśnia sercowego przeżyty w ostatnim czasie,
  - o wstrząs;
- zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).
- ostrym zatruciem alkoholowym, chorobą alkoholową (patrz punkt 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa to bardzo rzadkie, ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występujące najczęściej podczas ostrego pogorszenia czynności nerek lub choroby serca i układu oddechowego, lub posocznicy. Podczas ostrego pogorszenia czynności nerek dochodzi do nagromadzenia metforminy i zwiększenia ryzyka kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężkiej biegunki lub wymiotów, gorączki lub zmniejszonej podaży płynów), podawanie produktu Qtrilmet należy czasowo przerwać i skontaktować się z osobą z fachowego personelu medycznego.

U pacjentów leczonych metforminą należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie produktami leczniczymi mogącymi doprowadzić do ostrych zaburzeń czynności nerek (takimi, jak leki przeciwnadciśnieniowe, leki moczopędne i NLPZ). Inne czynniki ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, nieodpowiednio kontrolowana cukrzyca, kwasica ketonowa, długotrwałe głodzenie oraz wszelkie stany związane z niedotlenieniem narządów i tkanek, a także jednocześnie stosowanie produktów leczniczych mogących powodować kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Należy poinformować pacjentów i (lub) ich opiekunów o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa charakteryzuje się dusznością, kwasicą, bólem brzucha, skurczami mięśni, astenią i hipotermią, po których następuje śpiączka. W przypadku wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien przerwać przyjmowanie produktu Qtrilmet i natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną. Wyniki badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie odczynu pH krwi ( $< 7,35$ ), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu powyżej 5 mmol/l oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku stężenia mleczanów do pirogronianów.

### Cukrzycowa kwasica ketonowa

U pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2, w tym dapagliflozyną, rzadko zgłaszano przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis, DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l. Nie wiadomo czy zastosowanie większych dawek dapagliflozyny zwiększa ryzyko DKA.

Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, nietypowe zmęczenie lub sennosc. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Należy natychmiast przerwać leczenie produktem Qtrilmet u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie produktem Qtrilmet można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Qtrilmet należy rozważyć występujące w wywiadzie czynniki, predysponujące pacjenta do cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem DKA zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta [np. pacjenci z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub z późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych (ang. latent autoimmune diabetes in adults, LADA) lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie], pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem, pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny i pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2.

Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2 chyba, że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu leczniczego u pacjentów z cukrzycą typu 1 i produktu Qtrilmet nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1.

W badaniach z zastosowaniem dapagliflozyny w cukrzycy typu 1 DKA była często zgłaszana.

#### Monitorowanie czynności nerek

Skuteczność dapagliflozyny jest zależna od czynności nerek; u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest znikoma (patrz punkt 4.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (pacjenci z  $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min}$ ) u większego odsetka pacjentów leczonych dapagliflozyną stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych, takich jak zwiększenie stężenia kreatyniny, fosforu, parathormonu (PTH) oraz niedociśnienie, w porównaniu z placebo. Z tego względu produkt leczniczy Qtrilmet nie powinien być stosowany u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (pacjenci z  $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min}$ ). Nie prowadzono badań dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ ) lub schyłkową niewydolnością nerek (ESRD).

Metformina jest wydalana przez nerki, a niewydolność nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zwiększa ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4).

Czynność nerek należy oceniać:

- przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym, a następnie w regularnych odstępach czasu (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2);
- przed rozpoczęciem jednoczesnego stosowania innych leków mogących zmniejszać czynność nerek, a następnie okresowo przez cały czas leczenia (patrz punkt 4.5);
- w przypadku, gdy czynność nerek oceniana na podstawie  $\text{GFR}$  jest bliska umiarkowanemu zaburzeniu czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku, przynajmniej 2 do 4 razy w roku. Jeśli wskaźnik czynności nerek  $\text{GFR}$  zmniejszy się do wartości  $< 60 \text{ ml/min}$ , leczenie należy przerwać.

Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z  $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ , a leczenie nią należy czasowo przerwać w razie wystąpienia stanów wpływających na czynność nerek (patrz punkt 4.3).

U pacjentów w podeszłym wieku osłabienie czynności nerek występuje często i jest bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, gdy czynność nerek może ulec zaburzeniu, na przykład rozpoczynając leczenie przeciwnadciśnieniowe lub moczopędne bądź rozpoczynając podawanie NLPZ.

#### Stosowanie u pacjentów zagrożonych niedoborem płynów, niedociśnieniem i (lub) zaburzeniami równowagi elektrolitowej

Ze względu na mechanizm działania dapagliflozyny produkt leczniczy Qtrilmet zwiększa diurezę, z czym związane jest nieznaczne zmniejszenie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 5.1), co może być bardziej zauważalne u pacjentów z bardzo dużymi stężeniami glukozy we krwi.

Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów zagrożonych niedoborem płynów (np. przyjmujących diuretyki pętlowe) (patrz punkt 4.5) lub ze zmniejszoną objętością płynów w ustroju, np. z powodu ostrego zachorowania (takiego jak ostra choroba przewodu pokarmowego z nudnościami, wymiotami lub biegunką).

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których zmniejszenie ciśnienia tętniczego spowodowane zastosowaniem dapagliflozyny mogłoby stanowić zagrożenie, np. u pacjentów ze stwierdzoną chorobą układu krążenia, u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe z niedociśnieniem w wywiadzie lub u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Qtrilmet, w przypadku wystąpienia współistniejących zaburzeń, które mogą prowadzić do niedoboru płynów w ustroju, zalecane jest uważne monitorowanie stanu nawodnienia organizmu (np. badanie przedmiotowe, pomiary ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne, w tym pomiar hematokrytu) oraz elektrolitów. Zaleca się czasowe wstrzymanie leczenia

tym produktem leczniczym u pacjentów, u których dojdzie do zmniejszenia objętości płynów do czasu przywrócenia właściwej zawartości płynów w organizmie (patrz punkt 4.8).

### Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie inhibitorów DPP-4 związane jest z ryzykiem rozwoju ostrego zapalenia trzustki. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki; o uporczywym, silnym bólu brzucha. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki, należy zaprzestać stosowania tego produktu leczniczego; w przypadku potwierdzenia rozpoznania ostrego zapalenia trzustki, nie należy wznowiać leczenia tym produktem. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Po wprowadzeniu do obrotu produktu zawierającego saksagliptynę zdarzały się spontaniczne zgłoszenia przypadków ostrego zapalenia trzustki.

### Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także, jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2 (patrz punkt 4.8). Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Qtrilmet i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

### Reakcje z nadwrażliwości

Po wprowadzeniu saksagliptyny do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane, obejmujące zarówno doniesienia spontaniczne, jak i z badań klinicznych: ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny oraz obrzęk naczynioruchowy. W przypadku podejrzenia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Qtrilmet. W takiej sytuacji należy dokonać oceny zdarzenia oraz wdrożyć alternatywne leczenie cukrzycy (patrz punkt 4.8).

### Zakażenia układu moczowego

Leczenie inhibitorami SGLT2 zwiększa ryzyko zakażeń układu moczowego (patrz punkt 4.8). Pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami zakażeń układu moczowego należy poddawać badaniu i, jeżeli jest to wskazane, niezwłocznie wdrażać u nich odpowiednie leczenie.

Po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów przyjmujących dapagliflozynę oraz inne inhibitory SGLT2 zgłaszano występowanie ciężkich zakażeń układu moczowego, w tym urosepsy oraz odmiedniczkowego zapalenia nerek wymagającego hospitalizacji. Podczas leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub urosepsy należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia.

### Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek oraz mogą oni być bardziej narażeni na występowanie niedoboru płynów w ustroju. Ponadto, w tej grupie pacjentów większe jest prawdopodobieństwo przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych, które mogą powodować zmniejszenie objętości płynów w organizmie i (lub) zmiany czynności nerek [np. inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści

receptora typu 1 dla angiotensyny II (ARB)]. Z tego względu przed rozpoczęciem leczenia produktem Qtrilmet, należy wziąć pod uwagę czynność nerek oraz ryzyko wystąpienia niedoboru płynów. Zalecenia dotyczące monitorowania czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku, jak dla pozostałych pacjentów (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1)

W przypadku pacjentów w wieku 65 lat i starszych, działania niepożądane związane z niedoborem płynów oraz zaburzeniami czynności lub niewydolnością nerek występowały częściej u pacjentów stosujących dapagliflozynę, w porównaniu z placebo (patrz punkt 4.8).

#### Zaburzenia skóry

W nieklinicznych badaniach toksykologicznych z zastosowaniem saksagliptyny zgłaszano występowanie wrzodziejących i martwiczych zmian skóry kończyn małych (patrz punkt 5.3). W badaniach klinicznych z zastosowaniem saksagliptyny nie obserwowano zwiększonej częstości występowania zmian skórnych. W raportach dotyczących działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu leków z klasy inhibitorów DPP-4 zgłaszano występowanie wysypki. Wysypka jest także zdarzeniem niepożądanym notowanym jako działanie niepożądane tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.8). Z tego względu, jako jeden z elementów rutynowego postępowania z pacjentami z cukrzycą zaleca się kontrolę stanu skóry, w szczególności obecności zmian pęcherzowych, owrzodzeń lub wysypki.

#### Pemfigoid pęcherzowy

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano wymagające hospitalizacji przypadki wystąpienia pemfigoidu pęcherzowego związane z zastosowaniem inhibitorów DPP-4, w tym saksagliptyny. W zgłoszonych przypadkach pacjenci zwykle odpowiadali na miejscowe lub systemowe leczenie immunosupresyjne oraz odstawienie inhibitora DPP-4. Jeżeli podczas przyjmowania saksagliptyny u pacjenta wystąpią pęcherze lub nadżerki oraz jeśli podejrzewa się pemfigoid pęcherzowy, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego oraz rozważyć skierowanie do dermatologa w celu zdiagnozowania przyczyny i wprowadzenia odpowiedniego leczenia (patrz punkt 4.8).

#### Niewydolność serca

Doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca z grupy I-II według NYHA jest ograniczone. Brak doświadczenia z badań klinicznych z dapagliflozyną u pacjentów z grupy III-IV według NYHA. Doświadczenie w stosowaniu saksagliptyny u pacjentów z niewydolnością serca z grupy III-IV według NYHA jest ograniczone.

W trakcie trwania badania SAVOR w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną w porównaniu z placebo zaobserwowano niewielkie zwiększenie częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego (patrz punkt 5.1). Dodatkowe analizy nie wykazały różnic pomiędzy grupami wg NYHA.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Qtrilmet u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, takimi jak uprzednio rozpoznana niewydolność serca lub umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności nerek. Pacjentów należy poinformować, jakie są charakterystyczne objawy niewydolności serca oraz pouczyć o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia tych objawów.

#### Bóle stawów

Występowanie bólów stawów, które mogą być intensywne, zgłaszano w raportach rejestracyjnych dotyczących inhibitorów DPP-4 (patrz punkt 4.8). Pacjenci odczuwali ustąpienie objawów po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego, a niektórzy pacjenci odczuwali nawrót dolegliwości po ponownym włączeniu leczenia tym samym lub innym inhibitorem DPP-4. Początek dolegliwości po włączeniu leczenia może być szybki lub dolegliwości mogą pojawiać się po dłuższym czasie trwania

terapii. W przypadku wystąpienia u pacjenta intensywnych bólów stawów należy indywidualnie ocenić zasadność kontynuacji terapii.

#### Pacjenci z obniżoną odpornością

Pacjenci z zaburzeniami odporności np. po przeszczepach narządów lub pacjenci z zespołem upośledzenia odporności, nie brali udziału w programie badań klinicznych z zastosowaniem saksagliptyny. Nie ustalono więc skuteczności i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Qtrilmet w tej grupie pacjentów.

#### Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W trwających, długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT-2 zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, istotna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

#### Stosowanie z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny powodującymi hipoglikemie

Zarówno saksagliptyna jak i dapagliflozyna mogą, każde niezależnie, zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania w skojarzeniu z insuliną lub lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny (pochodną sulfonilomocznika). Hipoglikemia nie występuje u pacjentów otrzymujących samą metforminę podczas zwykłego stosowania, jednak może wystąpić podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy. Z tego względu, może zająć konieczność zmniejszenia dawki insuliny lub leku zwiększającego wydzielanie insuliny, aby uniknąć wystąpienia hipoglikemii, jeżeli leki te są stosowane w skojarzeniu z produktem leczniczym Qtrilmet (patrz punkty 4.5 oraz 4.8).

#### Zabiegi chirurgiczne

Należy przerwać leczenie produktem Qtrilmet przed zabiegiem chirurgicznym przeprowadzanym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach od operacji lub przywrócenia żywienia doustnego oraz pod warunkiem stwierdzenia stabilnej czynności nerek w ponownej ocenie.

#### Podawanie jodowych środków kontrastowych

Donaczyniowe podanie jodowych środków kontrastowych może doprowadzić do wystąpienia nefropatii kontrastowej powodującej nagromadzenie metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Qtrilmet przed lub w czasie badań obrazowych i nie wznowiać go wcześniej niż po upływie co najmniej 48 godzin, pod warunkiem stwierdzenia stabilnej czynności nerek w ponownej ocenie (patrz punkty 4.2 i 4.5).

#### Zwiększony hematokryt

Podczas leczenia dapagliflozyną było obserwowane zwiększenie hematokrytu (patrz punkt 4.8); z tego względu u pacjentów, u których stwierdzono zwiększony hematokryt przed leczeniem, niezbędne jest zachowanie ostrożności.

#### Badanie moczu

Ze względu na mechanizm działania tego leku u pacjentów przyjmujących dapagliflozynę wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni.

#### Stosowanie u pacjentów leczonych pioglitazonem

Mimo, że związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem dapagliflozyny a występowaniem raka pęcherza moczowego wydaje się mało prawdopodobny (patrz punkty 4.8 oraz 5.3), ze względów bezpieczeństwa nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Qtrilmet u pacjentów leczonych jednocześnie pioglitazonem. Dostępne dane epidemiologiczne dotyczące pioglitazonu sugerują nieznaczne zwiększenie ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego u pacjentów chorych na cukrzycę leczonych pioglitazonem.

#### Stosowanie z lekami silnie indukującymi enzym CYP 3A4

Stosowanie leków silnie indukujących enzym CYP 3A4 takich, jak glikokortykoidy, antagoniści receptorów beta-2 adrenergicznych, leki moczopędne, karbamazepina, deksametazon, fenobarbital, fenytoina i ryfampicyna może zmniejszać działanie hipoglikemizujące produktu leczniczego Qtrilmet. Podczas stosowania produktu leczniczego Qtrilmet jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4/5 należy oceniać u pacjenta kontrolę glikemii, szczególnie na początku leczenia (patrz punkt 4.5).

#### Wpływ na oznaczenie 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Monitorowanie kontroli glikemii z wykorzystaniem oznaczenia 1,5-AG nie jest zalecane, ponieważ wyniki oznaczenia 1,5-AG nie są wiarygodne w ocenie kontroli glikemii pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Należy stosować alternatywne metody monitorowania kontroli glikemii.

#### Laktoza

Tabletki zawierają laktozę. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Przeprowadzono badania dotyczące interakcji poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego Qtrilmet.

#### Interakcje farmakodynamiczne

*Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane*

##### *Alkohol*

Zatrucie alkoholem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby, w związku z obecnością w tym produkcie leczniczym metforminy jako substancji czynnej (patrz punkt 4.4). Należy unikać spożywania alkoholu oraz produktów leczniczych zawierających alkohol.

##### *Jodowe środki kontrastowe*

Donaczyniowe podanie jodowych środków kontrastowych może doprowadzić do wystąpienia nefropatii kontrastowej powodującej nagromadzenie metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Qtrilmet przed lub w czasie badań obrazowych i nie wznowiać go wcześniej niż po upływie co najmniej 48 godzin, pod warunkiem stwierdzenia stabilnej czynności nerek w ponownej ocenie (patrz punkt 4.2 i 4.4).

##### *Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania*

Glikokortykoidy (podawane zarówno ogólnie, jak i miejscowo), agoniści receptorów beta-2 adrenergicznych oraz leki moczopędne wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować o tym pacjenta i częściej wykonywać pomiary stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza na

początku leczenia takimi produktami leczniczymi, a także obserwować pacjenta pod kątem utraty kontroli glikemii lub hipoglikemii. W razie konieczności dawkę leku zmniejszającego stężenie glukozy należy dostosować podczas leczenia innym produktem leczniczym oraz po przerwaniu jego stosowania.

Niektóre produkty lecznicze mogą negatywnie wpływać na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. NLPZ, w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, szczególnie diuretyki pętlowe. Rozpoczynając stosowanie tych produktów w skojarzeniu z metforminą konieczne jest ściśle monitorowanie czynności nerek.

#### *Leki moczopędne (diuretyki)*

Dapagliflozyna może potęgować działanie diuretyczne tiazydów oraz diuretyków pętlowych i może zwiększać ryzyko odwodnienia i niedociśnienia (patrz punkt 4.4).

#### *Stosowanie z produktami leczniczymi powodującymi hipoglikemię*

Saksagliptyna i dapagliflozyna mogą, każde niezależnie, zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania w skojarzeniu z insuliną lub lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny. Hipoglikemia nie występuje u pacjentów otrzymujących samą metforminę podczas zwykłego stosowania, jednak może wystąpić podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy. Z tego względu, może zajść konieczność zmniejszenia dawki insuliny lub leku zwiększającego wydzielanie insuliny, aby uniknąć wystąpienia hipoglikemii, jeżeli leki te są stosowane w skojarzeniu z produktem leczniczym Qtrilmet (patrz punkty 4.4 i 4.8).

#### Interakcje farmakokinetyczne

##### *Metformina*

Metformina jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. Nie zidentyfikowano żadnych metabolitów u ludzi.

##### *Saksagliptyna*

Metabolizm saksagliptyny zachodzi przede wszystkim z udziałem cytochromu P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

##### *Dapagliflozyna*

Metabolizm dapagliflozyny zachodzi głównie poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym z udziałem UDP-glukuronozylotransferazy 1A9 (UGT1A9).

#### Wpływ innych produktów leczniczych na metforminę, saksagliptynę lub dapagliflozynę

##### *Metformina*

Nie stwierdzono klinicznie istotnej interakcji.

##### *Saksagliptyna*

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i leków indukujących enzym CYP3A4/5 innych niż ryfampicyna (takich, jak karbamazepina, deksametazon, fenobarbital i fenytoina) nie było badane i może skutkować zmniejszeniem stężenia saksagliptyny i zwiększeniem stężenia jej głównego metabolitu. Należy uważnie monitorować kontrolę glikemii, jeśli saksagliptyna jest stosowana jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4/5.

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i ryfampicyny, silnie indukującej działanie enzymu CYP3A4/5, zmniejszało  $C_{max}$  i AUC dla saksagliptyny odpowiednio o 53% i 76%. Ryfampicyna nie miała wpływu na ekspozycję aktywnego metabolitu i jego aktywność hamującą DPP4 w osoczu, w okresie pomiędzy dawkami (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i diltiazemu, umiarkowanie hamującego enzym CYP3A4/5, zwiększało  $C_{max}$  i AUC dla saksagliptyny odpowiednio o 63% i 2,1-krotnie, a wartości tych

parametrów w przypadku aktywnego metabolitu były zmniejszone odpowiednio o 44% i 34%. Te oddziaływania farmakokinetyczne nie są klinicznie znaczące i nie wymagają zmiany dawkowania.

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i ketokonazolu, silnego inhibitora enzymu CYP3A4/5, zwiększało  $C_{max}$  i AUC dla saksagliptyny odpowiednio o 62% i 2,5-krotnie, a dla aktywnego metabolitu były zmniejszone odpowiednio o 95% i 88%. Te oddziaływania farmakokinetyczne nie są klinicznie znaczące i nie wymagają zmiany dawkowania.

W badaniach przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników parametry farmakokinetyczne saksagliptyny i jej głównego metabolitu nie były istotnie zmienione przez dapagliflozynę, metforminę, glibenklamid, pioglitazon, digoksyne, diltiazem, symwastatinę, omeprazol, leki zobojętniające sok żołądkowy czy famotydynę.

#### *Dapagliflozyna*

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z ryfampicyną (induktorem transferazy urydyno-5'-difosfo-glukuronowej [UGT] i CYP3A4 / 5) obserwowano 22% zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na wydalanie glukozy z moczem w ciągu 24 godzin. Nie zaleca się zmiany dawkowania. Nie przewiduje się, aby stosowanie dapagliflozyny z innymi induktorami (np. karbamazepiną, fenytoiną czy fenobarbitem) miało znaczenie kliniczne.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z kwasem mefenamowym (inhibitorem UGT 1A9) obserwowano 55% zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na dobowe wydalanie glukozy z moczem.

Farmakokinetyka dapagliflozyny nie została znacząco zmieniona przez saksagliptynę, metforminę, pioglitazon, sitagliptynę, glimepiryd, woglibozę, hydrochlorotiazyd, bumetanid, walsartan lub symwastatinę.

#### *Wpływ metforminy, saksagliptyny lub dapagliflozyny na inne produkty lecznicze*

##### *Metformina*

##### *Transportery kationów organicznych (OCT)*

Metformina jest substratem zarówno transporterów OCT1, jak i OCT2.

Jednoczesne podawanie metforminy z:

- inhibitorami OCT1 (takimi jak werapamil) może zmniejszać skuteczność metforminy;
- induktorami OCT1 (takimi jak ryfampicyna) może zwiększać wchłanianie z przewodu pokarmowego i skuteczność metforminy;
- inhibitorami OCT2 (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprym, wandetanib, izawukonazol) może zmniejszać nerkową eliminację metforminy, a tym samym prowadzić do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu;
- inhibitorami zarówno OCT1, jak i OCT2 (takimi jak kryzotynib, olaparyb) może zmieniać skuteczność i wydalanie metforminy przez nerki.

Dlatego zaleca się ostrożność, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, podczas jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych z metforminą, ponieważ stężenie metforminy w osoczu może się zwiększyć (patrz punkt 4.4).

##### *Saksagliptyna*

Saksagliptyna nie zmieniała znacząco farmakokinetyki dapagliflozyny, metforminy, glibenklamidu (substrat CYP2C9), pioglitazonu [substrat CYP2C8 (główny) oraz CYP3A4 (dodatkowy)], digoksyny (substrat P-gp), symwastatyny (substrat CYP3A4), substancji czynnych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu oraz norgestymatu), diltiazemu lub ketokonazolu.

##### *Dapagliflozyna*

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników z zastosowaniem głównie schematu jednodawkowego sugerują, że dapagliflozyna nie zmienia farmakokinetyki saksagliptyny, metforminy, pioglitazonu [substrat CYP2C8 (główny) oraz CYP3A4 (dodatkowy)], sitagliptyny, glimepirydu (substrat CYP2C9), hydrochlorotiazydu, bumetanidu, walsartanu, digoksyny (substrat P-gp) lub warfaryny (S-warfaryna, substrat CYP2C9), ani działania przeciwzakrzepowego warfaryny, mierzonego wartością INR. Zastosowanie dapagliflozyny w dawce pojedynczej 20 mg w skojarzeniu z symwastatyną (substrat CYP3A4) powodowało 19% zwiększenie AUC symwastatyny i 31% zwiększenie AUC symwastatyny w postaci kwasu. Zwiększenie ekspozycji na symwastatynę i postać kwasową symwastatyny nie jest uważane za znaczące klinicznie.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Stosowanie tego produktu leczniczego lub jego składników (metforminy chlorowodorku, saksagliptyny i dapagliflozyny) u kobiet ciężarnych nie było badane. Badania na zwierzętach z zastosowaniem saksagliptyny wykazały szkodliwy wpływ na rozród po podaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Badania z zastosowaniem dapagliflozyny u szczurów wykazały działanie toksyczne na rozwój nerek w okresie odpowiadającym drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciąży u człowieka (patrz punkt 5.3). Ograniczone dane ze stosowania metforminy u kobiet ciężarnych nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych. Badania na zwierzętach z zastosowaniem metforminy nie wykazują szkodliwego wpływu tego leku na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Qtrilmet nie powinien być stosowany podczas ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży u pacjentki należy przerwać leczenie tym produktem leczniczym.

Gdy pacjentka planuje zajście w ciążę, a także podczas ciąży, zaleca się, aby do leczenia cukrzycy nie stosować tego produktu leczniczego, lecz używać insuliny w celu utrzymania stężenia glukozy we krwi na poziomie maksymalnie zbliżonym do prawidłowego, aby zredukować ryzyko wad rozwojowych płodu związanych z nieprawidłową glikemią.

##### Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/niemowlęcia karmionego piersią. Nie wiadomo, czy dapagliflozyna i saksagliptyna i (lub) ich metabolity przenikają do mleka karmiących kobiet. Badania na zwierzętach wykazały, że saksagliptyna i (lub) jej metabolit przenika do mleka. Dostępne dane z badań farmakodynamicznych i toksykologicznych na zwierzętach wykazały, że dapagliflozyna i jej metabolity przenikają do mleka, jak również, że wywierają wpływ na karmione mlekiem matki potomstwo, związany z właściwościami farmakologicznymi tych substancji (patrz punkt 5.3).

Tego produktu leczniczego nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

##### Płodność

Nie badano wpływu tego produktu leczniczego lub jego składników (metforminy chlorowodorku, saksagliptyny i dapagliflozyny) na płodność u ludzi. Wpływ na płodność obserwowano podczas stosowania saksagliptyny u męskich i żeńskich osobników szczurów przy zastosowaniu dużych dawek wywołujących jawne oznaki toksyczności (patrz punkt 5.3). Nie wykazano wpływu dapagliflozyny na płodność u samców i samic szczurów w przypadku którejkolwiek z badanych dawek. W przypadku metforminy badania na zwierzętach nie wykazały toksycznego wpływu na rozród (patrz punkt 5.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Qtrilmet nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Prowadząc pojazdy lub obsługując urządzenia mechaniczne należy wziąć pod uwagę, że podczas badań dotyczących stosowania saksagliptyny obserwowano występowanie zawrotów głowy. Ponadto, należy ostrzec pacjentów o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania tego produktu leczniczego w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie glukozy, o których wiadomo, że powodują hipoglikemię (np. insulina i pochodne sulfonilomocznika).

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Qtrilmet były zakażenia górnych dróg oddechowych (bardzo często), hipoglikemia podczas stosowania z pochodnymi SU (bardzo często), objawy żołądkowo-jelitowe (bardzo często) i zakażenia układu moczowego (często). Cukrzycowa kwasica ketonowa może występować rzadko, a kwasica mleczanowa może występować bardzo rzadko (patrz punkt 4.4).

Profil bezpieczeństwa skojarzonego stosowania metforminy, saksagliptyny i dapagliflozyny jest porównywalny z działaniami niepożądanymi zidentyfikowanymi w odniesieniu do każdego z jego składników osobno.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa oparty jest na zbiorczej analizie z trzech badań klinicznych fazy 3 kontrolowanych placebo u 1169 pacjentów przez okres do 52 tygodni, z których 492 pacjentów otrzymywało saksagliptynę w dawce 5 mg w skojarzeniu z dapagliflozyną w dawce 10 mg i metforminą (patrz punkt 5.1). Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa obejmują badania kliniczne, badania bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia i doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu w odniesieniu do poszczególnych składników leku. Działania niepożądane produktu leczniczego Qtrilmet zostały przedstawione w Tabeli 1. Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania została zdefiniowana jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $\geq 1/100\ 000$  do  $< 1/10\ 000$ ) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1. Kompilacja działań niepożądanych produktu leczniczego Qtrilmet**

| Klasyfikacja układów i narządów    | Bardzo często                                    | Często <sup>A</sup>                                                                                                                                       | Niezbyt często <sup>B</sup>      | Rzadko | Bardzo rzadko                                                           | Częstość nieznana |
|------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenie górnych dróg oddechowych <sup>¶1</sup> | Zakażenie układu moczowego <sup>¶¶2</sup> , zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądka i pokrewne zakażenia narządów płciowych <sup>#3</sup> , zapalenie | Zakażenie grzybicze <sup>#</sup> |        | Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel (Fourniera) <sup>#C,7</sup> |                   |

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Bardzo często                                                            | Często <sup>A</sup>                                                                                         | Niezbyt często <sup>B</sup>                                                                                | Rzadko                                                             | Bardzo rzadko                                                                     | Częstość nieznana                   |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                   |                                                                          | żołądka i jelit <sup>¶D</sup>                                                                               |                                                                                                            |                                                                    |                                                                                   |                                     |
| Zaburzenia układu immunologicznego                |                                                                          |                                                                                                             | Reakcje nadwrażliwości <sup>¶C</sup>                                                                       | Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny <sup>¶C</sup> |                                                                                   |                                     |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania               | Hipoglikemia <sup>D#¶</sup> (podczas stosowania łącznie z pochodnymi SU) | Dyslipidemia <sup>#4</sup>                                                                                  | Niedobór płynów <sup>#</sup> , uczucie pragnienia <sup>#</sup>                                             | Cukrzycowa kwasica ketonowa <sup>#,H,7</sup>                       | Kwasica mleczanowa <sup>§</sup> , Niedobór witaminy B <sub>12</sub> <sup>§G</sup> |                                     |
| Zaburzenia układu nerwowego                       |                                                                          | Ból głowy <sup>¶</sup> , zawroty głowy <sup>¶</sup>                                                         |                                                                                                            |                                                                    |                                                                                   |                                     |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | Objawy żołądkowo-jelitowe <sup>§F</sup>                                  | Niestrawność <sup>D□</sup> , zapalenie błony śluzowej żołądka <sup>D□</sup> , zaburzenia smaku <sup>§</sup> | Zaparcie <sup>#</sup> , suchość w ustach <sup>#</sup> , zapalenie trzustki <sup>¶C</sup>                   |                                                                    |                                                                                   |                                     |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych              |                                                                          |                                                                                                             |                                                                                                            |                                                                    | Zaburzenia czynności wątroby <sup>§</sup> , zapalenie wątroby <sup>§</sup>        |                                     |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 |                                                                          | Bolesne oddawanie moczu (dyzuria) <sup>#</sup> , wielomocz <sup>#D,5</sup>                                  | Nadmierna diureza nocna <sup>#</sup> , zaburzenia czynności nerek <sup>#</sup>                             |                                                                    |                                                                                   |                                     |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              |                                                                          | Wysypka <sup>#¶6</sup>                                                                                      | Zapalenie skóry <sup>¶C</sup> , świąd <sup>¶C</sup> , pokrzywka <sup>¶C</sup>                              | Obrzęk naczynioruchowy <sup>¶C</sup>                               | Rumień <sup>§</sup>                                                               | Pemfigoid pęcherzowy <sup>C,7</sup> |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |                                                                          | Ból stawów <sup>□</sup> , ból pleców <sup>#</sup> , ból mięśni <sup>D□</sup>                                |                                                                                                            |                                                                    |                                                                                   |                                     |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi            |                                                                          |                                                                                                             | Zaburzenia wzwodu <sup>□</sup> , świąd narządów płciowych <sup>#</sup> , świąd sromu i pochwy <sup>#</sup> |                                                                    |                                                                                   |                                     |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       |                                                                          | Zmęczenie <sup>¶D</sup> , obrzęki obwodowe <sup>¶D</sup>                                                    |                                                                                                            |                                                                    |                                                                                   |                                     |

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często <sup>A</sup>                                                                             | Niezbyt często <sup>B</sup>                                                                                                                      | Rzadko | Bardzo rzadko | Częstość nieznana |
|---------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------|-------------------|
| <b>Badania diagnostyczne</b>    |               | Zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny <sup>#</sup> , zwiększenie hematokrytu <sup>#E</sup> | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi <sup>#</sup> , zwiększenie stężenia mocznika we krwi <sup>#</sup> , zmniejszenie masy ciała <sup>#</sup> |        |               |                   |

# Działania niepożądane zgłaszane w odniesieniu do dapagliflozyny.

<sup>¶</sup> Działania niepożądane zgłaszane w odniesieniu do saksagliptyny.

§ Działania niepożądane zgłaszane w odniesieniu do metforminy.

□ Działania niepożądane zgłaszane w odniesieniu do leczenia skojarzonego saksagliptyną z metforminą.

A Działania niepożądane, z wyjątkiem zaburzeń smaku, zgłaszano u  $\geq 2$  % pacjentów leczonych łącznie saksagliptyną, dapagliflozyną i metforminą w zbiorczej analizie bezpieczeństwa, lub jeżeli zgłaszano u  $< 2$  % w zbiorczej analizie bezpieczeństwa, były one oparte na danych odnoszących się do produktów zawierających poszczególne komponenty osobno.

B Częstości wszystkich niezbyt często występujących działań niepożądanych były oparte na danych odnoszących się do produktów zawierających poszczególne komponenty osobno.

C Działanie niepożądane pochodzi z danych uzyskanych z monitorowania w ramach nadzoru porejestacyjnego saksagliptyny lub dapagliflozyny.

D Działania niepożądane zgłaszano u  $\geq 2$  % pacjentów leczonych którymkolwiek z monokomponentów osobno oraz u  $\geq 1$  % więcej niż u osób przyjmujących placebo, lecz nie w analizie zbiorczej.

E Wartości hematokrytu  $> 55$  % zgłaszano u 1,3 % pacjentów leczonych dapagliflozyną 10 mg, a u 0,4 % pacjentów przyjmujących placebo.

F Objawy żołądkowo-jelitowe (obejmujące takie określenia, jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha oraz utrata łaknienia) występują najczęściej podczas rozpoczynania leczenia i ustępują samoistnie w większości przypadków.

G Długotrwałe leczenie metforminą było związane ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B12, które może bardzo rzadko skutkować klinicznie istotnym niedoborem witaminy B12. Zaleca się uwzględnienie tej etiologii, jeśli u pacjenta występuje niedokrwistość megaloblastyczna.

H Zgłoszone w badaniu dotyczącym sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną u pacjentów z cukrzycą typu 2. Częstość opiera się na wskaźniku rocznym.

<sup>1</sup> Infekcja górnych dróg oddechowych obejmuje następujące określenia preferowane: zapalenie nosogardzieli, grype, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa (katar), zapalenie zatok, bakteryjne zapalenie gardła, zapalenie migdałków, ostre zapalenie migdałków, zapalenie krtani, wirusowe zapalenie gardła oraz wirusową infekcję górnych dróg oddechowych.

<sup>2</sup> Zakażenie układu moczowego obejmuje następujące zgłaszane określenia preferowane: zakażenie układu moczowego, zakażenie układu moczowego bakteriami *Escherichia*, odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz zapalenie gruczołu krokowego.

<sup>3</sup> Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki oraz pokrewne zakażenia narządów płciowych obejmują następujące określenia preferowane: zakażenie grzybicze sromu i pochwy, zapalenie żołądki i napletka, grzybicze zakażenie narządów płciowych, zakażenie pochwy oraz zapalenie sromu i pochwy.

<sup>4</sup> Dyslipidemia obejmuje następujące określenia preferowane: dyslipidemię, hiperlipidemię, hipercholesterolemię oraz hipertrójglicerydemię.

<sup>5</sup> Wielomocz obejmuje następujące określenia preferowane: wielomocz oraz częstomocz.

<sup>6</sup> Wysypka była zgłaszana po wprowadzeniu do obrotu saksagliptyny i dapagliflozyny. Zgłoszenia z badań klinicznych z dapagliflozyną obejmują określenia preferowane podane według częstości ich występowania: wysypkę, wysypkę uogólnioną, wysypkę ze świądem, wysypkę plamkową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę krostkową, wysypkę pęcherzykową i wysypkę rumieniową.

<sup>7</sup> Patrz punkt 4.4.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Hipoglikemia

W zbiorczej analizie bezpieczeństwa całkowita częstość występowania hipoglikemii (wszystkie zgłoszone zdarzenia, w tym zdarzenia z wartością FPG  $\leq 3,9$  mmol/l oznaczoną w laboratorium centralnym) wyniosła 2,0% u pacjentów leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg i saksagliptyną w dawce 5 mg w skojarzeniu z metforminą (terapia skojarzona), 0,6% w grupie leczonej saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą oraz 2,3% w grupie otrzymującej dapagliflozynę w skojarzeniu z metforminą.

W 24-tygodniowym badaniu porównującym leczenie skojarzone saksagliptyną i dapagliflozyną z metforminą ze stosowaniem SU lub bez, z insuliną i metforminą ze stosowaniem SU lub bez, całkowita częstość występowania hipoglikemii u pacjentów bez wcześniejszego leczenia SU wyniosła 12,7% w przypadku leczenia skojarzonego w porównaniu z 33,1% w przypadku insuliny. Całkowita częstość występowania hipoglikemii w dwóch 52-tygodniowych badaniach porównujących leczenie skojarzone z terapią glimepirydem (SU) wyniosła: w pierwszym badaniu 4,2% dla terapii skojarzonej w porównaniu z 27,9% dla glimepirydu z metforminą w porównaniu z 2,9% dla dapagliflozyny z metforminą; w drugim badaniu 18,5% dla terapii skojarzonej w porównaniu z 43,1% dla glimepirydu w skojarzeniu z metforminą.

#### Niedobór płynów

W zbiorczej analizie bezpieczeństwa zdarzenia związane z niedoborem płynów w organizmie (niedociśnienie, odwodnienie oraz hipowolemia) odzwierciedlały zdarzenia niepożądane dotyczące dapagliflozyny i były zgłaszane u dwóch pacjentów (0,4 %) w grupie leczonych saksagliptyną z dapagliflozyną oraz metforminą [ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE) omdlenia oraz zdarzenie niepożądane zmniejszenia wytwarzania moczu], a także u 3 pacjentów (0,9%) w grupie leczonych dapagliflozyną z metforminą (2 zdarzenia niepożądane omdlenia oraz 1 zdarzenie niedociśnienia tętniczego).

#### Zaburzenia czynności nerek

*Produkt złożony metformina/saksagliptyna/dapagliflozyna:* W zbiorczej analizie bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Qtrilmet częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniem czynności nerek wynosiła 2,0 % w grupie pacjentów przyjmujących saksagliptynę z dapagliflozyną oraz metforminą, 1,8 % w grupie pacjentów przyjmujących saksagliptynę z metforminą, oraz 0,6 % w grupie pacjentów przyjmujących dapagliflozynę z metforminą. Pacjenci, u których występowały zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniem czynności nerek mieli mniejszą wartość eGFR w warunkach wyjściowych wynoszącą 61,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w porównaniu z 93,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w populacji ogólnej. Większość zdarzeń uznano za nie-ciężkie, miały one nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz ustępowały. Zmiana średniej wartości eGFR względem wartości wyjściowej po 24 tygodniach wynosiła -1,17 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w grupie pacjentów przyjmujących saksagliptynę z dapagliflozyną oraz metforminą, -0,46 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w grupie pacjentów przyjmujących saksagliptynę z metforminą, oraz 0,81 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w grupie pacjentów przyjmujących dapagliflozynę z metforminą.

*Dapagliflozyna:* Zgłaszano działania niepożądane związane ze zwiększonym stężeniem kreatyniny w przypadku dapagliflozyny, jako monoskładnika. Zwiększenie stężenia kreatyniny było na ogół przemijające podczas ciągłego leczenia lub przemijające po jego zakończeniu.

#### Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki oraz pokrewne zakażenia narządów płciowych

Zgłaszane zdarzenia niepożądane zapalenia sromu i pochwy, zapalenia żołądki prącia i pokrewnych zakażeń narządów płciowych na podstawie zbiorczej analizy bezpieczeństwa odzwierciedlały profil bezpieczeństwa dapagliflozyny. Zdarzenia niepożądane zakażenia narządów płciowych były zgłaszane u 3,0 % pacjentów w grupie pacjentów przyjmujących saksagliptynę z dapagliflozyną oraz metforminą, u 0,9 % pacjentów w grupie pacjentów przyjmujących saksagliptynę z metforminą, oraz u 5,9 % pacjentów w grupie pacjentów przyjmujących dapagliflozynę z metforminą. Większość zdarzeń niepożądanych zakażeń narządów płciowych zgłaszano u kobiet (84 % wszystkich pacjentów

z zakażeniem narządów płciowych), miały one nasilenie łagodne lub umiarkowane, występowały jednorazowo, a większość pacjentów kontynuowała leczenie.

#### Martwicze zapalenie powięzi kroczu (zgorzel Fourniera)

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia zgorzeli Fourniera u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2, w tym dapagliflozynę (patrz punkt 4.4).

W badaniu dotyczącym sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną z udziałem 17 160 pacjentów z cukrzycą typu 2 i średnim czasem ekspozycji wynoszącym 48 miesięcy, zgłoszono w sumie 6 przypadków zgorzeli Fourniera - jeden w grupie leczonej dapagliflozyną i 5 w grupie placebo.

#### Cukrzycowa kwasica ketonowa

W badaniu dotyczącym sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną, przy medianie czasu ekspozycji wynoszącej 48 miesięcy, zdarzenia cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetes ketoacidosis - DKA) były zgłaszane u 27 pacjentów z grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg oraz u 12 pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Występowanie zdarzeń było rozłożone równomiernie w całym okresie badania. Spośród 27 pacjentów ze zdarzeniami DKA w grupie leczonej dapagliflozyną 22 jednocześnie otrzymywało leczenie insuliną w chwili wystąpienia zdarzenia. Czynniki wywołujące DKA były zgodne z przewidywaniami dla populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 (patrz punkt 4.4).

#### Zakażenia układu moczowego

W zbiorczej analizie bezpieczeństwa, zakażenia układu moczowego (ZUM) były równomiernie rozłożone w 3 grupach leczenia, a częstości ich występowania wynosiły: 5,7 % w grupie pacjentów przyjmujących saksagliptynę oraz dapagliflozynę oraz metforminę; 7,4 % w grupie pacjentów przyjmujących saksagliptynę oraz metforminę; i 5,6 % w grupie pacjentów przyjmujących dapagliflozynę oraz metforminę. U jednego pacjenta w grupie leczonej saksagliptyną oraz dapagliflozyną z metforminą wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE) odmiedniczkowego zapalenia nerek i pacjent ten przerwał leczenie. Większość zakażeń układu moczowego była zgłaszana u kobiet (81 % pacjentów z ZUM), miały one nasilenie łagodne lub umiarkowane, występowały jednorazowo, a większość pacjentów kontynuowała leczenie.

#### Nowotwory złośliwe

*Produkt złożony saksagliptyna/dapagliflozyna:* Nowotwory złośliwe i nieokreślone zostały zgłoszone u 3 pacjentów włączonych do zbiorczej analizy bezpieczeństwa. Przypadki te obejmowały zdarzenia niepożądane nowotworu żołądka, raka trzustki z przerzutami do wątroby, a także inwazyjny rak przewodowy piersi w grupie pacjentów przyjmujących saksagliptynę z dapagliflozyną oraz metforminą. Uwzględniając krótki okres latencji pomiędzy pierwszą ekspozycją na lek a rozpoznaniem raka, związek przyczynowo-skutkowy leczenia z jakimkolwiek określonym rodzajem nowotworu jest uznawany za mało prawdopodobny.

*Dapagliflozyna:* W puli danych z 21 badań klinicznych z kontrolą aktywną oraz placebo, ogólny odsetek pacjentów z nowotworami złośliwymi lub nowotworami o nieokreślonej złośliwości był zbliżony wśród leczonych dapagliflozyną (1,50%) i placebo lub lekiem porównawczym (1,50%), a w badaniach na zwierzętach nie obserwowano objawów działania rakotwórczego lub mutagennego (patrz punkt 5.3). Uwzględniając przypadki nowotworów występujących w różnych narządach, ryzyko względne związane z dapagliflozyną było większe niż 1 dla niektórych nowotworów (guzy pęcherza moczowego, gruczołu krokowego oraz piersi) i było poniżej 1 dla innych (np. nowotwory krwi i układu chłonnego, jajnika, nerek i dróg moczowych), z czego nie wynikało ogólnie zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu w związku ze stosowaniem dapagliflozyny. Zwiększone i (lub) zmniejszone ryzyko rozwoju nowotworu nie było znamienne statystycznie w przypadku żadnego z układów narządów. Ze względu na brak stwierdzanego rakotwórczego działania w badaniach

nieklinicznych, jak również krótki czas, który występował między pierwszą ekspozycją na lek a zdiagnozowaniem nowotworów, związek przyczynowo-skutkowy jest mało prawdopodobny. Do liczbowej nierównowagi przypadków nowotworów piersi, pęcherza moczowego i gruczołu krokowego należy podchodzić z ostrożnością; będzie ona przedmiotem dalszych badań po wprowadzeniu do obrotu.

### Wyniki badań laboratoryjnych

#### *Zmniejszenie liczby limfocytów we krwi*

**Saksagliptyna:** W programie badań klinicznych z saksagliptyną obserwowano niewielkie zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów, w przybliżeniu o 100 komórek/ $\mu$ l względem placebo. Średnia bezwzględna liczba limfocytów pozostała stabilna w okresie do 102 tygodni codziennego podawania leku. Z tym zmniejszeniem średniej bezwzględnej liczby limfocytów we krwi nie było związane występowanie klinicznie istotnych reakcji niepożądanych.

#### *Lipidy*

Dane pochodzące z grup leczenia, otrzymujących saksagliptynę i dapagliflozynę w skojarzeniu z metforminą z 3 badań klinicznych włączonych do zbiorczej puli wykazały trendy średnich procentowych wzrostów względem wartości wyjściowych (zaokrąglonych do najbliższej części dziesiętnej) cholesterolu całkowitego (Total C), (w zakresie od 0,4 % do 3,8 %), cholesterolu LDL (LDL-C) (w zakresie od 2,1 % do 6,9 %) oraz cholesterolu HDL (HDL-C) (w zakresie od 2,3 % do 5,2 %) z jednoczesnym średnim procentowym zmniejszeniem względem wartości wyjściowych stężenia trójglicerydów (w zakresie od -3,0 % do -10,8 %).

### Szczególne grupy pacjentów

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 1169 pacjentów leczonych i ujętych w zbiorczych danych bezpieczeństwa z 3 badań klinicznych, 1007 pacjentów (86,1 %) było w wieku < 65 lat, 162 pacjentów (13,9 %) było w wieku  $\geq$  65 lat, a 9 pacjentów (0,8 %) było w wieku  $\geq$  75 lat. Ogólnie, najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zgłaszane u pacjentów w wieku  $\geq$  65 lat były podobne jak u pacjentów w wieku <65 lat. Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów w wieku 65 lat i starszych jest ograniczone, a u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest bardzo ograniczone.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące, zależnie od stanu klinicznego pacjenta. Saksagliptyna i jej główny metabolit mogą być usuwane z ustroju za pomocą hemodializy (23% dawki w czasie czterech godzin). Nie prowadzono badań dotyczących usuwania dapagliflozyny za pomocą hemodializy. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrażającym życiu i musi być leczona w szpitalu. Najskuteczniejszym sposobem usunięcia mleczanu i metforminy jest hemodializa.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, produkty złożone zawierające doustne leki hipoglikemizujące, kod ATC: A10BD25.

### Mechanizm działania

Qtrilmet jest produktem leczniczym złożonym z trzech przeciwhiperglikemicznych leków o różnych, uzupełniających się mechanizmach działania prowadzącego do poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: metforminy chlorowodoru należącego do leków z grupy biguanidów, saksagliptyny będącej inhibitorem DPP-4 i dapagliflozyny - inhibitora SGLT2.

Metformina jest lekiem z grupy biguanidów o działaniu przeciwhiperglikemicznym i zmniejsza zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Lek ten nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie wywołuje hipoglikemii. Metformina może działać w trzech mechanizmach: przez zmniejszanie wytwarzania glukozy w wątrobie, poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy; przez nieznaczne zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę, poprawiając obwodowy wychwyt i wykorzystanie glukozy w mięśniach oraz przez opóźnianie wchłaniania glukozy w jelitach. Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu poprzez oddziaływanie na syntazę glikogenu. Metformina zwiększa wydajność określonych błonowych transporterów glukozy (GLUT-1 oraz GLUT-4).

Saksagliptyna jest bardzo silnym ( $K_i$ : 1,3 nM), wybiórczym, odwracalnym, kompetycyjnym inhibitorem DPP-4, enzymu odpowiedzialnego za degradację hormonów inkrzynowych. Z tego wynika zależne od stężenia glukozy zwiększenie wydzielania insuliny, co prowadzi do zmniejszenia stężeń glukozy we krwi na czczo i po posiłku.

Dapagliflozyna jest bardzo silnym ( $K_i$ : 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2). Dapagliflozyna blokuje reabsorpcję przefiltrowanej glukozy z odcinka S1 kanalik nerkowego, co skutecznie prowadzi do zmniejszenia stężenia glukozy we krwi w sposób zależny od glukozy i niezależny od insuliny. Dapagliflozyna wpływa na stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku poprzez zmniejszenie nerkowej reabsorpcji glukozy, co prowadzi do wydalania glukozy z moczem. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem wskutek hamowania SGLT2 wywołuje diurezę osmotyczną i może skutkować zmniejszeniem skurczowego ciśnienia tętniczego krwi.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność preparatu złożonego metforminy/saksagliptyny/dapagliflozyny była oceniana w pięciu randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych z aktywną kontrolą lub placebo, u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Dwa badania terapii dodanej, w których dodano dapagliflozynę do leczenia skojarzonego saksagliptyną i metforminą lub saksagliptynę do leczenia skojarzonego dapagliflozyną i metforminą, były prowadzone przez 24 tygodnie, z następującym po nich 28-tygodniowym okresem leczenia przedłużonego. W jednym, trwającym 24 tygodnie badaniu, saksagliptynę i dapagliflozynę dodano do terapii metforminą i porównywano z leczeniem saksagliptyną lub dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą. W jednym z dwóch badań wspomagających, leczenie saksagliptyną i dapagliflozyną porównywano z leczeniem glimepirydem u pacjentów, u których nie udało uzyskać się wystarczającej kontroli podczas leczenia metforminą. W drugim badaniu porównywano terapię saksagliptyną i dapagliflozyną z terapią insuliną glarginę u pacjentów, u których nie udało uzyskać się wystarczającej kontroli podczas leczenia metforminą z pochodną sulfonilomocznika lub bez niej.

### Kontrola glikemii

*Dodanie dapagliflozyny u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii, podczas leczenia skojarzonego saksagliptyną oraz metforminą*

W 24-tygodniowym randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z 28-tygodniowym przedłużeniem badania porównywano sekwencyjne dodanie dapagliflozyny 10 mg do leczenia skojarzonego saksagliptyną 5 mg oraz metforminą, z dodaniem

placebo do leczenia skojarzonego saksagliptyną (inhibitorem DPP-4) w dawce 5 mg oraz metforminą u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz niewystarczającą kontrolą glikemii ( $HbA_{1c} \geq 7\%$  oraz  $\leq 10,5\%$ ). Trzystu dwudziestu (320) pacjentów zostało zrandomizowanych po równo do grupy, w której dodano dapagliflozynę do leczenia skojarzonego saksagliptyną oraz metforminą lub do grupy, w której pacjenci otrzymywali placebo oraz saksagliptynę z metforminą. Grupy leczenia były proporcjonalnie dobrze wyważone pod względem danych demograficznych, charakterystyki pacjentów, charakterystyki choroby i wywiadu chorobowego. Średni wiek pacjentów wyniósł 55,1 roku, a 54,4% pacjentów stanowiły kobiety. Średni czas trwania T2DM w chwili przystąpienia do badania wyniósł 7,6 roku, średnie wyjściowe stężenie  $HbA_{1c}$  wyniosło 8,2%. Wszyscy pacjenci przyjmowali stałą dawkę metforminy (1500 mg na dobę lub większą), przez co najmniej 8 tygodni przed wizytą przesiewową. Maksymalną dawkę inhibitora DPP4 przyjmowało 101 pacjentów przez co najmniej 8 tygodni przed wizytą przesiewową, a następnie zmienili leczenie na saksagliptynę w dawce 5 mg przez 8 tygodni poprzedzających rozpoczęcie badania. Pozostałych 219 pacjentów rozpoczęło przyjmowanie saksagliptyny w dawce 5 mg na 16 tygodni przed rozpoczęciem badania.

W grupie, w której dapagliflozyna została dodana sekwencyjnie do leczenia skojarzonego saksagliptyną oraz metforminą po 24 tygodniach uzyskano statystycznie znamienne (wartość  $p < 0,0001$ ) większe redukcje stężenia  $HbA_{1c}$  w porównaniu z grupą, w której placebo zostało sekwencyjnie dodane do leczenia skojarzonego saksagliptyną oraz metforminą (patrz Tabela 2). Wynik dotyczący  $HbA_{1c}$  obserwowany po 24 tygodniach utrzymywał się po 52 tygodniach. Skorygowane średnie zmiany w  $HbA_{1c}$  względem wartości wyjściowych dla leczenia dapagliflozyną i saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą oraz dla leczenia placebo i saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą wyniosły odpowiednio -0,74% (95% CI: -0,90; -0,57) i 0,07% (95% CI: -0,13; 0,27). Różnica w skorygowanej średniej zmianie od wartości wyjściowych do tygodnia 52 pomiędzy grupami leczenia wyniosła -0,81% (95% CI: -1,06; -0,55).

#### *Dodanie saksagliptyny u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii, podczas leczenia skojarzonego dapagliflozyną oraz metforminą*

W 24-tygodniowym randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym przeprowadzonym u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz niewystarczającą kontrolą glikemii ( $HbA_{1c} \geq 7\%$  oraz  $\leq 10,5\%$ ) podczas leczenia skojarzonego samą metforminą i dapagliflozyną porównywano sekwencyjne dodanie saksagliptyny 5 mg do leczenia skojarzonego dapagliflozyną 10 mg oraz metforminą z dodaniem placebo do leczenia skojarzonego dapagliflozyną w dawce 10 mg oraz metforminą. Stu pięćdziesięciu trzech (153) pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy, w której dodano saksagliptynę do leczenia skojarzonego dapagliflozyną oraz metforminą, a 162 pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy, w której placebo dodano do leczenia skojarzonego dapagliflozyną oraz metforminą. Grupy leczenia były proporcjonalnie dobrze wyważone pod względem danych demograficznych, charakterystyki pacjentów, charakterystyki choroby i wywiadu chorobowego. Średni wiek pacjentów wyniósł 54,6 roku, a 52,7% pacjentów stanowiły kobiety. Średni czas trwania T2DM w chwili przystępowania do badania wyniósł 7,7 roku, średnie wyjściowe stężenie  $HbA_{1c}$  wyniosło 7,9%. Pacjenci przyjmowali ustabilizowaną dawkę metforminy (1500 mg na dobę lub większą) przez co najmniej 8 tygodni przed wizytą przesiewową, a następnie byli leczeni metforminą i dapagliflozyną w dawce 10 mg przez 10 tygodni przed rozpoczęciem badania.

W grupie, w której saksagliptyna w dawce 5 mg została dodana sekwencyjnie do leczenia skojarzonego dapagliflozyną w dawce 10 mg oraz metforminą po 24 tygodniach uzyskano statystycznie znamienne (wartość  $p < 0,0001$ ) większe redukcje stężenia  $HbA_{1c}$  w porównaniu z grupą, w której placebo zostało sekwencyjnie dodane do leczenia skojarzonego dapagliflozyną oraz metforminą (patrz Tabela 2). Wynik dotyczący  $HbA_{1c}$  obserwowany po 24 tygodniach utrzymywał się po 52 tygodniach. Po 52 tygodniach skorygowane średnie zmiany w stężeniu  $HbA_{1c}$  względem wartości wyjściowych w grupie leczonej saksagliptyną i dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą oraz w grupie otrzymującej placebo i dapagliflozynę w skojarzeniu z metforminą wyniosły odpowiednio -0,38% (95% CI: -0,53; -0,22) i 0,05% (95% CI: -0,11; 0,20). Różnica pomiędzy grupami dotycząca skorygowanej średniej zmiany od wartości wyjściowych do tygodnia 52. wyniosła -0,42% [95% CI: -0,64; -0,20].

**Tabela 2. Zmiana HbA1c względem wartości wyjściowej po 24 tygodniach, z wykluczeniem danych po interwencji u pacjentów zrandomizowanych – badania MB102129 i CV181168**

| Parametr skuteczności                                                             | Badania kliniczne z sekwencyjnym dodaniem leku                                               |                                                                |                                                                                              |                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                                                                   | Badanie MB102129                                                                             |                                                                | Badanie CV181168                                                                             |                                                                  |
|                                                                                   | Dapagliflozyna 10 mg dodana do leczenia saksagliptyną 5 mg + metforminą (N=160) <sup>†</sup> | Placebo + saksagliptyna 5 mg + metformina (N=160) <sup>†</sup> | Saksagliptyna 5 mg dodana do leczenia dapagliflozyną 10 mg + metforminą (N=153) <sup>†</sup> | Placebo + dapagliflozyna 10 mg + metformina (N=162) <sup>†</sup> |
| <b>HbA1c (%) po 24 tygodniach*</b>                                                |                                                                                              |                                                                |                                                                                              |                                                                  |
| Wartość wyjściowa (średnia)                                                       | 8,24                                                                                         | 8,16                                                           | 7,95                                                                                         | 7,85                                                             |
| Zmiana względem wartości wyjściowej (skorygowana średnia <sup>‡</sup> ) (95 % CI) | -0,82<br>(-0,96; 0,69)                                                                       | -0,10<br>(-0,24; 0,04)                                         | -0,51<br>(-0,63; -0,39)                                                                      | -0,16<br>(-0,28; -0,04)                                          |
| Różnica wpływu na HbA1c Skorygowana średnia (95 % CI)                             | -0,72<br>(-0,91; -0,53)                                                                      |                                                                | -0,35<br>(-0,52; -0,18)                                                                      |                                                                  |
| Wartość p                                                                         | < 0,0001                                                                                     |                                                                | < 0,0001                                                                                     |                                                                  |

\* Analiza LRM = Longitudinal repeated measures (analiza wzdłużna pomiarów powtarzalnych z wykorzystaniem wartości sprzed interwencji).

<sup>†</sup> N jest liczbą zrandomizowanych i leczonych pacjentów z wynikiem wyjściowym oraz wynikiem co najmniej 1 późniejszego pomiaru skuteczności.

<sup>‡</sup> Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana według wartości wyjściowej.

#### *Odsetek pacjentów osiągających HbA1c < 7% w badaniu MB102129 i w badaniu CV181168*

Odsetek pacjentów osiągających stężenie HbA1c < 7,0 % po 24 tygodniach w badaniu terapii z dodaniem dapagliflozyny 10 mg do saksagliptyny 5 mg z metforminą był większy w grupie pacjentów przyjmujących dapagliflozynę 10 mg z saksagliptyną 5 mg i z metforminą i wynosił 38,0 % [95 % CI (30,9; 45,1)] w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo oraz saksagliptynę 5 mg oraz metforminę, w której wynosił 12,4% [95 % CI (7,0; 17,9)]. Wynik dotyczący HbA1c obserwowany po 24 tygodniach utrzymywał się po 52 tygodniach. Skorygowany odsetek pacjentów z HbA1c < 7,0% po 52 tygodniach wyniósł 29,4% w grupie otrzymującej dapagliflozynę i saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą oraz 12,6% w grupie otrzymującej placebo i saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą. Skorygowana procentowa różnica po 52 tygodniach pomiędzy grupami leczenia wyniosła 16,8%.

Odsetek pacjentów osiągających stężenie HbA1c < 7,0 % po 24 tygodniach w badaniu oceniającym leczenie saksagliptyną w dawce 5 mg dodaną do dapagliflozyny w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą był większy w grupie pacjentów przyjmujących saksagliptynę 5 mg i dapagliflozynę 10 mg w skojarzeniu z metforminą i wynosił 35,3% [95% CI (28,2; 42,2)] w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo oraz dapagliflozynę 10 mg oraz metforminę, w której wynosił 23,1% [95% CI (16,9; 29,3)]. Wynik dotyczący HbA1c obserwowany po 24 tygodniach utrzymywał

się po 52 tygodniach. Skorygowany odsetek pacjentów z HbA1c < 7,0% po 52 tygodniach wyniósł 29,3% w grupie otrzymującej saksagliptynę i dapagliflozynę z metforminą oraz 13,1% w grupie otrzymującej placebo i dapagliflozynę z metforminą. Skorygowana procentowa różnica po 52 tygodniach pomiędzy grupami leczenia wyniosła 16,2%.

*Terapia skojarzona saksagliptyną w dawce 5 mg i dapagliflozyną w dawce 10 mg u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia metforminą*

Łącznie 534 dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii podczas monoterapii metforminą (HbA1c  $\geq 8\%$  oraz  $\leq 12\%$ ), uczestniczyło w tym 24-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z aktywną kontrolą, mającym na celu sprawdzenie wyższości terapii badanej poprzez porównanie leczenia skojarzonego dapagliflozyną w dawce 10 mg i saksagliptyną w dawce 5 mg dodanego równocześnie do leczenia metforminą, z leczeniem, w którym dodano samą tylko saksagliptynę (inhibitor DPP-4) lub samą tylko dapagliflozynę (inhibitor SGLT-2) do metforminy. Grupy leczenia były proporcjonalnie dobrze wyważone w odniesieniu do danych demograficznych, charakterystyki pacjentów, charakterystyki choroby i wywiadu chorobowego. Średni wiek pacjentów wyniósł 53,8 roku, a 49,8% pacjentów stanowiły kobiety. Średni czas trwania T2DM w chwili przystąpienia do badania wynosił 7,6 roku, średnia wyjściowa wartość HbA1c wyniosła 8,94%, a pacjenci przyjmowali ustaloną dawkę metforminy (1 500 mg na dobę lub większą) przez co najmniej 8 tygodni przed wizytą przesiewową. Pacjenci byli randomizowani do jednej z trzech podwójnie zaślepionych grup leczenia, w których otrzymywali: dapagliflozynę w dawce 10 mg i saksagliptynę w dawce 5 mg dodane do leczenia metforminą, saksagliptynę w dawce 5 mg i placebo dodane do leczenia metforminą lub dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo dodane do leczenia metforminą.

Po 24 tygodniach w grupie pacjentów otrzymujących saksagliptynę oraz dapagliflozynę uzyskano istotnie większą redukcję stężenia HbA1c w porównaniu z grupą otrzymującą saksagliptynę lub z grupą przyjmującą dapagliflozynę (patrz Tabela 3).

**Tabela 3. Wartość HbA1c po 24 tygodniach w badaniu klinicznym z aktywną kontrolą, mającym na celu porównanie wyników leczenia skojarzonego saksagliptyną w dawce 5 mg i dapagliflozyną w dawce 10 mg dodanego jednocześnie do leczenia metforminą, z leczeniem metforminą, w którym dodano samą saksagliptynę w dawce 5 mg lub samą dapagliflozynę w dawce 10 mg**

| Parametr skuteczności                                                                                                 | Saksagliptyna<br>5 mg<br>+dapagliflozyna<br>10 mg<br>+ metformina<br>N=179 <sup>†</sup> | Saksagliptyna<br>5 mg<br>+ metformina<br>N=176 <sup>†</sup> | Dapagliflozyna<br>10 mg<br>+ metformina<br>N=179 <sup>†</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>HbA1c (%) po 24 tygodniach*</b>                                                                                    |                                                                                         |                                                             |                                                               |
| Wartość wyjściowa (średnia)                                                                                           | 8,93                                                                                    | 9,03                                                        | 8,87                                                          |
| Zmiana względem wartości<br>wyjściowej (skorygowana<br>średnia <sup>‡</sup> )<br>[95% Przedział ufności<br>(ang. CI)] | -1,47<br>(-1,62; -1,31)                                                                 | -0,88<br>(-1,03; -0,72)                                     | -1,20<br>(-1,35; -1,04)                                       |
| Różnica względem leczenia<br>saksagliptyną + metforminą<br>(skorygowana średnia <sup>‡</sup> )<br>(95% CI)            | -0,59 <sup>§</sup><br>(-0,81; -0,37)                                                    | -                                                           | -                                                             |
| Różnica względem leczenia<br>dapagliflozyną + metforminą<br>(skorygowana średnia <sup>‡</sup> )<br>(95% CI)           | -0,27 <sup>¶</sup><br>(-0,48; -0,05)                                                    | -                                                           | -                                                             |

\* Analiza LRM = Longitudinal repeated measures (analiza wzdłużna pomiarów powtarzalnych z wykorzystaniem pomiarów sprzed interwencji).

† Zrandomizowani i leczeni pacjenci.

‡ Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana według wartości wyjściowej.

§ wartość  $p < 0,0001$ .

¶ wartość  $p = 0,0166$ .

Większość pacjentów w tym badaniu miała wyjściową wartość HbA1c  $> 8\%$  (patrz Tabela 4). Dodanie skojarzonego leczenia saksagliptyną w dawce 5 mg i dapagliflozyną w dawce 10 mg do leczenia metforminą spójnie wykazywało większą redukcję wartości HbA1c, niezależnie od wyjściowego stężenia HbA1c w porównaniu z leczeniem, w którym do metforminy dodawano samą saksagliptynę w dawce 5 mg lub samą dapagliflozynę w dawce 10 mg. W odrębnej analizie wstępnie określonych podgrup średnie zmniejszenia stężenia HbA1c względem wartości wyjściowych były na ogół większe u pacjentów z większymi wartościami wyjściowymi stężeń HbA1c.

**Tabela 4. Analiza podgrup wg stężenia wyjściowego HbA1c po 24 tygodniach u pacjentów zrandomizowanych**

| Leczenie                                                                                                           | Skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowych HbA1c w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowego stężenia HbA1c |                                   |                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                                                                    | $< 8,0\%$                                                                                                                    | $\geq 8\%$ do $< 9,0\%$           | $\geq 9,0\%$                      |
| Saksagliptyna + dapagliflozyna + metformina<br>Skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowej<br>(95% CI) | -0,80<br>(n=37)<br>(-1,12; -0,47)                                                                                            | -1,17<br>(n=56)<br>(-1,44; -0,90) | -2,03<br>(n=65)<br>(-2,27; -1,80) |
| Saksagliptyna + metformina<br>Skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowej<br>(95% CI)                  | -0,69<br>(n=29)<br>(-1,06; -0,33)                                                                                            | -0,51<br>(n=51)<br>(-0,78; -0,25) | -1,32<br>(n=63)<br>(-1,56; -1,09) |
| Dapagliflozyna + metformina<br>Skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowej<br>(95% CI)                 | -0,45<br>(n=37)<br>(-0,77; -0,13)                                                                                            | -0,84<br>(n=52)<br>(-1,11; -0,57) | -1,87<br>(n=62)<br>(-2,11; -1,63) |

n = liczba pacjentów, u których nie brakowało wyniku wyjściowego oraz po 24 tygodniach.

Odsetek pacjentów osiągających HbA1c  $< 7\%$

Po 24 tygodniach stężenie HbA1c na poziomie poniżej 7% osiągnęło 41,4 % [95 % CI(34,5; 48,2)] pacjentów w grupie przyjmującej saksagliptynę w dawce 5 mg w skojarzeniu z dapagliflozyną w dawce 10 mg, w porównaniu z 18,3% [95 % CI (13,0; 23,5)] pacjentów w grupie pacjentów przyjmujących saksagliptynę w dawce 5 mg oraz 22,2 % [95 % CI (16,1; 28,3)] pacjentów w grupie pacjentów przyjmujących dapagliflozynę w dawce 10 mg.

*Leczenie skojarzone saksagliptyną w dawce 5 mg i dapagliflozyną w dawce 10 mg w porównaniu z leczeniem glimepirydem u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia metforminą*

W 52-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z kontrolą aktywną, prowadzonym w grupach równoległych ze 104-tygodniowym przedłużeniem badania z

zaślepieniem leczeniem porównywano doustne leczenie raz na dobę saksagliptyną w dawce 5 mg raz na dobę i dapagliflozyną w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą, z leczeniem glimepirydem (pochodną sulfonilomocznika) podawanym raz na dobę, w stopniowo zwiększanej dawce z zakresu 1-6 mg w skojarzeniu z placebo i metforminą u pacjentów z T2DM i nieodpowiednią kontrolą glikemii ( $HbA1c \geq 7,5\%$  oraz  $\leq 10,5\%$ ) podczas stosowania samej metforminy. U pacjentów otrzymujących glimepiryd/placebo stopniowo zwiększano dawkę w okresie 12 tygodni, rozpoczynając od dawki 1 mg na dobę do osiągnięcia dawki zapewniającej optymalną glikemię ( $FPG < 6,1$  mmol/l) lub do największej tolerowanej dawki, w ciągu pierwszych 12 tygodni. Następnie, dawkę glimepirydu/placebo utrzymywano na stałym poziomie, z wyjątkiem sytuacji stopniowego jej zmniejszania, aby zapobiec hipoglikemii.

W 52 tygodniu skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej  $HbA1c$  wyniosła -1,35% w grupie pacjentów otrzymujących saksagliptynę w dawce 5 mg i dapagliflozynę w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą ( $N=218$ ) w porównaniu z grupą otrzymującą glimepiryd -0,98% w skojarzeniu z metforminą ( $N=212$ ) [różnica -0,37%, 95% CI (-0,57, -0,18),  $p>0.001$ ].

*Leczenie saksagliptyną w dawce 5 mg i dapagliflozyną w dawce 10 mg, w porównaniu z leczeniem insuliną glargine u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia metforminą z pochodną sulfonilomocznika lub bez*

W 24-tygodniowym, randomizowanym, otwartym badaniu z kontrolą aktywną i prowadzonym w grupach równoległych z 28-tygodniowym przedłużeniem badania porównywano doustne leczenie saksagliptyną w dawce 5 mg i dapagliflozyną w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą podawanymi raz na dobę z pochodną sulfonilomocznika lub bez z leczeniem insuliną glargine podawaną podskórnie w stopniowo zwiększanych dawkach w skojarzeniu z metforminą z pochodną sulfonilomocznika lub bez u pacjentów z T2DM i niewystarczającą kontrolą glikemii ( $HbA1c \geq 8,0\%$  i  $\leq 12,0\%$ ).

W 24 tygodniu, skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej  $HbA1c$  wyniosła -1,67% dla pacjentów otrzymujących saksagliptynę w dawce 5 mg i dapagliflozynę w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą z SU lub bez ( $N=319$ ), co było „nie-gorsze” (ang. non-inferior) w odniesieniu do zmiany -1,54% redukcji stężenia  $HbA1c$  względem wartości wyjściowej u pacjentów leczonych insuliną glargine w skojarzeniu z metforminą, z SU lub bez ( $N=312$ ) [różnica -0,13%, 95% CI (-0,30, 0,03)].

#### Wpływ na masę ciała

Leczenie skojarzone saksagliptyną w dawce 5 mg i dapagliflozyną w dawce 10 mg w porównaniu z glimepirydem u pacjentów z T2DM bez wystarczającej kontroli glikemii podczas monoterapii metforminą spowodowało znamiennej różnicę w odniesieniu do zmiany średniej masy ciała po 52 tygodniach. Skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowych wyniosła -3,11 kg [95% CI (-3,65; -2,57)] w grupie otrzymującej saksagliptynę w dawce 5 mg i dapagliflozynę w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą oraz 0,95 kg [95% CI (0,38; 1,51)] w grupie otrzymującej glimepiryd w skojarzeniu z metforminą. Różnica w średniej masie ciała pomiędzy grupami leczenia wyniosła -4,06 kg (95% CI [-4,84; -3,28]  $p < 0,001$ ) po 52 tygodniach.

Leczenie skojarzone saksagliptyną w dawce 5 mg i dapagliflozyną w dawce 10 mg z metforminą, z pochodną sulfonilomocznika lub bez, w porównaniu z leczeniem insuliną glargine i metforminą, z SU lub bez, spowodowało znamiennej różnicę dotyczącą zmiany masy ciała po 24 tygodniach. Średnia zmiana od wartości wyjściowych wyniosła -1,50 kg [95% CI (-1,89; -1,11)] w grupie otrzymującej saksagliptynę 5 mg i dapagliflozynę 10 mg w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do 2,14 kg [95% CI (1,75; 2,54)] w grupie otrzymującej insulinę glargine w skojarzeniu z metforminą. Różnica w średniej masie ciała pomiędzy grupami leczenia wyniosła -3,64 kg [95% CI (-4,20; -3,09)  $p < 0,001$ ].

W badaniu z jednoczesnym dodaniem saksagliptyny i dapagliflozyny, skorygowana średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 24 tygodniach (z wykluczeniem danych uzyskanych po interwencji) wynosiła -2,05 kg [95% CI (-2,52, -1,58)] w grupie leczonej saksagliptyną 5 mg i dapagliflozyną 10 mg w skojarzeniu z metforminą oraz -2,39 kg [95% CI (-2,87; -1,91)] w grupie

leczonej dapagliflozyną 10 mg w skojarzeniu z metforminą, natomiast w grupie otrzymującej saksagliptynę 5 mg w skojarzeniu z metforminą masa ciała nie zmieniła się (0,00 kg) [95% CI (-0,48; 0,49)].

#### Wpływ na ciśnienie tętnicze

W badaniu MB102129 i w badaniu CV181168 leczenie produktem Qtrilmet skutkowało zmianą skurczowego ciśnienia tętniczego względem wartości wyjściowej o -1,3 do -2,2 mmHg oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego o -0,5 do -1,2 mmHg spowodowaną łagodnym działaniem moczopędnym produktu leczniczego Qtrilmet. Ten niewielki wpływ zmniejszający ciśnienie tętnicze był niezmienny w czasie i po 24 tygodniach w różnych grupach leczenia podobne liczby pacjentów wykazywały skurczowe ciśnienie tętnicze < 130 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze < 80 mmHg.

W badaniu porównującym jednoczesne leczenie saksagliptyną i dapagliflozyną z glimepirydem u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas monoterapii metforminą zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi po 52 tygodniach w grupie otrzymującej saksagliptynę w dawce 5 mg i dapagliflozynę w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą [-2,6 mmHg 95% CI (-4,4; -0,8)] było większe niż w grupie otrzymującej glimepiryd w skojarzeniu z metforminą [1,0 mmHg 95% CI (-0,9; 2,9)]. Różnica pomiędzy grupami leczenia w średnim skurczowym ciśnieniu krwi wyniosła -3,6 mmHg [95% CI (-6,3; -1,0) p = 0,007].

#### Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

W zbiorczej analizie bezpieczeństwa zdarzenia sercowo-naczyniowe (CV), które zostały orzeczone i potwierdzone jako zdarzenia sercowo-naczyniowe były zgłaszane łącznie u 1,0 % pacjentów w grupie leczonych saksagliptyną oraz dapagliflozyną z metforminą, u 0,6 % pacjentów w grupie leczonych saksagliptyną oraz metforminą, oraz u 0,9 % pacjentów w grupie leczonych dapagliflozyną oraz metforminą.

#### Metformina

W prospektywnym, randomizowanym (UKPDS) badaniu klinicznym określono długoterminową korzyść intensywnej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. Analiza wyników dotyczących pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po niepowodzeniu terapii samą dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wystąpienia wszelkich związanych z cukrzycą powikłań w grupie pacjentów przyjmujących metforminę (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) względem leczonych samą dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjento-lat), p=0,0023 oraz względem leczonych pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną w monoterapii potraktowanych łącznie (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat), p=0,0034;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny związanej z cukrzycą: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat, p=0,017;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat względem leczonych samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat, (p=0,011), oraz względem leczonych pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną w monoterapii potraktowanych łącznie 18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat (p=0,021);
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat, (p=0,01).

*Wpływ saksagliptyny na wystąpienie powikłań naczyniowych u pacjentów z cukrzycą – badanie leczenia trombolitycznego w zawałe mięśnia sercowego (badanie SAVOR)*

Badanie SAVOR było badaniem oceniającym wpływ saksagliptyny na wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych u 16 492 pacjentów z HbA1c  $\geq 6,5\%$  oraz  $<12\%$  (12 959 pacjentów z uprzednio rozpoznaną chorobą układu krążenia i 3533 pacjentów tylko z wieloma czynnikami ryzyka wystąpienia choroby układu krążenia), którzy zostali losowo przydzieleni do przyjmowania saksagliptyny (n=8 280) lub placebo (n=8 212) dodanych do obowiązujących w danym regionie standardowych metod zmniejszania stężenia HbA1c i krążeniowych czynników ryzyka. Populacja badana obejmowała pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat (n=8 561) oraz  $\geq 75$  lat (n=2 330), z prawidłową czynnością nerek lub z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (n=13 916), a także z umiarkowanymi (n=2 240) lub ciężkimi (n=336) zaburzeniami czynności nerek.

Pierwszorzędownym punktem końcowym bezpieczeństwa stosowania (ang. non-inferiority – lek nie gorszy) oraz pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności (ang. superiority – lek lepszy) był złożony punkt końcowy obejmujący czas do pierwszego wystąpienia któregośkolwiek spośród następujących głównych zdarzeń niepożądanych dotyczących układu krążenia (ang. Major Adverse CV Events, MACE): zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem zawału mięśnia sercowego lub niezakończonego zgonem udaru mózgu.

Po średnim okresie obserwacji wynoszącym 2 lata w badaniu osiągnięto pierwszorzędowny punkt końcowy bezpieczeństwa wykazujący, że saksagliptyna nie zwiększa ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo, gdy jest stosowana jako lek dodany do bieżącej terapii podstawowej.

Nie zaobserwowano żadnej korzyści wynikającej ze stosowania leku w odniesieniu do MACE lub śmiertelności z dowolnej przyczyny.

Jedna ze składowych drugorzędowego złożonego punktu końcowego, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, występowała częściej w grupie saksagliptyny (3,5%) w porównaniu z grupą placebo (2,8%), przy czym nominalna istotność statystyczna przemawiała na korzyść placebo [HR = 1,27; (95% CI 1,07; 1,51); P = 0,007]. Definitywne określenie klinicznie istotnych czynników, na podstawie których byłoby możliwe przewidzenie zwiększonego ryzyka względnego związanego z leczeniem saksagliptyną nie było możliwe. Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca, niezależnie od leczenia, do którego zostali oni przypisani, można identyfikować w oparciu o znane czynniki ryzyka niewydolności serca, takie jak występowanie w wywiadzie w warunkach wyjściowych niewydolności serca lub zaburzeń czynności nerek. Jednakże, u pacjentów przyjmujących saksagliptynę, u których według wywiadu uprzednio wystąpiła niewydolność serca lub zaburzenia czynności nerek w warunkach wyjściowych nie występowało zwiększone ryzyko względem pacjentów przyjmujących placebo w odniesieniu do głównych lub drugorzędowych złożonych punktów końcowych lub śmiertelności z dowolnej przyczyny.

Inny drugorzędowy punkt końcowy, śmiertelność z dowolnej przyczyny, występował z częstością 5,1 % w grupie pacjentów przyjmujących saksagliptynę oraz 4,6 % w grupie pacjentów przyjmujących placebo. Częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych była zrównoważona w grupach leczenia. Stwierdzono liczebną nierównowagę w zakresie zgonów z przyczyn nie sercowo-naczyniowych, których więcej występowało w grupie pacjentów przyjmujących saksagliptynę (1,8 %) niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo (1,4 %) [HR=1,27; (95 % CI 1,00; 1,62); P=0,051].

### Dapagliflozyna

W programie badań klinicznych przeprowadzono metaanalizę incydentów sercowo-naczyniowych. W programie klinicznym u 34,4% uczestników występowały choroby układu krążenia w wywiadzie (wyłączając nadciśnienie), a u 67,9% nadciśnienie tętnicze. Współczynnik ryzyka porównujący dapagliflozynę z lekiem porównawczym wynosił 0,79% (95% CI: 0,58; 1,07), co wskazuje, iż w tej analizie dapagliflozyna nie powoduje zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2. Dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego oraz udaru stwierdzono współczynnik ryzyka 0,77 (95% CI: 0,54; 1,10).

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Qtrilmet we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Potwierdzono biorównoważność produktu leczniczego Qtrilmet w postaci tabletek z poszczególnymi składnikami leku (metforminą w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu, saksagliptyną, i dapagliflozyną) u osób zdrowych, którzy przyjęli lek po posiłku.

### Wchłanianie

*Metformina:* Po doustnym podaniu pojedynczej dawki metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu stężenie  $C_{max}$  osiągane jest po medianie 7 godzin, w zakresie od 4 do 8 godzin. Stopień wchłaniania metforminy (mierzony na podstawie AUC) zawartej w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu zwiększył się o około 50%, gdy lek był podawany z pokarmem. Pokarm nie miał wpływu na  $C_{max}$  i  $T_{max}$  metforminy.

*Saksagliptyna:* Saksagliptyna, po podaniu doustnym na czczo, była szybko wchłaniana, a maksymalne stężenie ( $C_{max}$ ) saksagliptyny i jej głównego metabolitu w osoczu było osiągane odpowiednio, w ciągu 2 i 4 godzin ( $T_{max}$ ). Wartości  $C_{max}$  i AUC dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu zwiększały się proporcjonalnie do zwiększenia dawki saksagliptyny i ta zależność od dawki była obserwowana w zakresie dawek do 400 mg. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki 5 mg saksagliptyny średnie wartości AUC dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu w osoczu wynosiły odpowiednio 78 ng h/ml i 214 ng h/ml. Odpowiada to wartości  $C_{max}$  odpowiednio 24 ng/ml i 47 ng/ml. Zmienność osobnicza  $C_{max}$  i AUC dla saksagliptyny wynosiła mniej niż 12%.

*Dapagliflozyna:* Dapagliflozyna była szybko i dobrze wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie dapagliflozyny w osoczu ( $C_{max}$ ) było zazwyczaj osiągane w ciągu 2 godzin po podaniu na czczo. Geometryczne średnie wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  dapagliflozyny w stanie stacjonarnym po zastosowaniu dawek 10 mg raz na dobę wynosiły odpowiednio 158 ng/ml i 628 ng h/ml. Bezwzględna biodostępność dapagliflozyny po doustnym podaniu dawki 10 mg wynosi 78%. Pokarm ma względnie niewielki wpływ na farmakokinetykę dapagliflozyny u osób zdrowych. Podanie dapagliflozyny z bogatotłuszczowym posiłkiem zmniejsza jej  $C_{max}$  nawet o 50% i wydłuża  $T_{max}$  o około 1 godzinę, ale nie zmienia AUC w porównaniu ze stanem na czczo. Te zmiany nie są uważane za klinicznie znaczące.

### Dystrybucja

*Metformina:* Wiązanie się z białkami osocza jest nieistotne. Metformina przenika i umiejscawia się w erytrocytach. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze niż maksymalne stężenie w osoczu i występuje w przybliżeniu po tym samym czasie. Krwinki czerwone najwyraźniej stanowią drugorzędowy kompartment dystrybucji. Średnia wartość  $V_d$  mieściła się w zakresie 63-276 litrów.

*Saksagliptyna:* W warunkach *in vitro* wiązanie się z białkami saksagliptyny i jej głównego metabolitu w surowicy krwi jest nieistotne. Dlatego zmiany stężenia białek we krwi, w różnych

stadiach choroby (np. niewydolność nerek lub wątroby) nie powinny wpływać na dostępność saksagliptyny. Objętość dystrybucji saksagliptyny wynosi 205 l.

*Dapagliflozyna:* Dapagliflozyna w około 91% wiąże się z białkami osocza. Wiązanie się dapagliflozyny z białkiem nie było zaburzone przez różne współistniejące schorzenia (np. zaburzenia czynności nerek lub wątroby). Średnia objętość dystrybucji dapagliflozyny w stanie stacjonarnym wynosiła 118 l.

### Metabolizm

*Metformina:* Metformina jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. U ludzi nie stwierdzono występowania jakichkolwiek metabolitów metforminy.

*Saksagliptyna:* Metabolizm saksagliptyny zachodzi przede wszystkim z udziałem cytochromu P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Główny aktywny metabolit saksagliptyny, 5-OH-saksagliptyna, jest także wybiórczym, odwracalnym, kompetycyjnym inhibitorem DPP-4, wykazującym połowę siły działania saksagliptyny.

W badaniach *in vitro* saksagliptyna oraz jej główny metabolit nie hamowały CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4, ani nie indukowały CYP1A2, 2B6, 2C9 lub 3A4.

*Dapagliflozyna:* Dapagliflozyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do uzyskania dapagliflozyny 3-O-glukuronidu, który jest nieaktywnym metabolitem. Dapagliflozyny 3-O-glukuronid lub inne metabolity nie biorą udziału w obniżaniu stężenia glukozy. Powstawanie dapagliflozyny 3-O-glukuronidu odbywa się przy udziale UGT1A9, enzymu obecnego w wątrobie i nerkach, a metabolizm za pośrednictwem CYP u ludzi ma mniejsze znaczenie dla drogi wydalania.

W badaniach *in vitro* dapagliflozyna nie hamowała izoenzymów cytochromu P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani nie indukowała CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4. Z tego względu nie jest spodziewane oddziaływanie dapagliflozyny na klirens metaboliczny równocześnie podawanych produktów leczniczych, które są metabolizowane przez te enzymy.

### Eliminacja

*Metformina:* Klirens nerkowy metforminy wynosi  $> 400$  ml/min, co wskazuje na to, że metformina jest eliminowana w drodze filtracji kłębuszkowej oraz wydzielania kanalikowego. Po doustnym podaniu metforminy pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 6,5 godziny.

*Saksagliptyna:* Średni okres półtrwania w osoczu ( $t_{1/2}$ ) dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu wynosił odpowiednio 2,5 i 3,1 godziny, a średni czas  $t_{1/2}$  hamowania receptora DPP-4 w osoczu wynosił 26,9 godziny. Saksagliptyna jest wydalana przez nerki i wątrobę. Po podaniu pojedynczej dawki 50 mg  $^{14}$ C-saksagliptyny, dawka wydalona z moczem to w 24% saksagliptyna, 36% jej aktywny metabolit i 75% całkowita radioaktywność. Średni klirens nerkowy saksagliptyny ( $\sim 230$  ml/min) był większy niż szacowana średnia wartość filtracji kłębkowej ( $\sim 120$  ml/min), co może sugerować aktywne wydalanie przez nerki.

*Dapagliflozyna:* Średni końcowy okres półtrwania w osoczu ( $t_{1/2}$ ) dla dapagliflozyny wynosił 12,9 godziny po pojedynczym doustnym podaniu dawki 10 mg zdrowym ochotnikom. Średni całkowity klirens układowy dapagliflozyny po podaniu dożylnym wynosił 207 ml/min. Dapagliflozyna i powiązane metabolity są głównie wydalane z moczem, przy czym mniej niż 2% dapagliflozyny jest wydalane w postaci niezmienionej.

### Liniowość lub nieliniowość

*Metformina:* W stanie stacjonarnym wartości AUC i  $C_{max}$  są mniejsze niż odpowiadająca dawka metforminy o przedłużonym uwalnianiu w zakresie od 500 do 2000 mg podawanej raz na dobę.

*Saksagliptyna:*  $C_{\max}$  i AUC dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu zwiększały się proporcjonalnie do dawki saksagliptyny. Nie stwierdzono istotnej kumulacji saksagliptyny ani jej głównego metabolitu podczas wielokrotnego podawania raz na dobę przy żadnej ze stosowanych dawek dobowych. Podczas 14-dniowego stosowania saksagliptyny raz na dobę, w dawkach od 2,5 mg do 400 mg, nie obserwowano zależności klirensu saksagliptyny ani jej głównego metabolitu od dawki, ani od czasu podawania.

*Dapagliflozyna:* Ekspozycja dapagliflozyny rosła proporcjonalnie do zwiększania jej dawki w zakresie od 0,1 do 500 mg, a jej farmakokinetyka pozostawała bez zmian po powtórным zastosowaniu dobowych dawek do 24 tygodni.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Zaburzenia czynności nerek

*Metformina:* Dostępne dane pochodzące od osób z umiarkowaną niewydolnością nerek są skąpe i dlatego nie można wiarygodnie oszacować ekspozycji układowej na metforminę w tej podgrupie pacjentów w porównaniu z osobami o prawidłowej czynności nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek okres półtrwania metforminy w osoczu i we krwi jest wydłużony, a klirens nerkowy jest zmniejszony co prowadzi do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

*Saksagliptyna:* Po podaniu pojedynczej dawki saksagliptyny u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (lub u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, ESRD), sklasyfikowanych na podstawie klirensu kreatyniny, średnie wartości AUC saksagliptyny były odpowiednio 1,2-krotnie, 2,1-krotnie oraz 4,5-krotnie większe niż wartości AUC u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W przypadku 5-OH-saksagliptyny wartości AUC również były zwiększone. Stopień zaburzenia czynności nerek nie wpływał na wartości  $C_{\max}$  saksagliptyny ani jej głównego metabolitu.

*Dapagliflozyna:* Średnia ekspozycja układowa dapagliflozyny w stanie stacjonarnym (20 mg raz na dobę przez 7 dni) u osób z cukrzycą typu 2 i łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (określonymi na podstawie klirensu osoczkowego ioheksolu) była o 32%, 60% i 87% większa niż w przypadku osób z cukrzycą typu 2 i prawidłową czynnością nerek. W stanie stacjonarnym, dobowe wydalenie glukozy z moczem było wysoce zależne od czynności nerek, a wydalenie glukozy z moczem u pacjentów z cukrzycą typu 2 kształtowało się następująco: 85 g/dobę u osób z prawidłową czynnością nerek, 52 g/dobę u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, 18 g/dobę u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i 11 g/dobę u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie jest znany wpływ hemodializy na ekspozycję dapagliflozyny.

##### Zaburzenia czynności wątroby

*Metforminy chlorowodorek:* Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki metforminy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

*Saksagliptyna:* U osób z łagodnymi (klasa A w skali Child-Pugh), umiarkowanymi (klasa B w skali Child-Pugh) lub ciężkimi (klasa C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na saksagliptynę była odpowiednio 1,1-krotnie; 1,4-krotnie i 1,8-krotnie większa, a ekspozycja na BMS-510849 (metabolit saksagliptyny) była mniejsza odpowiednio o 22%, 7% i 33%, niż u osób zdrowych.

*Dapagliflozyna:* U osób z łagodnymi lub umiarkowanymi (klasa A i B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby średnie wartości  $C_{\max}$  i AUC dapagliflozyny były odpowiednio do 12% i 36% większe niż u zdrowych, odpowiadających im osób z grupy kontrolnej. Różnice te nie były uważane za klinicznie znaczące. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa

C w skali Child-Pugh) średnie wartości  $C_{\max}$  i AUC były większe odpowiednio o 40% i 67% od wartości obserwowanych w grupie kontrolnej osób zdrowych.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

*Metforminy chlorowodorek:* Ograniczone dane pochodzące z kontrolowanych badań farmakokinetycznych ze stosowaniem metforminy o zdrowych osób w podeszłym wieku sugerują, że całkowity klirens osoczowy metforminy jest zmniejszony, okres półtrwania wydłuża się, a  $C_{\max}$  zwiększa się w porównaniu ze zdrowymi osobami młodymi. Na podstawie tych danych wydaje się, że zmiana farmakokinetyki metforminy wraz z wiekiem jest głównie skutkiem zmiany czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

*Saksagliptyna:* U pacjentów w podeszłym wieku (65-80 lat) AUC dla saksagliptyny było o około 60% większe w porównaniu z pacjentami młodszymi (18-40 lat). Uważa się, że nie ma to znaczenia klinicznego.

*Dapagliflozyna:* Nie stwierdzano klinicznie znaczącego zwiększenia ekspozycji biorąc pod uwagę tylko wiek u osób w wieku do 70 lat. Jednakże, można oczekiwać zwiększonej ekspozycji ze względu na pogorszenie czynności nerek związane z wiekiem. Brak wystarczających danych, aby określić stopień ekspozycji na działanie leku u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.

#### Płeć

*Metforminy chlorowodorek:* Parametry farmakokinetyczne metforminy nie różniły się istotnie pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami z cukrzycą typu 2, gdy były one analizowane z uwzględnieniem płci (mężczyźni=19, kobiety=16). Podobnie, w kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2, przeciwhiperglikemiczne działanie metforminy było porównywalne u mężczyzn i u kobiet.

*Saksagliptyna:* U kobiet stwierdza się około 25% większą ekspozycję ogólnoustrojową na saksagliptynę. Nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych różnic parametrów farmakokinetycznych między mężczyznami a kobietami.

*Dapagliflozyna:* Średnia wartość  $AUC_{ss}$  dapagliflozyny u kobiet jest o około 22% większa niż u mężczyzn.

#### Przynależność rasowa

*Metforminy chlorowodorek:* Nie przeprowadzono badań parametrów farmakokinetycznych metforminy w zależności od przynależności rasowej.

*Saksagliptyna:* Przynależność rasowa nie została określona jako statystycznie istotna zmienna towarzysząca wpływająca na klirens saksagliptyny i jej metabolitu.

*Dapagliflozyna:* Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w ekspozycji układowej pomiędzy rasą białą, czarną lub azjatycką.

#### Masa ciała

*Saksagliptyna:* Masa ciała wykazywała niewielki i klinicznie nieistotny wpływ na ekspozycję na saksagliptynę. U kobiet stwierdzono około 25% większą ogólnoustrojową ekspozycję na saksagliptynę, przy czym różnica ta nie jest uważana za klinicznie istotną.

*Dapagliflozyna:* Ekspozycja na dapagliflozynę zmniejsza się ze wzrostem masy ciała. W konsekwencji, u pacjentów z mniejszą masą ciała występuje zwiększona ekspozycja, a u pacjentów

o większej masie ciała ta ekspozycja jest nieco mniejsza. Jednakże, wspomniane różnice w ekspozycji nie zostały uznane za klinicznie znaczące.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane uzyskane z badań nieklinicznych metforminy, saksagliptyny lub dapagliflozyny nie ujawniły żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka, na podstawie wyników konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, genotoksyczności lub rakotwórczości.

*Saksagliptyna:* U makaków jawańskich (ang. cynomolgus monkey) saksagliptyna powodowała odwracalne zmiany skórne (strupy, owrzodzenia i martwicę) na końcowych częściach ciała (ogon, palce, krocze i (lub) nos). Dawka przy której nie występują uszkodzenia (ang. No Effect Level, NOEL) jest dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu, odpowiednio 1-krotnie i 2-krotnie większa niż ekspozycja po dawce zalecanej u ludzi (ang. recommended human dose, RHD) wynoszącej 5 mg/dobę. Znaczenie kliniczne zmian skórnych nie jest znane i nie obserwowano zmian skórnych u ludzi.

U wszystkich badanych gatunków zaczynając od ekspozycji 7 razy większej niż po RHD, obserwowano zmiany w układzie immunologicznym w postaci niewielkiej, niepostępującej, limfoidalnej hiperplazji śledziony, węzłów chłonnych i szpiku kostnego, jednak nie powodowały one niekorzystnych następstw.

U psów saksagliptyna miała działanie toksyczne na przewód pokarmowy, w tym występowały krwawe i (lub) śluzowe stolce i enteropatia po zastosowaniu dużych dawek, a dawka NOEL dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu jest odpowiednio 4-krotnie i 2-krotnie większa niż ekspozycja u ludzi po podaniu RHD. Wpływ na masę ciała potomstwa był obserwowany do 92 i 120 dnia po urodzeniu, odpowiednio u samic i samców.

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych leczenia skojarzonego metforminą/saksagliptyną/dapagliflozyną.

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

*Metformina:* Badania na zwierzętach, którym podawano metforminę nie wskazują na występowanie szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka lub płodu, poród i rozwój pourodzeniowy.

*Saksagliptyna:* Saksagliptyna wywiera wpływ na płodność samców i samic szczura po podaniu jej w dużych dawkach, powodujących jawne objawy działania toksycznego. Saksagliptyna w żadnej badanej dawce nie miała działania teratogenne u szczurów ani królików. Po podaniu dużych dawek u szczurów, saksagliptyna powodowała opóźnienie uwapnienia (zaburzenie rozwojowe) miednicy płodów i zmniejszoną masę urodzeniową płodów (przy objawach toksycznych u matki), przy dawce NOEL 303-krotnie i 30-krotnie większej niż ekspozycja u ludzi odpowiednio dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu, po RHD. U królików działanie saksagliptyny było ograniczone do niewielkich zmian szkieletu płodów obserwowanych po dawkach toksycznych dla matki (NOEL 158-krotnie i 224-krotnie większa niż ekspozycja odpowiednio dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu, po RHD). W badaniach oceniających wpływ na rozwój pre- i postnatalny u szczurów, saksagliptyna powodowała zmniejszenie masy płodów przy dawkach toksycznych dla matki, przy NOEL 488-krotnie i 45-krotnie większej niż ekspozycja u ludzi odpowiednio dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu po RHD. Wpływ na masę ciała potomstwa był obserwowany do 92 i 120 dnia po urodzeniu, odpowiednio u samic i samców.

*Dapagliflozyna:* Bezpośrednie podanie dapagliflozyny właśnie odstawionym od matki, młodocianym szczurom oraz pośrednia ekspozycja w późnej fazie ciąży (okres odpowiadający 2 i 3 trymestrowi ciąży u ludzi pod względem dojrzewania nerek) i podczas karmienia piersią wiąże się ze zwiększoną częstością występowania i (lub) nasileniem rozszerzenia miedniczek i kanalików nerkowych u potomstwa.

W badaniu toksyczności u młodych, w którym dapagliflozynę podawano bezpośrednio młodym szczurom od 21 do 90 doby po urodzeniu, obserwowano przypadki rozszerzania miedniczek i kanalików nerkowych (z zależnymi od dawki przyrostami masy nerek oraz makroskopowym powiększeniem nerek) po zastosowaniu wszystkich dawek; ekspozycja u młodocianych przy najmniejszej zastosowanej dawce była przynajmniej 15-krotnie większa niż przy maksymalnej dawce zalecanej u ludzi. Rozszerzenie miedniczek i kanalików nerkowych obserwowane u młodocianych zwierząt nie uległy w pełni odwróceniu w ciągu około 1 miesiąca okresu zdrowienia.

Matki szczurów otrzymywały dapagliflozynę od 6 dnia ciąży do 21 dnia po porodzie, a młode osobniki były pośrednio narażone na działanie leku *in utero* i podczas karmienia. Zwiększoną częstość występowania lub nasilenie rozszerzania miedniczek i kanalików nerkowych obserwowano u dorosłego potomstwa leczonych matek, ale tylko przy zastosowaniu największych badanych dawek (ekspozycje na dapagliflozynę u matki i młodocianego osobnika były odpowiednio 1415-krotnością i 137-krotnością wartości obserwowanych u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Dodatkowa toksyczność rozwojowa była ograniczona do zależnej od dawki redukcji masy ciała młodocianych i była obserwowana jedynie po zastosowaniu dawek  $\geq 15$  mg/kg mc./dobę (ekspozycja u młodocianych będącą  $\geq 29$ -krotnością wartości u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki). Toksyczność u matki była widoczna tylko przy zastosowaniu największych badanych dawek i ograniczone do przemijającego zmniejszenia masy ciała i konsumpcji pożywienia. Dawka niepowodująca dających się zaobserwować uszkodzeń (NOAEL) w odniesieniu do toksyczności rozwojowej związana jest z ekspozycją ogólnoustrojową matki, która jest w przybliżeniu 19-krotnością wartości występującej u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki.

W dodatkowych badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu u królików, dapagliflozyna nie powodowała toksyczności u matki ani rozwojowej po zastosowaniu żadnej z badanych dawek; największa badana dawka odpowiadała ogólnoustrojowej ekspozycji stanowiącej 1191-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi. U szczurów, dapagliflozyna nie wykazywała działania letalnego na zarodek, ani działania teratogenne przy ekspozycji do 1441-krotności wartości obserwowanych u ludzi przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki u ludzi.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki

Karmelozy sól sodowa (E466)  
Krospowidon (E1202)  
Hypromeloza (E464)  
Laktoza, bezwodna  
Magnezu stearynian (E470b)  
Celuloza, mikrokryształiczna (E460i)  
Krzemionka dentystyczna (E551)

#### Otoczka tabletki

*Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu*

Makrogol (E1521)  
Alkohol poliwinylowy (E1203)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk (E553b)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelaza tlenek czarny (E172)

*Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu*

Makrogol (E1521)  
Alkohol poliwinylowy (E1203)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk (E553b)  
Żelaza tlenek czarny (E172)  
Żelaza tlenek żółty (E172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

*Blister PVC/PCTFE/alu*

Okres ważności: 2 lata

*Blister PA/alu/PVC/alu*

Okres ważności: 30 miesięcy

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

*Blister PVC/PCTFE/alu*

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

*Blister PA/alu/PVC/alu*

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

*Blister PVC/PCTFE/alu*

Opakowanie zawierające 14, 28, 56 i 196 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu w blisterach z oznaczeniem dni tygodnia.

Opakowanie zawierające 14, 28, 56, 60 i 196 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu w blisterach.

*Blister PA/alu/PVC/alu*

Opakowanie zawierające 14, 28, 56, 60 i 196 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu w blisterach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

*Blister PVC/PCTFE/alu*

EU/1/19/1401/001 14 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/002 28 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/003 56 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/004 60 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/005 196 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/006 14 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (blister z oznaczeniem dni tygodnia)  
EU/1/19/1401/007 28 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (blister z oznaczeniem dni tygodnia)  
EU/1/19/1401/008 56 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (blister z oznaczeniem dni tygodnia)  
EU/1/19/1401/009 196 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (blister z oznaczeniem dni tygodnia)

*Blister PA/alu/PVC/alu*

EU/1/19/1401/010 14 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/011 28 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/012 56 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/013 60 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/014 196 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

*Blister PVC/PCTFE/alu*

EU/1/19/1401/015 14 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/016 28 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/017 56 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/018 60 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/019 196 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/020 14 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (blister z oznaczeniem dni tygodnia)  
EU/1/19/1401/021 28 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (blister z oznaczeniem dni tygodnia)  
EU/1/19/1401/022 56 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (blister z oznaczeniem dni tygodnia)  
EU/1/19/1401/023 196 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (blister z oznaczeniem dni tygodnia)

*Blister PA/alu/PVC/alu*

EU/1/19/1401/024 14 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/025 28 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/026 56 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/027 60 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/028 196 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 listopada 2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

### **ANEKS III**

#### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

#### **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO KARTONOWE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu  
metforminy chlorowodorek/saksagliptyna/dapagliflozyna

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 850 mg metforminy chlorowodorku, saksagliptyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 2,5 mg saksagliptyny i dapagliflozyny propanodiol jednowodny w ilości odpowiadającej 5 mg dapagliflozyny.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

14 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
28 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
56 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
60 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
196 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

*Blister PVC/PCTFE/alu:*

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

*Blister PVC/PCTFE/alu*

EU/1/19/1401/001 14 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/002 28 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/003 56 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/004 60 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/005 196 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/006 14 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (blister z oznaczeniem dni tygodnia)  
EU/1/19/1401/007 28 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (blister z oznaczeniem dni tygodnia)  
EU/1/19/1401/008 56 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (blister z oznaczeniem dni tygodnia)  
EU/1/19/1401/009 196 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (blister z oznaczeniem dni tygodnia)

*Blister PA/alu/PVC/alu*

EU/1/19/1401/010 14 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/011 28 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/012 56 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/013 60 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/014 196 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletki  
metforminy HCl/ saksagliptyna/dapagliflozyna

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY Z OZNACZENIEM DNI TYGODNIA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletki  
metforminy HCl/saksagliptyna/dapagliflozyna

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

pn. wt. śr. czw. pt. sob. ndz.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO KARTONOWE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu  
metforminy chlorowodorek/saksagliptyna/dapagliflozyna

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 1000 mg metforminy chlorowodoru, saksagliptyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 2,5 mg saksagliptyny i dapagliflozyny propanodiol jednowodny w ilości odpowiadającej 5 mg dapagliflozyny.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

14 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
28 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
56 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
60 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
196 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

*Blister PVC/PCTFE/alu:*

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

*Blister PVC/PCTFE/alu*

EU/1/19/1401/015 14 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/016 28 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/017 56 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/018 60 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/019 196 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/020 14 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (blister z oznaczeniem dni tygodnia)  
EU/1/19/1401/021 28 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (blister z oznaczeniem dni tygodnia)  
EU/1/19/1401/022 56 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (blister z oznaczeniem dni tygodnia)  
EU/1/19/1401/023 196 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (blister z oznaczeniem dni tygodnia)

*Blister PA/alu/PVC/alu*

EU/1/19/1401/024 14 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/025 28 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/026 56 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/027 60 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu  
EU/1/19/1401/028 196 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletki  
metforminy HCl/ saksagliptyna/dapagliflozyna

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY Z OZNACZENIEM DNI TYGODNIA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletki  
metforminy HCl/ saksagliptyna/dapagliflozyna

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

pn. wt. śr. czw. pt. sob. ndz.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia nadopuszczenie do obrotu

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

**Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu**  
**Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu**  
metforminy chlorowodorek/saksagliptyna/dapagliflozyna

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Qtrilmet i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Qtrilmet
3. Jak przyjmować lek Qtrilmet
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Qtrilmet
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Qtrilmet i w jakim celu się go stosuje

Lek Qtrilmet zawiera substancje czynne metforminę, saksagliptynę i dapagliflozynę. Każda z nich należy do grupy leków zwanych „doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi”. Ten lek przyjmowany jest doustnie w celu leczenia cukrzycy i każda z substancji czynnych leku działa inaczej w leczeniu tej choroby.

Ten lek stosuje się w leczeniu cukrzycy zwanej cukrzycą typu 2. W cukrzycy typu 2, trzustka nie wytwarza wystarczającej ilości insuliny lub organizm nie jest w stanie prawidłowo wykorzystać wytwarzanej insuliny. Prowadzi to do dużego stężenia cukru (glukozy) we krwi. Trzy substancje czynne zawarte w leku Qtrilmet zmniejszają ilość cukru we krwi, gdyż powodują, że jest on pobierany do komórek lub wydalany z organizmu wraz z moczem.

Qtrilmet jest podawany wyłącznie osobom dorosłym w wieku 18 lat i starszym. Jest on stosowany, gdy inne doustne leki przeciwcukrzycowe, wraz z dietą i aktywnością fizyczną, nie są w stanie zapewnić wystarczającej kontroli cukrzycy. Przyjmuje się go osobno lub można go łączyć z innym rodzajem leku przeciwcukrzycowego, zwanym pochodną sulfonilomocznika.

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Qtrilmet

##### Kiedy nie przyjmować leku Qtrilmet:

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na metforminę, saksagliptynę, dapagliflozynę, lub którykolwiek z pozostałych składników leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeżeli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła ciężka reakcja alergiczna na którykolwiek z wymienionych niżej leków stosowanych w celu utrzymania kontroli stężenia cukru we krwi:
  - o „gliptyny” (lub inhibitory DPP-4) – takie jak alogliptyna, linagliptyna, sitagliptyna lub
  - o „gliflozyny” (lub inhibitory SGLT2) – takie jak kanagliflozyna i empagliflozyna.

- jeśli u pacjenta występuje niekontrolowana cukrzyca z:
  - o ciężką hiperglikemią (bardzo dużym stężeniem glukozy we krwi)
  - o nudnościami, wymiotami, biegunką, szybką utratą masy ciała
  - o kwasicą mleczanową (patrz „Ryzyko kwasicy mleczanowej” niżej)
  - o kwasicą ketonową, w której substancje zwane ciałami ketonowymi kumulują się we krwi i która może prowadzić do cukrzycowego stanu przedśpiączkowego. Objawy obejmują ból brzucha, szybkie i głębokie oddychanie, senność lub oddech o nieprawidłowym owocowym zapachu.
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła śpiączka cukrzycowa.
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie.
- jeśli pacjent utracił dużą ilość płynów z organizmu (odwodnienie) – z powodu długotrwałej lub ciężkiej biegunki lub jeśli pacjent wymiotował kilka razy z rzędu (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności” niżej).
- jeśli pacjent w ostatnim czasie przebył zawał serca lub jeśli pacjent ma niewydolność serca bądź ciężkie choroby układu krążenia lub trudności z oddychaniem.
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby.
- jeśli pacjent spożywa duże ilości alkoholu, codziennie lub tylko od czasu do czasu (patrz punkt „Stosowanie leku Qtrilmet z alkoholem”).

Nie należy przyjmować leku Qtrilmet, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji odnosi się do pacjenta. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarzka przed przyjęciem leku Qtrilmet.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Qtrilmet i w trakcie leczenia należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarzka:

- jeśli u pacjenta występują wymioty, ból brzucha, skurcze mięśni, złe samopoczucie ogólne z silnym zmęczeniem, trudnościami w oddychaniu oraz obniżenie temperatury ciała i spowolnienie pracy serca. Mogą być to objawy bardzo rzadkiego, ale bardzo ciężkiego działania niepożądanego zwanego **kwasicą mleczanową**, która może pojawić się podczas stosowania leku Qtrilmet, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej wzrasta również przy niekontrolowanej cukrzycy, ciężkich zakażeniach, długotrwałym głodzeniu lub spożywaniu alkoholu, odwodnieniu (więcej informacji, patrz niżej), chorobach wątroby i wszelkich stanach medycznych, w których występuje niedotlenienie części ciała (takich jak ostra ciężka choroba serca). **Należy przerwać przyjmowanie leku Qtrilmet i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy kwasicy mleczanowej**, ponieważ jest to stan nagły zagrażający życiu, wymagający natychmiastowej pomocy medycznej i mogący prowadzić do śpiączki.
- jeśli u pacjenta szybko wystąpi zmniejszenie masy ciała, nudności lub wymioty, ból brzucha, silne pragnienie, szybkie i głębokie oddechy, splątanie, niezwykła senność lub zmęczenie, słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu. Mogą być to objawy innego rzadko występującego, ale bardzo ciężkiego, a niekiedy zagrażającego życiu działania niepożądanego zwanego **cukrzycową kwasicą ketonową**. W tym stanie dochodzi do zwiększonego stężenia „ciał ketonowych” w moczu lub krwi, co stwierdza się w badaniach. Ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej może zwiększać się w razie długotrwałego głodzenia, nadmiernego spożycia alkoholu, odwodnienia, nagłego zmniejszenia dawki insuliny, lub z powodu dużego zabiegu chirurgicznego lub ciężkiej choroby (co zwiększa zapotrzebowanie na insulinę). **Należy przerwać przyjmowanie leku Qtrilmet i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy cukrzycowej kwasicy ketonowej, ponieważ jest to stan nagły zagrażający życiu, wymagający natychmiastowej pomocy medycznej.**
- jeśli u pacjenta doszło do znacznej utraty płynów w organizmie, na przykład z powodu silnych wymiotów, biegunki, gorączki, nudności, zwiększonej potliwości w wyniku narażenia na

wysokie temperatury lub jeśli pacjent nie jest w stanie jeść lub pić. **Należy na krótki czas przerwać przyjmowanie leku Qtrilmet, jeśli u pacjenta występuje stan prowadzący do odwodnienia.** Należy zapytać lekarza o dalsze wskazówki i wyznaczenie czasu ponownego przyjęcia leku Qtrilmet.

- jeśli u pacjenta występuje cukrzyca typu 1. Nie należy stosować leku Qtrilmet w leczeniu cukrzycy typu 1.
- jeśli u pacjenta występuje obecnie lub występowała w przeszłości choroba trzustki.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby.
- jeśli u pacjenta zdolność organizmu do zwalczania zakażeń jest zmniejszona (mniejsza odporność), np. z powodu choroby AIDS lub stosowanych leków, np. po transplantacji (przeszczepieniu) narządów.
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła ciężka reakcja nadwrażliwości (alergia) lub jeśli lekarz podejrzewał jej wystąpienie.
- jeśli pacjent ma lub miał ciężką chorobę serca.
- jeśli u pacjenta występują czynniki ryzyka rozwoju niewydolności serca, takie jak choroby nerek. Lekarz poinformuje pacjenta, jakie są objawy niewydolności serca. Objawy te mogą obejmować nasilającą się duszność, szybkie zwiększenie masy ciała i obrzęk kostek lub stóp. Należy zwrócić uwagę na te objawy i natychmiast zgłosić lekarzowi, farmaceutce lub pielęgniarce wystąpienie któregośkolwiek z nich.
- jeśli pacjent miał lub ma niskie ciśnienie tętnicze (niedociśnienie).
- jeśli pacjent ma bardzo duże stężenia cukru we krwi, przez co może być odwodniony (utrata zbyt dużej ilości płynów). Możliwe objawy odwodnienia wymienione są w punkcie 4. Przed rozpoczęciem stosowania leku Qtrilmet należy poinformować lekarza, jeśli wystąpił którykolwiek z tych objawów.
- jeśli u pacjenta często występują zakażenia układu moczowego lub u pacjenta aktualnie występuje ciężkie zakażenie układu moczowego, w tym urosepsa (ogólnoustrojowe zakażenie wywodzące się z układu moczowego) lub odmiedniczkowe zapalenie nerek, które może powodować gorączkę i (lub) dreszcze, pieczenie podczas oddawania moczu, obecność krwi w moczu, ból pleców lub ból w boku. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w przypadku wystąpienia u pacjenta któregośkolwiek spośród tych objawów.
- jeśli pacjent ma ostry ból stawów.
- jeśli pacjent przyjmuje pioglitazon w celu zmniejszenia stężenia cukru we krwi - stosowanie leku Qtrilmet może nie być zalecane.
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków: glukokortykoidy, agoniści receptorów beta-2, leki moczopędne, karbamazepina, deksametazon, fenobarbital, fenytoina i ryfampicyna, ponieważ mogą one osłabiać działanie leku Qtrilmet (patrz „Lek Qtrilmet a inne leki”).
- jeśli pacjent ma 75 lat lub więcej.
- jeśli u pacjenta występuje zwiększenie liczby czerwonych krwinek, obserwowane w wynikach badań.

Jeśli którekolwiek z tych ostrzeżeń dotyczy pacjenta (lub pacjent nie jest pewien), należy omówić to się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Qtrilmet.

### **Zabiegi chirurgiczne i operacje**

Jeśli pacjent wymaga dużego zabiegu chirurgicznego, musi zaprzestać przyjmowania leku Qtrilmet podczas zabiegu i przez jakiś czas po nim. Lekarz zdecyduje kiedy pacjent powinien przerwać i kiedy wznowić leczenie lekiem Qtrilmet.

### **Cukrzycowe zmiany skórne i choroby stóp**

Uszkodzenia skóry, takie jak owrzodzenia to częste powikłania cukrzycy. Może wystąpić wysypka podczas stosowania zarówno saksagliptyny, jak i dapagliflozyny (patrz punkt 4). Należy przestrzegać zaleceń dotyczących pielęgnacji skóry, przekazanych przez lekarza lub pielęgniarkę. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta na skórze pojawią się pęcherze, ponieważ może to być oznaką stanu zwanego pemfigoidem pęcherzowym. Lekarz może zalecić zaprzestanie stosowania leku Qtrilmet.

W przypadku wszystkich chorych na cukrzycę ważne jest regularne kontrolowanie stanu stóp oraz przestrzeganie wszelkich zaleceń dotyczących pielęgnacji stóp udzielanych przez lekarza.

Należy natychmiast zgłosić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi zespół takich objawów, jak ból, wrażliwość na dotyk, zaczerwienienie lub obrzęk zewnętrznych narządów płciowych albo okolicy między narządami płciowymi a odbytem, z jednoczesną gorączką lub złym samopoczuciem ogólnym. Mogą to być objawy rzadkiego, ale ciężkiego lub nawet zagrażającego życiu zakażenia, zwanego martwiczym zapaleniem powięzi krocza lub zgorzelą Fourniera, prowadzącego do uszkodzenia tkanki podskórnej. Konieczne jest natychmiastowe rozpoczęcie leczenia zgorzeli Fourniera.

### **Czynność nerek**

Należy kontrolować czynność nerek przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia tym lekiem. Czynność nerek będzie kontrolowana przynajmniej raz w roku lub częściej, w przypadku pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z pogarszającą się czynnością nerek.

### **Badanie moczu**

Ze względu na mechanizm działania leku Qtrilmet, podczas jego stosowania badania laboratoryjne wykazą obecność cukru w moczu.

### **Dzieci i młodzież**

Lek Qtrilmet nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie prowadzono badań w tej grupie wiekowej.

### **Lek Qtrilmet a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności przed przyjęciem leku Qtrilmet należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- leki zmniejszające ciśnienie krwi, w tym inhibitory ACE (jak enalapryl lub ramipryl), antagoniści receptora angiotensyny II (takie jak losartan lub candesartan).
- insulinę, pochodne sulfonilomocznika (takie jak glimepiryd) lub pioglitazon zmniejszające stężenie cukru we krwi.
- leki zwiększające wytwarzanie moczu i obniżające ciśnienie krwi (leki moczopędne). Lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku Qtrilmet. Możliwe objawy nadmiernej utraty płynów z organizmu wymienione w punkcie 4.
- leki, które mogą zmieniać stężenie metforminy we krwi, szczególnie, jeśli pacjent ma upośledzoną czynność nerek (takie jak werapamil, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprym, wandetanib, izawukonazol, kryzotynib lub olaparyb).
- jeśli pacjent stosuje leki zawierające którąkolwiek z następujących substancji czynnych:
  - o agonści receptorów beta-2 adrenergicznych - używane w leczeniu astmy.
  - o karbamazepinę, fenobarbital lub fenytoinę – leki stosowane w zapobieganiu napadom (drgawkom) lub leczeniu długotrwałego bólu.
  - o cymetydynę – stosowaną w leczeniu chorób żołądka.
  - o kortykosteroidy, takie jak deksametazon, które są stosowane w leczeniu stanów zapalnych w takich chorobach jak astma i zapalenie stawów.
  - o diltiazem – stosowany w leczeniu dusznicy bolesnej (ból w klatce piersiowej) oraz w celu zmniejszenia ciśnienia krwi.
  - o ketokonazol w tabletkach – stosowany w leczeniu zespołu Cushinga, (gdy organizm wytwarza nadmiar kortyzolu).
  - o ryfampicynę – antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń, takich jak gruźlica.
  - o niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), takie jak ibuprofen i celekoksyb („inhibitor COX-2”) - stosowane w leczeniu bólu i stanów zapalnych.

Jeżeli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub pacjent nie ma pewności), należy omówić to lekarzem przed zastosowaniem leku Qtrilmet.

Jeśli konieczne jest wstrzyknięcie do krwiobiegu pacjenta środka kontrastowego zawierającego jod, na przykład w celu prześwietlenia lub badania obrazowego, należy przerwać stosowanie leku Qtrilmet przed wstrzyknięciem lub w trakcie wstrzyknięcia. Lekarz zdecyduje, kiedy należy przerwać i kiedy wznowić leczenie lekiem Qtrilmet.

#### **Stosowanie leku Qtrilmet z alkoholem**

Należy unikać nadmiernego spożywania alkoholu podczas przyjmowania leku Qtrilmet, ponieważ może to zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności” i „Kiedy nie przyjmować leku Qtrilmet”).

#### **Ciąża i karmienie piersią**

Qtrilmet nie jest zalecany podczas ciąży i jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę lub planuje mieć dziecko, lekarz poprosi pacjentkę o zaprzestanie przyjmowania tego leku. Należy skontaktować się z lekarzem, aby ustalić najlepszy sposób kontroli stężenia cukru we krwi podczas ciąży.

Nie należy stosować leku Qtrilmet, jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią. Metformina przenika do mleka kobiecego w małych ilościach. Nie wiadomo, czy saksagliptyna i dapagliflozyna przenikają do mleka karmiących matek. Jeśli pacjentka karmi lub chciałaby karmić piersią, powinna o tym powiedzieć lekarzowi, zanim zacznie przyjmować ten lek.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Nie jest spodziewane zakłócanie przez lek Qtrilmet zdolności prowadzenia pojazdów lub posługiwania się jakimikolwiek narzędziami i obsługiwania maszyn. Jednakże nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli po przyjęciu leku Qtrilmet pacjent ma zawroty głowy. Stosowanie tego leku może spowodować także nadmierne zmniejszenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemia), objawiające się drżeniem mięśni, potliwością, szybkim biciem serca, zaburzeniami widzenia, bólem głowy i zmieszaniem.

#### **Qtrilmet zawiera laktozę**

Qtrilmet zawiera laktozę (cukier zawarty w mleku). Jeśli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem leku.

#### **Zawartość sodu**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **3. Jak przyjmować lek Qtrilmet**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

#### **Ile leku należy przyjmować**

Lekarz przepisze pacjentowi stosowanie leku Qtrilmet o odpowiedniej mocy na podstawie stężenia cukru we krwi oraz informacji o przyjmowanych innych lekach przeciwcukrzycowych. Zalecana dawka to dwie tabletki przyjmowane raz na dobę.

Maksymalna zalecana dawka dobową leku Qtrilmet wynosi 2000 mg metforminy, 5 mg saksagliptyny i 10 mg dapagliflozyny.

#### **Zmiana leczenia na lek Qtrilmet**

Jeśli pacjent już przyjmuje metforminę, saksagliptynę i dapagliflozynę w postaci pojedynczych tabletek lub saksagliptynę i dapagliflozynę, jako lek złożony jednocześnie z metforminą, lekarz może

zalecić pacjentowi ich zamianę na ten lek. W celu uniknięcia przedawkowania, nie należy kontynuować przyjmowania pojedynczych (osobnych) tabletek tych leków i leku Qtrilmet.

#### **Przyjmowanie tego leku**

- Tabletki należy połykać w całości popijając połową szklanki wody.
- Tabletki należy zażywać z pokarmem. Zmniejszy to ryzyko działań niepożądanych na żołądek.
- Tabletki należy przyjmować mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.

W trakcie przyjmowania leku w stolcu pacjenta mogą pojawić się resztki otoczki tabletki. Jest to normalna pozostałość po uwolnieniu całości leku w organizmie.

Lekarz może zalecić pacjentowi stosowanie również innych leków w celu zmniejszenia ilości cukru we krwi. Należy pamiętać, aby stosować leki zgodnie z zaleceniami lekarza. Pomoże to uzyskać najlepsze wyniki leczenia.

#### **Dieta i ćwiczenia**

Aby właściwie kontrolować cukrzycę, pacjent powinien zgodnie z zaleceniami lekarza nadal stosować właściwą dietę i utrzymywać aktywność fizyczną, nawet, jeśli stosuje ten lek. Szczególnie, jeśli pacjent stosuje dietę cukrzycową w celu kontroli masy ciała, powinien ją kontynuować podczas stosowania leku Qtrilmet.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Qtrilmet**

W przypadku zażycia większej niż zalecana liczby tabletek leku Qtrilmet, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub udać do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku. Duże przedawkowanie może prowadzić do kwasicy mleczanowej (patrz punkty 2 i 4).

#### **Pominięcie przyjęcia leku Qtrilmet**

Sposób postępowania w przypadku pominięcia przyjęcia dawki leku Qtrilmet na czas:

- Jeśli od czasu, gdy pacjent powinien był przyjąć pominiętą dawkę upłynęło mniej niż 12 godzin, należy przyjąć dawkę leku Qtrilmet jak tylko pacjent sobie o tym przypomni. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Jeśli od czasu, gdy pacjent powinien był przyjąć pominiętą dawkę upłynęło więcej niż 12 godzin, należy pominąć zapomnianą dawkę. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Nie należy stosować podwójnej dawki leku Qtrilmet w celu uzupełnienia zapomnianej dawki.

#### **Przerwanie przyjmowania leku Qtrilmet**

Nie należy przerywać stosowania leku Qtrilmet bez porozumienia z lekarzem. Stężenie cukru we krwi może się zwiększyć po odstawieniu leku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Niektóre objawy wymagają natychmiastowej pomocy medycznej:**

**Należy przerwać stosowanie leku Qtrilmet i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych ciężkich objawów niepożądanych.**

- **Ciężka reakcja alergiczna (nadwrażliwości)**, obserwowane rzadko (może dotyczyć maksymalnie 1 na 1000 osób)  
Objawy ciężkiej reakcji alergicznej:
  - o wysypka
  - o wypukłe czerwone plamy na skórze (pokrzywka)
  - o obrzmienie twarzy, warg, języka i gardła, które mogą utrudniać oddychanie lub połykanie.

Lekarz może przepisać pacjentowi leki w celu leczenia reakcji alergicznej oraz inny lek do leczenia cukrzycy.

- **Kwasica mleczanowa**, obserwowana bardzo rzadko (może dotyczyć maksymalnie 1 na 10 000 osób)  
Qtrilmet może powodować bardzo rzadkie, ale bardzo ciężkie działanie niepożądane zwane kwasicą mleczanową.  
Objawy kwasicy mleczanowej obejmują:
  - o wymioty
  - o ból brzucha
  - o skurcze mięśni
  - o złe samopoczucie ogólne z silnym zmęczeniem
  - o trudności w oddychaniu
  - o obniżoną temperaturę ciała i spowolnioną pracę sercaJeśli objawy te wystąpią, należy **przerwać przyjmowanie leku Qtrilmet i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala**, ponieważ kwasica mleczanowa może prowadzić do śpiączki.
- **Zapalenie trzustki**, obserwowane niezbyt często (może dotyczyć maksymalnie 1 na 100 osób)  
Objawy zapalenia trzustki:
  - o silny i długotrwały ból brzucha (w okolicy żołądka), który może promieniować do pleców
  - o nudności i wymioty.
- **Odwodnienie (zbyt duża utrata płynów z organizmu)**, obserwowane niezbyt często (może dotyczyć maksymalnie 1 na 100 osób)  
Objawy odwodnienia:
  - o znaczna suchość lub lepkość w ustach, silne uczucie pragnienia
  - o uczucie senności lub zmęczenia
  - o wydalanie małej ilości moczu lub niewydalanie moczu
  - o szybka akcja serca.
- **Zakażenia układu moczowego**, obserwowane często (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 10 osób)  
Objawy ciężkiego zakażenia układu moczowego:
  - o gorączka, dreszcze
  - o uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
  - o zmieniona częstotliwość oddawania moczu, w tym pilna potrzeba częstszego oddawania moczu
  - o cuchnący lub mętny wygląd moczu
  - o ból pleców lub ból w boku
- **Cukrzycowa kwasica ketonowa**, obserwowana rzadko (może dotyczyć maksymalnie 1 na 1000 osób)  
Objawy cukrzycowej kwasicy ketonowej (patrz także punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”):
  - o zwiększenie zawartości „ciał ketonowych” stwierdzone w badaniach laboratoryjnych moczu lub krwi
  - o szybka utrata masy ciała
  - o nudności lub wymioty
  - o ból brzucha
  - o nadmierne pragnienie
  - o szybkie i głębokie oddychanie
  - o splątanie
  - o niezwykła senność lub zmęczenie
  - o słodki zapach wydychanego powietrza, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub odmienny zapach moczu lub potu.

Te objawy mogą wystąpić niezależnie od stężenia cukru we krwi. Lekarz może postanowić o czasowym lub całkowitym zaprzestaniu leczenia lekiem Qtrilmet.

**Należy natychmiast przerwać przyjmowanie leku Qtrilmet i skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z powyższych ciężkich działań niepożądanych.**

**Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:**

- **Martwicze zapalenie powięzi krocza** lub inaczej zgorzel Fourniera, ciężkie zakażenie tkanek miękkich zewnętrznych narządów płciowych albo okolicy między narządami płciowymi a odbytem, obserwowane bardzo rzadko (patrz punkt 2 „Cukrzycowe zmiany skórne i choroby stóp”).

**Należy skontaktować się z lekarzem tak szybko jak jest to możliwe, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:**

- **małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia)**, obserwowane bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób), jeśli ten lek jest stosowany z innym lekiem przeciwcukrzycowym powodującym hipoglikemię.  
Objawy małego stężenia cukru we krwi:
  - o drżenia, pocenie, uczucie niepokoju, przyspieszona akcja serca
  - o uczucie głodu, ból głowy, zaburzenia widzenia
  - o zmiany nastroju lub uczucie splątania.Lekarz poinformuje pacjenta jak należy leczyć zbyt małe stężenie cukru we krwi i jak postępować w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z powyższych objawów niepożądanych.

**Inne działania niepożądane podczas stosowania leku Qtrilmet to:**

**Bardzo częste**

- nudności, wymioty
- biegunka lub ból brzucha
- utrata łaknienia
- zakażenia górnych dróg oddechowych obejmujące:
  - o zakażenie górnej części klatki piersiowej lub płuc
  - o zakażenie zatok z uczuciem bólu i dyskomfortu w okolicy policzków i oczu (zapalenie zatok)
  - o zapalenie nosa lub gardła (zapalenie nosogardzieli) (objawy obejmują przeziębienie i ból gardła)

**Częste**

- zakażenia (plesniawki) narządów płciowych – penisa lub pochwy (objawy mogą obejmować podrażnienie, swędź, nietypową wydzielinę lub przykry zapach)
- ból pleców
- nadmierne wydalenie moczu lub potrzeba częstszego oddawania moczu
- zawroty głowy
- zmęczenie
- silny ból stawów (artralgia)
- ból brzucha i niestrawność (dyspepsja)
- wymioty, zapalenie żołądka
- zapalenie żołądka lub jelit zazwyczaj spowodowane przez zakażenie (zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit)
- bóle głowy, bóle mięśni (mialgia)
- zmiany w wynikach badań laboratoryjnych (zmiany stężenia cholesterolu lub tłuszczów we krwi, zwiększenie liczby czerwonych krwinek we krwi lub zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny)
- wysypka
- zmiany smaku
- opuchnięcie dłoni, kostek lub stóp (obrzęki obwodowe)

### Niezbyt częste

- pragnienie
- zaparcie
- wstawanie w nocy, aby oddać mocz
- suchość w ustach
- zmniejszenie masy ciała
- zmniejszenie czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny lub mocznika (stwierdzone w badaniach laboratoryjnych krwi)
- wysypka skórna, która może mieć postać wypukłych grudek, podrażnienie skóry lub swędzenie skóry
- utrudnienie wzwodu lub utrzymania erekcji (zaburzenie erekcji)
- zakażenia grzybicze
- łagodna reakcja alergiczna (nadwrażliwości) (wysypka)
- świąd w okolicy narządów płciowych (świąd narządów płciowych, świąd sromu i pochwy) lub dyskomfort podczas oddawania moczu

### Bardzo rzadkie

- zmniejszenie stężenia witaminy B<sub>12</sub> we krwi
- nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby, zapalenie wątroby
- zaczerwienienie skóry (rumień), świąd lub swędząca wysypka (pokrzywka)

**Częstość nieznana** (nie można określić częstości występowania na podstawie dostępnych danych)

- pęcherze na skórze (pemfigoid pęcherzowy)

### Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Qtrilmet

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku kartonowym po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

**Blister PVC/PCTFE/alu:**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**Blister RA/alu/PVC/alu:**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Qtrilmet

- Substancjami czynnymi leku są metformina, saksagliptyna i dapagliflozyna.  
*Qtrilmet 850 mg/ 2,5 mg/5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu:*

- o Każda tabletka zawiera oraz 850 mg metforminy chlorowodorku, saksagliptyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 2,5 mg saksagliptyny i dapagliflozyny propanodiol jednowodny w ilości odpowiadającej 5 mg dapagliflozyny.

*Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu:*

- o Każda tabletka zawiera 1000 mg metforminy chlorowodorku, saksagliptyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 2,5 mg saksagliptyny i dapagliflozyny propanodiol jednowodny w ilości odpowiadającej 5 mg dapagliflozyny.

- Pozostałe składniki to:

- o rdzeń tabletki: karmelozy sól sodowa (E466) (patrz punkt 2 „Zawartość sodu”), celuloza mikrokryształiczna (E460i), krospowidon (E1202), hypromeloza (E464), laktoza bezwodna (patrz punkt 2 „Lek Qtrilmet zawiera laktozę”), magnezu stearynian (E470b), krzemionka dentystyczna (E551).

- o otoczka tabletki:

*Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu:*

Makrogol (E1521), alkohol poliwinylowy (E1203), tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172).

*Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu:*

Makrogol (E1521), alkohol poliwinylowy (E1203), tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czarny (E172), żelaza tlenek żółty (E172).

### **Jak wygląda lek Qtrilmet i co zawiera opakowania**

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu to beżowe, obustronnie wypukłe, owalne tabletki o wymiarach 11 x 21 mm z nadrukiem „3005” po jednej stronie tabletki.

Qtrilmet 1000 mg/2,5 mg/5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu to zielone, obustronnie wypukłe, owalne tabletki o wymiarach 11 x 21 mm z nadrukiem „3002” po jednej stronie tabletki.

Qtrilmet 850 mg/2,5 mg/5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu i Qtrilmet 1000mg/2,5 mg/5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu są dostępne w blistrach. Opakowania zawierają 14, 28, 56 i 196 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu w blistrach z oznaczeniem dni tygodnia oraz 14, 28, 56, 60 i 196 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu w blistrach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

### **Podmiot odpowiedzialny**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

### **Wytwórca**

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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 9100

**Polska**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

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

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:  
<http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu